

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ИНСТИТУТ СТОМАТОЛОГИИ
АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК УКРАИНЫ»

ГОНЧАРУК Сергей Владимирович

УДК 616-08-039-71:616-003.725:616.311

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ
ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ
ИЗ КОРНЕЙ ЦИКОРИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ
СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА**

14.01.22-стоматология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, проф.
Скиба Василий Яковлевич

Одесса-2008

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
РАЗДЕЛ 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА И МЕТОДАХ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ (обзор литературы).....	12
1.1. Современные представления об этиологии и патогенезе заболеваний слизистой оболочки полости рта.....	12
1.2. Современные подходы к применению препаратов для профилактики и лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта.....	19
1.3. Обоснование к применению цикория для профилактики и лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта.....	25
РАЗДЕЛ 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	32
2.1. Клинико-лабораторные методы исследования.....	33
2.2. Используемые в работе материалы, реактивы и оборудование...	35
2.3. Методы микробиологических исследований.....	36
2.4. Методы биохимических исследований.....	37
2.5. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта.....	38
2.6. Статистическая обработка результатов исследований.....	44
РАЗДЕЛ 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЗУБНОГО ЭЛИКСИРА "ЦИКОРИЙ".....	45
3.1. Рецепттура и технология получения зубного эликсира "Цикорий"..	45
3.2. Исследования безвредности зубного эликсира "Цикорий".....	47

3.3. Влияние зубного эликсира "Цикорий" на состояние полости рта при экспериментальном стоматите.....	50
РАЗДЕЛ 4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ПРЕПАРАТА "КАЛЬЦИКОР"	62
4.1. Технология получения таблетированного препарата "КальЦикор".....	62
4.2. Изучение безвредности биологической добавки "КальЦикор"	64
4.3. Экспериментальные исследования антистрессовых свойств препарата "КальЦикор"	66
4.4. Изучение лечебно-профилактического действия препарата "КальЦикор" при фтористой интоксикации.....	71
РАЗДЕЛ 5. КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ ПРЕПАРАТОВ ИЗ КОРНЕЙ ЦИКОРИЯ.....	74
РАЗДЕЛ 6. АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	93
ВЫВОДЫ.....	102
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	104
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	105

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ	– аланинтрансаминаза
АПИ	– антиоксидантно-прооксидантный индекс
АСТ	– аспартаттрансаминаза
БАВ	– биологически активные вещества
ИЛ	– интерлейкин
КОЕ	– коллагенообразующая единица
КПЛ	– красный плоский лишай
КФ	– кислая фосфатаза
ЛПС	– липополисахарид
МДА	– малоновый диальдегид
ОПА	– общая протеолитическая активность
СД	– степень дисбактериоза
СОПР	– слизистая оболочка полости рта
ТБК	– тиобабитуровая кислота
УПМ	– условно-патогенные микробы
ФЛА ₂	– фосфолипаза А ₂
ФМО	– физиологический микробный окислитель
ФОС	– фруктоолигосахариды
ХРАС	– хронический рецидивирующий афтозный стоматит
ЩФ	– щелочная фосфатаза
ЯНС	– язвенно-некротический стоматит

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Заболевания слизистой оболочки полости рта занимают одно из ведущих мест, что связано большим количеством этиологических факторов, которые их вызывают, а также отсутствием четких представлений о патогенезе этих заболеваний [1-5]. Полиэтиологичность этой патологии, многоплановость патогенетических механизмов, неэффективность лечебно-профилактических мероприятий делают проблему лечения и профилактики заболеваний слизистой оболочки полости рта особенно актуальной [6-8]. Более того, наличие признаков воспаления на слизистой оболочке полости рта почти всегда указывает на серьезную патологию других внутренних органов и систем организма: желудка, кишечника, печени и т.д. [9-12].

Безусловно, господствующая в медицине, в том числе и в стоматологии, микробная концепция патогенеза заболеваний, направляет усилия врачей на поиски специфических микробных возбудителей стоматитов, среди которых фигурируют вирусы, бактерии, грибы, и простейшие [7, 13-16]. Мощные антимикробные средства предложены для лечения стоматитов, однако эффективность их оставляет желать лучшего [17,19,20-24].

Кризис антимикробной профилактики и терапии воспалительно-деструктивных заболеваний слизистой оболочки полости рта, как и других стоматологических заболеваний, обусловлены тем обстоятельством, что чрезмерное увлечение антисептическими средствами при лечении приводит к нарушению физиологической микробной системы макроорганизма, которая определяет в наибольшей степени защиту от инвазии патогенных микробов [23,25, 26].

Регуляция физиологической микробной системы полости рта осуществляется множеством адаптационно-трофических систем, среди которых важная роль отводится слюнным железам и слюне, клеточному циклу

слизистой оболочки полости рта, специфическим и неспецифическим антимикробным факторам.

Одним из наиболее богатых источников биологически активных веществ, в том числе, влияющих на состояние микробиоценоза полости рта, является цикорий, многолетнее растение семейства астровых, произрастающее в странах умеренного и субтропического климата обоих полушарий [35, 36].

Главным веществом корней цикория, составляющее почти 60 % всех его веществ, является полифруктозид инулин, относящийся к классу пребиотиков [37]. Кроме инулина, в корнях цикория найдены фруктоолигосахариды (ФОС), также обладающие пребиотическими свойствами, сесквитерпеновые лактоны (лактucin, лактукопикрин, 8-дезоксилактуцин), обладающие сильно выраженным горьким вкусом, оксикумарины (ескулетин, цикорины, умелиферон), биофлаваноиды, органические кислоты (до 12 % на сухое вещество), среди которых особый интерес представляет хлорогеновая кислота [38-42].

В то же время корни цикория лишены заведомо токсических веществ, каковыми являются алкалоиды и сапонины [43-45].

С давних пор корни цикория широко используются в народной медицине при лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта, печени и желчевыводящих путей, при различных воспалительных процессах. В последние годы экспериментальные и клинические исследования определили перспективность использования корней цикория в качестве лечебно-профилактических средств при сахарном диабете, гепатитах и сердечно-сосудистой патологии.

Однако практически отсутствует информация о применении препаратов цикория в стоматологии.

Связь с научными программами, темами, планами. Диссертация выполнялась в рамках двух научно-исследовательских работ по плану АМН Украины:

1. "Исследовать регуляцию микробиоценоза полости рта с помощью про-, пре- и синбиотиков в норме и при стоматологической патологии" (шифр АМН 052.04; № ГР 0104U000864; 2004-2006 гг.).

2. "Разработать принципы и средства промикробной терапии и профилактики основных стоматологических заболеваний" (шифр АМН 059.05; № ГР 0105U000918; 2005-2007 гг.).

Цель исследования - повышение эффективности лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта путем применения в комплексной терапии средств из корней цикория на основе определения их лечебно-профилактического действия та влияния на микробиоценоз полости рта.

Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи:

1. Разработать рецептуру лечебно-профилактических средств из корней цикория для лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта.

2. Изучить лечебно-профилактическое действие средств из корней цикория при экспериментальном стоматите.

3. Исследовать в эксперименте на животных антистрессовое и противоязвенное действие средств из корней цикория.

4. Оценить эффективность применения разработанных средств из корней цикория в комплексном лечении больных хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом и кандидозным стоматитом.

Объект исследования – состояние прооксидантно-антиоксидантной системы, протеолизу, микробиоценозу полости рта при экспериментальном стоматите у крыс та хроническм афтозном стоматите и кандидозном стоматите у больных, лечебно-профилактическое свойства средств из корней цикория.

Предмет исследования – разработка рецептуры, экспериментально-клиническое обоснование та оценка эффективности применения средств из корней цикория в комплексном лечении больных хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом и кандидозным стоматитом.

Методы исследования: экспериментальные на белых крысах (моделирование стоматита, гематологические, биохимические, морфологические методы) – для доклинического изучения лечебно-профилактического действия средств из корней цикория; клинические – для оценки состояния слизистой оболочки полости рта больных; функциональные – определение скорости слюноотделения; биохимические – для оценки состояния системы перекисное окисление липидов-антиоксидантная система, протеолитической активности ротовой жидкости больных, для определения степени дисбиоза полости рта, статистические.

Научная новизна полученных результатов. Впервые теоретически обоснована, подтверждена в эксперименте и клинике целесообразность применения лечебно-профилактических средств, которые содержат биологически активные вещества из корней цикория для профилактики и лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта.

Разработана рецептура лечебно-профилактического зубного эликсира «Цикорий», который содержит комплекс биологически активные вещества из корней цикория, для коррекции метаболических нарушений в слизистой оболочке у больных с заболеваниями слизистой оболочки полости рта у больных с стоматитами.

Обоснована рецептура, разработано и апробировано новое таблетированное средство «Каль-Цикор», которое содержит комплекс биологически активных веществ из корней цикория и цитрата кальция, обладающие пребиотическими, антистрессовыми и противоязвенными свойствами (Патент на полезную модель № 27601 от 12.11.2007 года).

Обоснованы и апробированы в эксперименте и клинике у больных новые способы лечения хронического рецидивирующего стоматита с применением зубного эликсира «Цикорий» (Заключение о выдаче декларационного патента на полезную модель за заявкой № и 200812763 от 31.10.2008 г.) и кандидозного стоматита при применении таблеток

«КальЦикор» (Выснoвoк прo выдaчу дeклaрaциoннoгo пaтeнтa нa пoлезную мoдeль зa зaявкoю № и 2008 12764 oт 31.10 2008 г.).

Экспериментальными исследованиями при моделировании стоматита у крыс доказана способность разработанных средств содержащих биологически активные вещества из корней цикория нормализовать состояние прооксидантных и антиоксидантных систем в организме - показателей резистентности организма.

В клинике у больных с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом доказана способность средств содержащих биологически активные вещества из корней цикория повышать нестимулированную и стимулированную саливацию, снижать активность уреазы и увеличивать активность лизоцима в ротовой жидкости, что указывает на нормализацию микробиоценоза полости рта.

При общих клинических обследованиях и для скрининга препаратов содержащих про- и пребиотики предложен новый ферментативный экспресс метод определения дисбиоза полости рта.

Практическое значение работы. Для практического здравоохранения для профилактики и лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта предложен зубной эликсир «Цикорий» и таблетированное средство КальЦикор, содержащие биологически активные вещества из корней цикория. Экспериментально и клинически показана эффективность коррекции этими препаратами метаболических нарушений, которые отмечаются в слизистой оболочке полости рта, больших слюнных железах при хроническом рецидивирующем афтозном стоматите и кандидозном стоматите.

Разработанные новые способы лечения хронического рецидивирующего афтозного стоматита и кандидозного стоматита внедрены в лечебную практику отдела терапевтической стоматологии ГУ «Института стоматологии АМН Украины», терапевтическом отделе Одесской областной клинической стоматологической поликлиники, в стоматологических поликлиниках г. Одессы. Результаты научных исследований используются в учебном процессе

Одесского государственного медицинского университета, на курсах информации и стажировки при ГУ «Институте стоматологии АМН Украины».

Личный вклад соискателя. Автор лично провел информационно-патентный поиск и проанализировал литературу по данной проблеме, провел все экспериментальные и клинические исследования, совместно с руководителем. Принимал совместно с сотрудниками экспериментального отдела активное участие в разработке технологии получения и изучения лечебно-профилактических препаратов из корней цикория. Самостоятельно провел клиническое изучение новых препаратов. Проведена математическая обработка полученных результатов, оформление их в виде таблиц, проанализированы и научно обоснованы результаты всех исследований, Совместно с научным руководителем сформулировал цель и задачи исследования, сформулировал основные положения и выводы диссертации.

Клинические исследования выполнены автором в отделе терапевтической стоматологии (зав. – д.м.н., проф. В.Я.Скиба), биохимические - совместно с сотрудниками лаборатории биохимии отдела биотехнологии (руководитель отдела д.б.н., проф. А.П.Левицкий, зав лабораторией – к.б.н., с.н.с. О.А.Макаренко), экспериментальные – в виварии (зав. И.В.Ходаков) Государственного учреждения «Институт стоматологии АМН Украины» г. Одесса.

Апробация результатов работы. Основные положения диссертации были доложены на Международной научно-практической конференции "Актуальные вопросы детской стоматологии и ортодонтии" (Одесса, 28-30 октября, 2005 г.), на Международном научном симпозиуме "Растительные полифенолы и неспецифическая резистентность" (Одесса, 4-5 октября, 2006 г.), на IX Украинском биохимическом съезде (Харьков, 24-27 октября, 2006 г.), на Международной научно-практической конференции "Современные методы лечения и профилактики в терапевтической стоматологии. «Аллергология в стоматологии» (Полтава, 18-19 октября, 2007 г.), на научно-практической конференции с международным участием

"Достижения и перспективы развития современной стоматологии", посвященной 80-летию со дня основания Института стоматологии АМН Украины (Одесса, 3-4 апреля, 2008 г.), III(X) съезде Ассоциации стоматологов Украины (Полтава, 2008).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 13 научных работ, среди которых 3 статьи в научных изданиях рекомендованных ВАК Украины, 4 патенты на полезную модель, 5 тезисов, 1 методические рекомендации.

РАЗДЕЛ 1
СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И
ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ
ПОЛОСТИ РТА И МЕТОДАХ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
(обзор литературы)

**1.1. Современные представления об этиологии и патогенезе
стоматитов**

Среди стоматологических заболеваний болезни слизистой оболочки полости рта (СОПР) занимают особое место как по своей распространенности, так и по своему разнообразию [5, 7, 8]. Являясь одними из самых массовых заболеваний среди населения Украины и поражая ежегодно несколько миллионов человек [4, 35а, 36а], стоматиты, в силу своей полиэтиологичности и многоплановости патогенеза, представляют серьезную проблему для стоматологии в аспекте лечебно-профилактических мероприятий [20, 23, 28].

В зависимости от природы этиологического фактора все стоматиты можно разделить на 7 групп: травматические, ожоговые, токсические, инфекционные, аллергические, метаболические и симптоматические [5]. Травматические стоматиты возникают при поражении СОПР инородными предметами (острая травма) или при ее систематическом травмировании зубными протезами, некачественными пломбами, частично разрушенными зубами (хроническая травма).

Ожоговые стоматиты возникают в результате термического воздействия (например, прием горячих напитков) либо воздействия сильных кислот или щелочей (химические ожоги).

Токсические стоматиты возникают при попадании в полость рта ядовитых веществ (соединения ртути, свинца, висмута, змеиного яда и т.д.).

Чаще всего возникают стоматиты инфекционной природы, когда причиной болезни являются вирусы, бактерии, грибки, простейшие [15, 37а,

38а, 39а]. Причем, причиной воспаления СОПР могут быть как патогенные, так и условно патогенные микробы [37а].

Возникновение аллергических стоматитов обусловлено наличием на СОПР большого числа реактивных зон, ее постоянным контактом с аллергенами различной природы, поступающими с пищей или при лечении медикаментами, особенно, когда в организме возникает повышенная иммуносенсибилизация [5].

Метаболические стоматиты возникают как сопутствующий синдром при различных нарушениях алиментарного (гипо- и авитаминозы) или обменного характера (сахарный диабет, патология желудочно-кишечного тракта, анемия и т.д.) [40]. Наконец, симптоматические поражения СОПР возникают чрезвычайно часто при общесоматической патологии как инфекционной, так и неинфекционной природы [1, 5].

Различные стоматиты имеют и разноплановые механизмы патогенеза, в зависимости от характера ответной реакции СОПР. Поэтому различают стоматиты экссудативные, эрозивные, эрозивно-язвенные, гиперпластические, атрофические, десквамативные, острые, хронические, рецидивирующие.

Нередко стоматиты классифицируют по их локализации на СОПР, которая существенно различается в разных местах ротовой полости [41, 42]. Поэтому различают гингивиты, глосситы, палатиниты, хейлиты и просто стоматиты [5].

С учетом всех вышеперечисленных факторов чаще всего стоматологи сталкиваются со следующими стоматитами:

1. Лейкоплакия – в основе патогенеза лежит гиперпластический процесс, приводящий к чрезмерному ороговению и заканчивающийся очень часто (в 15-75 %) развитием рака [5]. Установлено, что лейкоплакия СОПР характеризуется нарушением внутриклеточной программ дифференцировки эпителия, которая начинает напоминать программы, характерную для кожи –

т.е. усиление ороговения на фоне снижения степени апоптоза [43]. Лечебный эффект при лейкоплакии оказывают вещества, стимулирующие апоптоз, к которым относится ряд фитоадаптогенов [44].

2. Острый герпетический стоматит (ОГС). Этиологическим фактором ОГС является вирус простого герпеса, который персистирует в эпителиоцитах СОПР практически всю жизнь, не вызывая развития патологии. Однако, под влиянием различных провоцирующих факторов (снижение иммунитета, стресс, прием медикаментов, авитаминоз и т.д.) вирус герпеса активизируется и вызывает развитие экссудативного воспаления с его классическими проявлениями [16, 45]. Поскольку ОГС является оппортунистической инфекцией [46], то главным в его лечении является стимуляция неспецифического и специфического иммунитета, которая эффективно осуществляется полосканием полости рта зубными эликсирами, содержащими фитоадаптогены [47-49].

3. Эрозивный стоматит – инфекционная форма, этиологическим фактором которой являются диплококки. Стоматит имеет локализацию, ограниченную исключительно полостью рта, и характеризуется развитием четко ограниченных эрозий на СОПР [5]. Лечение эрозивного стоматита осуществляется сочетанием антибактериальных средств, противовоспалительных и кератопластических препаратов, применяемых местно [50, 51].

4. Язвенно-некротический стоматит (стоматит Венсана) (ЯНС) – инфекционное заболевание, вызываемое сочетание спирохеты Венсана и фузоспирилл. Эти анаэробы относятся к условно-патогенной микрофлоре, постоянно обитающей в укромных местах ротовой полости, однако при возникновении воспаления в СОПР (в силу разных причин) возбудители язвенно-некротического стоматита могут достаточно глубоко проникать в ткань, где находят для себя благоприятные условия [5]. Фоном для развития этой патологии является наличие дисбиоза полости рта. Лечение ЯНС

включает как симптоматические средства (обезболивающие, противовоспалительные), так и антимикробные (антибиотики, метронидазол и др.). Учитывая важную роль в патогенезе ЯНС дисбиотических явлений и значительного ослабления иммунитета, можно считать целесообразным прием при этом заболевании регуляторов орального микробиоценоза (про- и пребиотиков), а также иммуностимуляторов.

5. Кандидоз СОПР – этиологическим фактором являются грибы-сапрофиты, постоянно обитающие в полости рта (*Candida albicans*, *C. tropicalis* и др.) и относящиеся к условно-патогенной микрофлоре [5, 20, 52]. Провоцирующими факторами развития кандидоза являются: снижение орального иммунитета и развитие дисбиоза полости рта [13]. Различают острый и хронический кандидозы, проявляющиеся в гиперпластической и атрофической формах [5]. Лечение кандидоза СОПР предусматривает, прежде всего, восстановление микробиоценоза полости рта путем применения про- и пребиотических препаратов, стимуляции антимикробных систем, прекращения приема антибиотиков и назначение противогрибковых препаратов.

6. Хронический рецидивирующий афтозный стоматит (ХРАС) – относится к группе аллергических стоматитов и характеризуется высыпаниями на СОПР отдельных афт, постоянно и длительно рецидивирующих [2, 5]. Этиологические факторы точно не установлены, однако в патогенезе превалируют иммунные нарушения, возникающие на фоне общесоматических болезней и интоксикаций, а также наличие дисбиоза полости рта [53]. Лечение ХРАС предусматривает, в первую очередь, нормализацию орального микробиоценоза, десенсибилизацию всего организма и укрепление антимикробных систем полости рта. Наиболее действенны при этом заболевании препараты фитоадаптогенов [54].

7. Красный плоский лишай (КПЛ) – хроническое заболевание СОПР и кожи, которое характеризуется образованием ороговевших папул. Этиология

КПЛ неизвестна, а в патогенезе задействованы нейро-эндокринные, метаболические и иммунные механизмы [55, 56]. Возможно, что при КПЛ, как и при лейкоплакии, имеется нарушение внутриклеточной программы дифференцировки эпителиоцитов, состоящее в чрезмерном ороговении и снижении степени апоптоза. Лечение КПЛ, в силу неизвестности конкретных причин, лучше всего производить фитопрепаратами адаптогенного и цитопротекторного действия, обладающими способностью индуцировать апоптоз и тормозить цитотоксическое действие эндогенных и экзогенных токсинов [57-59].

Рассматривая в целом сведения об этиологии и особенностях развития стоматитов, представленные выше, можно сделать вполне определенный вывод о том, что практически во всех случаях, независимо от первопричины, в патогенезе воспалительных и воспалительно-дистрофических заболеваний СОПР обязательно участвует микрофлора полости рта. В патогенезе заболеваний слизистой оболочки полости рта важную роль играет также состояние адаптационно-трофических систем (бактериоцидной, антитоксической, иммунной, антиоксидантной и других систем).

Ротовая полость является вторым, после толстой кишки, биотопом по численности микробов [15, 60, 61]. В ротовой полости обнаружено почти 400 видов бактерий, вирусов, грибов, простейших, численность которых в слюне превышает 10^8 КОЕ/мл, а в зубном налете – 10^{12} КОЕ/г [26]. В ротовой полости местом обитания микробов является не только поверхность слизистых оболочек, но и, особенно, многочисленные складки языка, зубо-десневые карманы, межзубные пространства, поверхность и, особенно, пустоты в зубах [62, 63]. Ротовая полость создает оптимальные условия для роста микробов (влажность, температура, источники питания).

У здоровых людей основную массу микроорганизмов в полости рта составляют анаэробы, представленные на 98-99 % бифидобактериями, лактобациллами и некоторыми видами стрептококков. Эти микробы, обладающие рядом полезных для макроорганизма биологических свойств

(способность колонизировать слизистые оболочки, стимулировать иммунитет, вырабатывать антибиотические вещества, участвовать в процессах пищеварения и метаболизма, оказывать противораковое действие) получили название индигенные (пребиотические) и составляют основу так называемой физиологической микробной системы (ФМС) [26, 64].

Вещества, которые стимулируют рост пробиотической микрофлоры, получили название пребиотики [65-67]. К пребиотикам относятся, прежде всего, олигосахариды и ряд полисахаридов, в основе строения которых лежат гликозидные связи, не расщепляемые ферментами макроорганизма, однако расщепляемые ферментами, которые секретируют пробиотические бактерии (β -глюкозидные, β -фруктозидные, α -галактозидные) [68, 69]. В качестве примера пребиотиков следует назвать инулин, фруктоолигосахариды (ФОС), рафинозу, стахиозу, лактулозу и др. [70, 71].

В отличие от пробиотической микрофлоры условно-патогенная микрофлора (УПМ) составляет в здоровом организме не более 1-2 % всех микробов и представлена стафилококками, некоторыми видами стрептококков, грибами и т.д. [72-74]. Большинство условно-патогенной микрофлоры относится к грамотрицательным бактериям, в оболочке которых содержится липополисахарид (ЛПС), обладающий свойствами эндотоксина, способностью вызывать развитие воспалительной реакции в тканях, когда его концентрация превысит уровень антиэндотоксинового иммунитета [75-77].

При нарушениях ФМС, называемых дисбиозом (дисбактериозом) [78-81], происходит значительный рост УПМ и существенно возрастает уровень эндотоксинемии, что создает фон, способствующий развитию патологических процессов в организме и в слизистой оболочке полости рта, в частности [82, 83].

На схеме [84] представлена цепь событий, происходящих в тканях полости рта при развитии стоматита под влиянием липополисахаридов (рис. 1.1). Как видно из этой схемы, липополисахарид взаимодействует со

специфическими рецепторами на мембране эпителиоцитов и через внутриклеточный каскад ферментативных реакций запускает образование ядерного фактора NF- κ B, который проникает в ядро и активирует гены, ответственные за синтез провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12 и др.) [85, 86].



Рис. 1.1. Схема патогенеза воспаления при действии ЛПС.

Среди провоспалительных факторов имеется ряд ферментов (ФЛА₂, протеинкиназа С, липоксигеназы), которые ингибируются рядом фитоадаптогенов, среди которых следует назвать биофлаваноиды [87-90].

1.2. Современные подходы к применению препаратов для профилактики и лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта

За последние годы исследований по изучению этиологии и патогенеза заболеваний слизистой оболочки полости рта, было предложено большое количество лекарственных препаратов как для местного, но и общего применения при их лечении. В то же время в клинической практике не всегда удается достигнуть ожидаемого эффекта от применения этих препаратов.

Основной принцип лечения стоматитов – это комплексный подход, учитывающий полиэтиологичность этих заболеваний и их тесную взаимосвязь с общесоматической патологией [5, 91].

Поэтому лечение таких больных должно происходить с учетом субъективных и объективных данных всестороннего обследования с привлечением специалистов из других отраслей медицины [5].

Важно также помнить, что развитие стоматитов всегда происходит на фоне существенного ослабления адаптационно-трофических систем организма [92, 93].

С учетом вышеизложенного, комплекс стандартных методов лечения различных стоматитов состоит из следующих разделов:

1. Витаминотерапия. Этот вид терапии основан на представлениях о роли витаминов в обменных процессах как в целом организме, так и в слизистой оболочке полости рта [94-96]. Кроме того, имеется достаточно научных данных о массовости гиповитаминозов у населения Украины [97].

Как известно, витамины давно нашли свое место в арсенале средств лечения многих соматических и стоматологических заболеваний [98].

Из жирорастворимых витаминов при стоматитах, как правило, используют препараты витамина Е (токоферол ацетата) в ампулах или флаконах как для инъекций, так и для местного применения в виде аппликаций [99-100].

Считается, что в механизме лечебного действия токоферола лежат его антиокислительные свойства [101], что очень важно, учитывая роль

перекисного окисления липидов в патогенезе воспалительно-дистрофических процессов [102].

При стоматитах, как и при других заболеваниях слизистых оболочек (дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта и др.) показано применение препаратов витамина А (ретинол ацетата) в драже, капсулах или в ампулах [103-105]. Принято считать, что ретинол принимает участие в обмене гликозаминогликанов, образовании муцина, стимуляции роста эпителиальной ткани, функционировании слизистых желез. В качестве источника витамина Е и провитамина А каротина в последнее время нашел широкое применение препарат "Катомас", разработанный в Институте стоматологии [106]. Он оказался весьма эффективным при лечении стоматитов в эксперименте и в клинике [107]. Препарат "Катомас" входит в состав зубного эликсира "Бальзам Виктория", который с успехом применялся для лечения эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки полости рта В.Н. Почтарь [108, 109].

Гиповитаминозы витаминов группы В всегда проявляются теми или иными патологическими проявлениями на слизистой оболочке полости рта [110-111]. При гиповитаминозах рекомендуется использовать как таблетированные, так и ампульные формы витаминов В₁ (тиамина), В₂ (рибофлавина), В₃ (пантотеновой кислоты), В₅ (РР, никотиновой кислоты и никотиламида), В₆ (пиридоксина), В₁₂ (цианкобаламина), С (аскорбиновой кислоты) и Р (биофлаваноидов).

Практически все водорастворимые витамины (кроме С и Р) выполняют важнейшие коферментные функции, участвуя в составе коферментов в осуществлении всех видов обмена веществ и энергии. Витамины С и Р выполняют, главным образом, антиоксидантные функции, хотя известно участие витамина С в коллагенообразовании, а витамина Р в регуляции проницаемости гисто-гематических барьеров [112-114].

При стоматитах нашли свое применение как отдельные витамины, так и поливитаминные комплексы [111]. Из натуральных поливитаминных

комплексов особое внимание заслуживают экстракты из растений (проростков пшеницы, семян сои, листьев шалфея, травы зверобоя, корня аира и др.) [115-116]. В таких экстрактах витамины сочетаются с фенольными веществами, гликозидами, алкалоидами, микроэлементами в естественных пропорциях, что делает их более эффективными и поливалентными.

В Институте стоматологии АМН Украины под руководством проф. А.П. Левицкого были разработаны технологии получения подобных препаратов из проростков пшеницы (Биотрит-С, Биотрит-Дента, Биодент-2, Биодент-3, Биодент-4), сои (ЭКСО, Эксодент-1, Эксодент-2), цитрусовых (зубные эликсиры "Апельсиновый", "Мандариновый", "Грейпфрутовый"), из виноградных выжимок ("Экстравин" и "Экстравин-Дента") [117-120].

Во всех этих препаратах главное действующее начало – биофлаваноиды (витамин Р), поскольку химически чистые флаваноиды (кверцетин, генистеин) оказывают аналогичное лечебно-профилактическое действие при стоматитах и пародонтите.

2. Адаптогенная терапия. Адаптогены (биостимуляторы, биогенные стимуляторы, тканевые препараты и т.д.) представляют собой разнообразные по строению, по объединяемые общностью биологического действия вещества, главным образом, растительного происхождения, которые стимулируют защитные силы организма [121]. Как мы уже указывали в подразделе 1.1, стоматиты, как правило, возникают на фоне ослабленной резистентности организма.

В качестве адаптогенов обычно используют экстракт алоэ (ампулы), Солкосерил (ампулы, мазь и желе), Биосед (ампулы), Левамизол (таблетки), Метилурацил (таблетки) и другие препараты [5, 122].

В последнее время в Институте стоматологии разработан ряд новых препаратов адаптогенов, как растительного (Биотрит, ЭКСО, Виталонг), так и животного (Лизомукоид) происхождения. Эти препараты показали свою высокую эффективность при ряде стоматологических заболеваний [123-125].

3. Антимикробная терапия. Практически всегда в этиологии и патогенезе стоматитов значительную роль играет микрофлора [126]. Поэтому в большинстве случаев показана антимикробная терапия, как местно, в виде орошений, аппликаций, так и при тяжелых случаях в виде общей антимикробной терапии с применением антибиотиков [127].

Местно применяют полоскания полости рта растворами перекиси водорода, перманганата калия, борной кислоты, хлоргексидина, этония и др. Местно используют мази с антибиотиками или сульфаниламидами.

В Институте стоматологии АМН Украины разработаны зубные полоскания и эликсиры, которые содержат в небольших количествах такие антисептические средства, как декаметоксин или цетавлон (Эксодент-1, Санодент, Апельсиновый, Грейпфрутовый, Экстравин-Дента), хлорогеновую кислоту (Татьяна), лизоцим + цетавлон (Лизодент, Лизомукоид) [128].

Недостатком антимикробной терапии, особенно, антибиотикотерапии, является развитие грибковой микрофлоры, представленной, главным образом, грибами рода *Candida* [129-131]. В качестве антигрибковой терапии используют нистатин (таблетки или мазь), клотримазол (раствор или мазь), флуконазол и др. [5, 136].

Кроме того, длительная антимикробная терапия может привести к нарушению микробиоценоза полости рта и развитию дисбиоза за счет снижения численности пробиотической микрофлоры и увеличения обсемененности условно-патогенной [132]. Поэтому во всех случаях антимикробную терапию следует дополнять применением пребиотиков (инулин, лактулоза) либо пробиотиков (Бифидобактерни, Лактобактерин) или синбиотиков (Бактулин).

4. Противовоспалительная терапия. Суть патогенеза стоматита составляет воспалительная реакция, при которой образуются медиаторы воспаления, в очаге воспаления резко повышается проницаемость гистогематических барьеров, происходит накопление лейкоцитов, возникает отек ткани, развиваются дистрофически-деструктивные процессы [133-135].

Снятие или уменьшение степени воспаления осуществляется с помощью большого арсенала противовоспалительных средств, которые можно разделить на 2 группы – стероидные и нестероидные [5]. К стероидным относятся прежде всего преднизолон, дексаметазон и другие глюкокортикоиды. К нестероидным средствам относятся производные салициловой кислоты, пиразолона, антраниловой кислоты и другие соединения, обладающие способностью подавлять активность циклооксигеназ, образующих эйкозаноиды – самые сильные флогогенные факторы [137].

5. Симптоматическая терапия. В эту группу лечебных мероприятий входит применение обезболивающих, дезинтоксикационных и других средств, особенно препараты народной медицины [5, 116, 138].

В настоящее время в Институте всесторонне изучаются изофлавоны сои, которые обладают выраженным антиоксидантным и мягким эстрогенным действием, способствуют повышению общей резистентности организма у больных с заболеваниями слизистой оболочки полости рта в постклимактерическом периоде.

Ведутся широкомасштабные экспериментальные работы по изучению роли эндокринных факторов в патогенезе поражений слизистой оболочки полости рта с целью разработки препаратов для коррекции выявленных нарушений.

Антиоксидантная система организма представлена несколькими группами соединений: ферментами супероксиддисмутазой, глутатионпероксидазой, каталазой; витаминами – А, С, семейством токоферолов, α -липоевой кислотой и ее восстановленными формами, флавоноидами и другими биологически активными веществами.

Для лечения и профилактики заболеваний слизистой оболочки полости рта под руководством проф. А.П. Левицкого разработаны, всесторонне исследованы новые лекарственные препараты, в состав которых включены адаптогены и антиоксиданты.

С этой целью предложен препарат проростков пшеницы Биотрит, который оказывает антиоксидантное, антистрессовое действие, способствует повышению общей реактивности организма, ускоряет процессы регенерации элементов поражения слизистой оболочки полости рта. Препарат применяется как местно для аппликаций и фонофореза так и для общего воздействия. Для рациональной гигиены полости рта и профилактики рецидивов при заболеваниях слизистой оболочки полости рта, на основании препарата Биотрит, были созданы эликсиры.

Для лечения и профилактики рецидивов заболеваний слизистой оболочки полости рта В.Н Почтарь разработала зубной эликсир «Бальзам Виктория», содержащий лецитин подсолнечный, β -каротин, витамины С и Е. Высокий лечебно-профилактический эффект обусловлен антиоксидантным и выраженным иммуномодулирующим, действием, стабилизацией клеточных мембран.

В настоящее время в ГУ «Институт стоматологии АМН Украины» всесторонне изучаются растительные лекарственные травы, обладающие выраженными антиоксидантным, мембранотропными, антимикробными свойствами, а также способствующие повышению общей резистентности организма.

Внедрение новых, патогенетически обоснованных средств для лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта, позволили сократить сроки лечения, проводить профилактику рецидивов заболеваний, снижать тяжесть их клинических проявлений.

В то же время работ по применению препаратов из корней цикория при заболеваниях слизистой оболочки полости рта мы не встретили, что и побудило нас к проведению этих исследований.

1.3. Обоснование к применению цикория для профилактики и лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта

Цикорий корнеплодный (*Cichorium intybus* L. var. *satinulum*) – двулетнее растение, напоминающее сахарную свеклу и накапливающее в своих корнях до 60 % инулина (в расчете на сухое вещество) [91, 92].

Цикорий выращивается и используется, главным образом, как заменитель кофе. Обжаренная мука из корней цикория имеет внешний вид и вкус растворимого кофе, однако, в отличие от последнего, не содержит кофеина. Поэтому цикориевый кофе показан лицам с повышенной нервной возбудимостью и даже детям.

Урожайность корней цикория в зоне лесостепи Украины доходит до 300 ц/га. В связи с этим он может быть альтернативным источником для извлечения сахаристых веществ, необходимых для получения спирта и других продуктов микробиологических производств (белка, лизина, витаминов, антибиотиков) [98]. Имеются также разработки по использованию цикория для получения инулина и фруктозы [94].

Из всех анатомических частей цикориевого растения наибольший практический интерес представляет корень, масса которого превосходит массу всех вегетативных частей растения вместе взятых.

Химический состав корня цикория представлен в табл. 1.1, из которой видно, что большую часть сухих веществ корня составляет полисахарид инулин.

Инулин относится к полифруктозидам (фруктанам), состоящим из остатков D-фруктозы, соединенных между собой β -, 2-, 1-гликозидной связью. На долю фруктозы приходится до 95 % молекулярной массы инулина, остальные 5 % составляет D-глюкоза [96]. Молекула инулина линейная, неразветвленная и остаток глюкозы находится лишь на одном из концов этого биополимера (рис. 1.2).

Молекулярная масса инулина не превышает 11 тыс. Да (не более 60 остатков фруктозы). Инулины с меньшей молекулярной массой (1-5 тыс. Да) называются инулидами, а олигосахариды, насчитывающие не более 4 фруктозильных остатков, называются фруктоолигосахаридами (ФОС)

[97]. Инулин – твердое вещество, существующее в двух формах – кристаллической (β -инулин) и аморфной (α -инулин). Кристаллическая форма – это бесцветные кристаллы, аморфная – белый порошок. Инулин плохо растворяется в холодной воде и в спирте, а в горячей воде образует вязкие растворы, из которых его можно осадить спиртом, ацетоном или $\text{Ca}(\text{OH})_2$.

Таблица 1.1

Химический состав корня цикория

Компонент	%на сырую массу	% на сухое вещество
Вода	75-76	–
Зола	0,7-0,8	3,0-3,5
Калий	1,25-1,35	–
Фосфор	0,90-0,95	0,35-0,40
Кальций	0,32-0,37	–
Азот по Кьельдалю	0,17-0,19	0,70-0,75
Суммарные легкогидролизуемые углеводы	17-19	70-80
Инулин	14-15	57-60
Фруктоолигосахариды и свободная фруктоза	1,5-2,0	6-8
Пентозаны	1,3-1,5	5-6
Клетчатка	–	–

Инулин является оптически активным соединением, он вращает плоскость поляризованного света влево с удельным вращением $(\alpha)D = -40^{\circ}$.

Поскольку в молекуле инулина все гликозидные гидроксилы связаны, он относится к невосстанавливающим углеводам и не дает реакций с реактивом Фелинга и с другими аналогичными реактивами. В отличие от крахмала, инулин не дает синюю окраску с йодом.

Инулин не устойчив в кислой среде (при pH ниже 2) и при нагревании в воде при температуре более +80°C. В этих условиях он распадается на фрагменты с меньшей молекулярной массой, вплоть до моносахарида фруктозы. В растениях есть специфические ферменты инулиназы (β -фруктофуранозидазы), которые расщепляют инулин при температурах ниже +40°C и значениях pH около 4.

В растениях, содержащих инулин (кроме цикория, это топинамбур, георгины, одуванчик, лопух, лук, чеснок, банан, израильский артишок и др.), он выполняет функцию запасного полисахарида (подобно крахмалу в зерне злаков и многих зернобобовых) [91].

Отсутствие в пищеварительной системе человека фермента, способного расщеплять β -фруктозидную связь, делает инулин не усвояемым, т.е. он проходит желудок и тонкую кишку почти не изменяясь и лишь в толстой кишке инулин становится добычей микроорганизмов, главным образом, пробиотических бактерий [98].

Фруктоолигосахариды (ФОС) представляют собой олигомеры фруктозы, в которых фруктозильные остатки связаны с сахарозой в положении β -2,1 [99]. Различают кестозу (один фруктозильный остаток присоединен к сахарозе), нистозу (два фруктозильных остатка) и 1-фруктофуранозил-нистозу (три фруктозильных остатка) (рис. 1.2). ФОС – это белые кристаллические вещества, хорошо растворимые в воде, обладающие сладким вкусом.

В лабораторных и промышленных условиях ФОС получают из сахарозы под действием ферментов β -фруктофуранозидаз растительного или микробного происхождения [99]. Как и инулин, ФОС не перевариваются собственными ферментами макроорганизма и практически не усваиваются в верхних отделах пищеварительного тракта. Вследствие этого, они имеют низкую калорийность и не вызывают кариеса.

Главная функция ФОС и инулина – пребиотическая, т.е. они стимулируют рост и развитие пробиотической микрофлоры

пищеварительного тракта, представленной на 98-99 % бифидобактериями и лактобациллами [100]. Именно это свойство данных углеводов обеспечивает нормальное функционирование физиологической микробной системы организма человека, которая выполняет адаптогенно-трофические функции, позволяющие макроорганизму бороться с патогенной микрофлорой и выдерживать многочисленные вредоносные воздействия. Имеется большое число работ, свидетельствующих о бифидогенном действии инулина и ФОС, о способности этих соединений стимулировать рост лактобацилл и устранять явление дисбактериоза [101-102].

Среди органических веществ корня цикория значительное место занимают органические кислоты [103]. Общее содержание кислот в свежих корнях цикория составляет 11-12 % (в расчете на сухую массу), причем почти половину этих кислот составляет хлорогеновая кислота, которая является сложным эфиром кофейной и хинной кислот и содержится, кроме цикория, во многих продуктах растительного происхождения [104, 105]. Кроме хлорогеновой кислоты в корнях цикория обнаружены ее изомеры (неохлорогеновая и изохлорогеновая кислоты), цикориевая, муравьиная (около 0,5 %), лимонная, молочная и винная кислоты [103].

Для хлорогеновой кислоты определена биологическая функция, состоящая в противораковом и генопротекторном действии, антивирусных и гипохолестеринемических эффектах [106]. Хлорогеновая кислота проявляет бактериальные свойства по отношению к патогенным и условно-патогенным бактериям (стафилококкам, патогенным штаммам кишечной палочки) [106]. Она ингибирует биосинтез медиаторов воспаления лейкотриенов путем блокирования 5- и 12-липоксигеназ [105]. Кроме того, хлорогеновая кислота понижает уровень глюкозы в крови путем ингибирования в печени реакций глюконеогенеза [106]. Предполагают, что в механизме ее биологического действия лежат антиоксидантные свойства [107].

Что же касается янтарной, яблочной и лимонной кислот, то, как известно, они участвуют в цикле трикарбоновых кислот (цикл Кребса) и поэтому выполняют важную адаптационно-энергетическую функцию [108].

В корнях цикория содержится ряд сесквитерпеновых лактонов (лактучин, лактукопикрин, 8-дезоксилактуцин), оксикумаринов (эскулетин, умелиферон, эскулин, цикориин), флаваноидов (кверцетин, катехины и др.), а также гликозидов (например, интибин, который придает горечь корням цикория, и содержится в количестве до 0,1 % на сухое вещество) [103].

В то же время в корнях цикория не обнаружены сапонины, алкалоиды и летучие с паром органические вещества, которые, как правило, обладают токсическим действием [107].

В народной медицине корни цикория в виде отваров, настоек и экстрактов уже давно используются в качестве лекарственных средств при заболеваниях глаз, желудочно-кишечного тракта, суставов, печени, почек, при фурункулезе, аллергии, экземе и др. [109-112].

Имеется множество рецептов сборов, в состав которых входят листья или корни цикория и которые рекомендованы для приема в виде отваров при сахарном диабете, холецистите, гастрите, панкреатите, почечнокаменной болезни [103].

Селекционным путем получен цикорий культурный (*Cichorium endevia*) который используется в виде салатов. Для этой цели используют листья.

Начиная с 1937 года исследования лечебно-профилактического действия биологически активных веществ корней цикория начала и экспериментальная медицина, когда было показано гипогликемическое действие корней, а затем листьев цикория [107]. В 1993 году в России был запатентован сбор лекарственных трав для лечения сахарного диабета "Лидия", в состав которого входят корни цикория.

В эксперименте на крысах, которые содержались на высокоуглеводной диете, пероральное введение экстракта корней цикория предотвращало повышение уровня холестерина в крови и снижало индекс атерогенности, что

дало автору основание рекомендовать этот препарат для комплексной терапии сахарного диабета и профилактики атеросклероза [103].

При фармакологическом исследовании на изолированном сердце лягушки спиртовые настойки корня цикория вызывали снижение амплитуды и ритма сердечных сокращений, что может оказаться полезным при лечении тахикардии, аритмии и фибрилляций [103].

Клинические исследования, проведенные на больных холециститом, показали, что отвар корней цикория в дозе по 1 столовой ложке 3 раза в день в течение 2-х недель приводил к снижению воспалительного процесса в желчном пузыре и желчных протоках и увеличивал биосинтез желчных кислот [103].

Водный экстракт корней цикория в дозе 100 мг/кг массы тела эффективно предупреждал возникновение на слизистой желудка крыс эрозий и язв при действии стресса или уксусной кислоты [103].

В механизме противоязвенного действия препарата из корней цикория на модели адреналиновой язвы желудка мышей существенную роль играют антиоксидантные свойства биологически активных веществ цикория [106].

В последние годы экспериментальные и клинические исследования определили перспективность использования корней цикория в качестве лечебно-профилактических средств при сахарном диабете, гепатитах и сердечно-сосудистой патологии, при которых на слизистой оболочке полости рта отмечаются элементы поражения.

Однако практически отсутствует информация о применении препаратов цикория в стоматологии.

Заключая анализ данных литературы, можно сделать вывод о том, что, несмотря на многочисленные исследования, проблема лечения и профилактики заболеваний слизистой оболочки полости рта представляет собой довольно сложную задачу. Основная причина этого кроется в отсутствии четких представления о патогенезе заболеваний слизистой оболочки полости рта.

Разработка лекарственных средств для лечения и профилактики рецидивов заболеваний слизистой оболочки полости рта является одной из актуальных задач совершенствования методов лечения и профилактики рецидивов стоматитов.

Решения этих проблемных вопросов поставлены нами в цели и задачах исследования и изложены в последующих разделах собственных исследований.

РАЗДЕЛ 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Решение поставленных в диссертации задач осуществлялось с помощью экспериментальных, клинических и лабораторных методов исследования.

Объем проведенных нами клинико-экспериментальных исследований представлен в табл. 2.1.

Таблица 2.1

Объем клинико-экспериментальных исследований

Объекты исследования	Наименования проведенных исследований	Количество исследований
1	2	3
Клинические исследования		
Практически здоровые люди	Клиническое обследование, биохимическое исследование ротовой жидкости	20
Больные с заболеваниями слизистой оболочки полости рта	Клиническое обследование, биохимическое исследование ротовой жидкости до и после лечения	52
Всего:		72

Продолжение табл. 2.1

1	2	3
Экспериментальные исследования		
Белые крысы	Изучение безвредности и влияние зубного эликсира « Цикорий» на состояние полости рта	60
	Изучение безвредности «КальЦикора» содержащих биологически активные вещества, определение их влияния на макроскопические показатели внутренних органов, биохимические показатели сыворотки крови и ткани полости рта	66
	Изучение структурно-метаболических изменений в тканях полости рта при модельной патологии и ее коррекции	68
Всего		194

2.1. Клинико-лабораторные методы исследования

В ходе выполнения клинической части диссертационной работы обследовано 52 больных с заболеваниями слизистой оболочки полости рта, которые находились на диспансерном учете и амбулаторном лечении в Институте стоматологии АМН Украины, и 20 здоровых людей, которые составили контрольную группу. Клиническому и лабораторному обследованию были подвергнуты лица мужского и женского пола в возрасте 25-35 лет с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом и грибковым стоматитом. Срок заболевания составлял от 3 до 10 лет.

Объектом исследования служила слизистая оболочка полости рта, ротовая жидкость больных стоматитом и практически здоровых людей.

Стоматологическое обследование проводилось у больных, страдающих хроническим рецидивирующим стоматитом и грибковым стоматитом и практически здоровых людей. Обследование начиналось со сбора анамнеза, оценки общего состояния организма, детального клинического осмотра слизистой оболочки полости рта и выявления патологических изменений на слизистой оболочке полости рта. При визуальном осмотре полости рта пациентов определяли цвет слизистой оболочки, ее увлажненность, наличие налета и элементов поражений, отечность, складчатость, консистенцию выделяемой слюны, отмечали качество ухода за полостью рта.

После осмотра полости рта проводили клиническое обследование: сбор нестимулированной ротовой жидкости. Повторное обследование больных хроническим рецидивирующим стоматитом проводили после заживления афт и отсутствия жалоб. Ротовые ванночки (полоскания полости рта) зубным эликсиром "Цикорий" (в разведении 1:5) в течение одной минуты 4-5 раз с первого дня заболеваний и до полного выздоровления.

Нестимулированную ротовую жидкость у больных собирали натошак с 9 до 11 часов утра, путем сплевывания ее в охлаждаемую льдом мерную центрифужную пробирку в течение 5 минут. Полученную слюну фракционировали 15-минутным центрифугированием со скоростью 3000 об/мин в рефрижераторной центрифуге РС-6 при температуре + 4 °С. Для биохимических исследований отбирали надосадочную фракцию.

Разработанную в Институте стоматологии АМН Украины перекисную модель экспериментального стоматита воспроизводили путем добавления к рациону вивария 5% от массы рациона перекисленного подсолнечного масла, обладающего прооксидантными свойствами [128].

Экспериментальные исследования по изучению эффективности лечебно-профилактического действия экстрактов из корней цикория и его безвредности были проведены на 194 крысах линии Вистар, у которых

воспроизводили стоматит перекисным методом и изучали безвредность разрабатываемых препаратов и специфическое действие.

Изучение безвредности препарат КальЦикор проводилось на белых крысах, которым внутрижелудочно с помощью зонда вводили один раз в сутки 10 % раствор этого препарата.

Изучение безвредности зубного эликсира «Цикорий» проводилось после ежедневного в течение 3 месяцев орошения полости рта белым крысам разведенным в 10 раз зубным эликсиром.

Антистрессовое действие КальЦикора изучали на модели иммобилизационного стресса на белых крысах.

Биохимические исследования тканей слизистой оболочки полости рта проводили в надосадочной жидкости гомогенатов (50 мг/мл 0,1 М трис-НСl буфера рН 7,4), полученной путем центрифугирования в центрифуге РС-6 при температуре +4 °С со скоростью 3000 об/мин.

Оценку кариеса зубов производили спустя месяц после начала эксперимента в соответствии с методическими указаниями [125]. Атрофию альвеолярного отростка нижней челюсти оценивали морфометрическим методом по Николаевой [126, 127].

2.2. Используемые в работе материалы, реактивы и оборудование

При выполнении диссертационной работы использовали корни цикория (*Cichorium intybus* L. var. *Sativum* Lam), выращенного в Уманском филиале Института сахарной свеклы УААН. После очистки корней от грязи (мытьё проточной водой с использованием ершика) их разрезали на кусочки размером 3-5 см и измельчали в электрической мясорубке до пастообразного состояния. К 1 кг цикориевой пасты прибавляли 2 л этанола 70⁰, тщательно перемешивали и оставляли на 48 часов при комнатной температуре с периодическим перемешиванием. После этого экстракт отфильтровывали,

осадок отжимали под механическим прессом и объединенные жидкости использовали для получения зубного эликсира "Цикорий".

Кроме свежих корней цикория для получения цикориевого экстракта использовали и сухие корни цикория (в виде кубиков с гранью 1,5-3 см) производства агрофирмы "Славута" (Хмельницкая область). Перед экстракцией кубики измельчали в электрической мельнице в муку и затем муку смешивали с 50%-ным этанолом в соотношении 1:10 (вес ÷ объем) и периодически перемешивали в течение 48 часов. Смесь фильтровали, экстракт упаривали под вакуумом до концентрации сухих веществ в экстракте 45-50 %. Полученный концентрат использовали для получения препарата КальЦикор путем смешивания 1 л концентрата цикория с 1 кг лимоннокислого кальция и последующего высушивания под вакуумом при температуре +60°C до конечного содержания влаги 4-5 %.

Все реактивы, использованные в работе, были отечественного или импортного производства квалификации химически чистый или чистый для анализов.

В работе использовали как стандартное отечественное оборудование, так и японский спектрофотометр "Shimadzu" UVmini 1240.

2.3. Методы микробиологических исследований

Культивирование микроорганизмов из пробиотических препаратов, слизистого налета полости рта осуществляли в соответствии с методическими рекомендациями "Микробиологическая диагностика дисбактериозов" [113].

Для культивирования бифидобактерий использовалась модифицированная среда для контроля стерильности (тиогликолевая среда) следующего состава:

- | | |
|-------------------------|--------------|
| – тигликолевая среда | – 33,0 г; |
| – агар-агар | – 1,6 г; |
| – вода дистиллированная | – 1000,0 мл. |

Среда стерилизуется при 120°C 20 мин. После стерилизации прибавляют 0,2 г налидиксовой кислоты, предварительно растворенной в небольшом количестве стерильной дистиллированной воды. Разливают в пробирки по 10-12 мл.

Для культивирования лактобацилл готовили среду МРЦ-2 следующего состава. В 300 мл дистиллированной воды растворяют при нагревании 10,0 г пептона; 1,0 мл твина-80; 0,05 г $MgSO_4 \cdot 4H_2O$; 0,2 г $MgSO_4 \cdot 7H_2O$; 2 г KH_2PO_4 ; 2 г цитрата аммония; 5 г ацетата натрия; 50 мл дрожжевого экстракта; 25 мл 0,4%-ого раствора цистеина гидрохлорида; 20 г глюкозы и 25 г агар-агара. Затем добавляют 200 мл печеночного экстракта, доводят до pH 6,2-6,4 и дистиллированной водой до метки 1000 мл, фильтруют, разливают в пробирки по 5 мл и стерилизуют в течение 20 мин при 0,5 атм.

Для культивирования стрептококков используется среда Gibbons, Nygaard [114] следующего состава: триптоза – 0,2%, K_2HPO_4 – 0,4%, KH_2PO_4 – 0,2%, NaCl – 0,2%, твин-80 – 20%, сахароза – 1,0%, pH 7,2-7,4. Смесь разливают в пробирки по 8 мл и стерилизуют. Для культивирования в чашках Петри применяется тот же состав, но с добавлением 4% бактагара Дифко.

2.4. Методы биохимических исследований

Объектами биохимических исследований служили ротовая жидкость больных и здоровых людей; сыворотка крови, костная ткань, слизистая оболочка полости рта экспериментальных животных. Из ткани слизистой оболочки полости рта готовили гомогенаты путем растирания навески замороженных тканей с толченым стеклом и суспендирование в 0,85%-ном растворе NaCl. После центрифугирования при 2500 об/мин в течение 15 мин при +4°C для исследования активности ферментов отбирали надосадочную жидкость.

Активность щелочной (ЩФ) и кислой (КФ) фосфатаз определяли по методу Бэссей [115] в модификации Левицкого и др. [116] по гидролизу р-нитрофенилфосфата.

Общую протеолитическую активность (ОПА) определяли по гидролизу казеина при рН 7,6 методом Кунитца в модификации Левицкого и др. [117]. Активность лизоцима определяли спектрофотометрическим методом Горина в модификации Левицкого [118] по скорости просветленной суспензии *M. Lysodeikticus*.

Активность каталазы определяли по методу [119], концентрацию малонового диальдегида (МДА) – по методу Стальной и Гаришвили [120].

Активность уреазы определяли по гидролизу карбамида путем измерения концентрации аммиака реактивом Несслера [121].

Активность трасаминаз (АСТ и АЛТ) определяли в сыворотке крови методом Reitman и Frankel [122].

Концентрацию кальция измеряли комплексометрическим методом [123].

Концентрацию фосфора определяли по содержанию неорганических фосфатов молибдатным микрометодом [124].

2.5. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта

Проф. Левицким А.П. и соавт. был предложен ферментативный метод определения степени дисбиоза (дисбактериоза) полости рта [138].

В основу этого метода было положено понимание того, что оральный дисбиоз представляет собой результат взаимодействия антимикробных систем макроорганизма с микробами полости рта [136-138]. Показателем состояния антимикробных систем является лизоцим, активность которого тесно коррелирует с уровнем неспецифических и даже специфических антимикробных факторов макроорганизма [118].

Изменение активности лизоцима в слюне больных по сравнению с уровнем этого фермента у здоровых людей свидетельствует либо об усилении антимикробных сил, либо об их ослаблении. Это может указывать на состояние адаптивной реакции макроорганизма.

Для оценки степени обсемененности полости рта было избрано определение активности фермента уреазы, которая не вырабатывается соматическими клетками, однако синтезируется рядом растительных клеток, а также большинством бактерий, особенно относящихся к УПМ и патогенным.

При исключении из рациона сырых бобовых остальная пища не может каким-либо образом повлиять на активность уреазы слюны, которая всецело будет зависеть от численности микробов полости рта. Сравнивая уреазную активность исследуемого образца с аналогичным показателем у здоровых лиц, можно судить о том, повышена, или, наоборот, снижена микробная обсемененность полости рта.

Для расчета степени дисбиоза (СД) полости рта необходимо лишь определить соотношение относительных активностей уреазы ($У_{отн}$) и лизоцима ($Л_{отн}$):

$$СД = У_{отн} / Л_{отн}.$$

В норме у здоровых лиц, показатель СД всегда равен 1. При нарушении микробиоценоза полости рта (в случае возникновения дисбиоза) показатель СД будет больше 1, и чем более выражен дисбиоз, тем выше будет значение этого показателя.

Техника проведения ферментативного метода определения степени дисбиоза полости рта.

Ферментативный метод определения степени дисбиоза складывается из 4-х этапов.

А) Сбор смешанной нестимулированной слюны [134]:

Для получения слюны (ротовой жидкости) используют мерную центрифужную пробирку с воронкой. Пробирку помещают в стакан со льдом. Сбор слюны осуществляют утром натощак после предварительного

споласкивания полости рта водопроводной водой (запрещается утром чистить зубы зубной щеткой и пользоваться зубными эликсирами и ополаскивателями).

Через 3 минуты после споласкивания полости рта водой осуществляют сплевывание слюны в пробирку. Обычно достаточно 5 минут для получения достаточного количества слюны. После центрифугирования (2500 g, 5 минут, 0-5⁰C) измеряют объем слюны, отбирают надосадочную жидкость в чистые сухие пенициллиновые флаконы, герметично закрывают и замораживают до исследования (при -20– -25⁰C). Обычно у здоровых людей выделяется за 5 минут 2,5-3,5 мл нестимулированной слюны.

Б) Определение активности уреазы [121]:

Метод основан на способности уреазы расщеплять мочевины с образованием аммиака, который количественно определяют с помощью реактива Несслера.

В качестве субстрата используют 0,1М раствор мочевины (0,6 г мочевины квалификации х.ч. растворяют в 100 мл дистиллированной воды, раствор нестойк, хранить в холодильнике не более 3 дней). Используют коммерческий реактив Несслера. Для построения калибровочного графика готовят стандартный раствор хлорида аммония (NH₄Cl) с содержанием 0,50 мг NH₃ в мл (для этого 0,158 г хлорида аммония квалификации х.ч. растворяют в 100 мл бидистиллированной воды). Из этого раствора готовят ряд разведений (1:100, 1:200, 1:500) на бидистиллированной воде.

Ход определения

В пробирки разливают по 0,4 мл раствора мочевины, затем прибавляют 0,2 мл ротовой жидкости, тщательно перемешивают и помещают в термостат на инкубацию в течение 1 часа при 37⁰C. Через 1 час пробирки вынимают из термостата, прибавляют 4,4 мл дистиллированной воды и 1 мл реактива Несслера. Параллельно с опытными ставят контрольные пробы на каждый образец: 4,4 мл воды, 0,4 мл раствора мочевины, 1 мл реактива Несслера и 0,2 мл ротовой жидкости. Контрольные пробы на инкубацию не ставят. Все

пробы, контрольные и опытные, центрифугируют 20 минут при 2500 g. Измеряют экстинкцию на фотоэлектроколориметре при 440 нм против контроля на реактивы (4,4 мл воды, 0,4 мл мочевины и 0,2 мл физраствора, 1 мл реактива Несслера).

$$Y_{\text{оп}} = (E_{\text{оп}} - E_{\text{к}}) / K \cdot 60 \cdot 0,2 \times 1000 \text{ (мкмоль/мин} \cdot \text{л)},$$

где $E_{\text{оп}}$ – экстинкция опытной пробы; $E_{\text{к}}$ – экстинкция контрольной пробы; K – коэффициент пересчета экстинкции в мкмоль NH_4 ; 60 – время в минутах; 1000 – расчет на 1 л ротовой жидкости.

В) Определение активности лизоцима бактериолитическим методом Горина и др. (1961) в модификации Левицкого и Жигиной (1974) [118]:

В основу метода положена способность лизоцима лизировать (растворять) ряд бактерий и, в частности, клетки *Micrococcus lysodeikticus* (стандартный штамм 2665). В качестве субстрата используют суспензию ацетонового порошка этих бактерий в фосфатном буфере. Для этого 10 мг ацетонового порошка суспендируют в 50 мл 0,1М фосфатном буфере с pH 6,2, используя гомогенизатор (2,5 тыс.об/мин).

Ход определения

В кювету спектрофотометра, снабженного термостатирующим устройством для поддержания температуры $+30^{\circ}\text{C}$ ($\pm 0,1^{\circ}\text{C}$) вносят 3,0 мл субстрата, прогревают до $+30^{\circ}\text{C}$ в течение 5-6 минут, прибавляют 0,1 мл слюны, перемешивают аккуратно прямо в кювете и включают секундомер. Записывают показания прибора при 570 нм на 1-й, 3-й и 6-й минутах инкубации. Активность лизоцима рассчитывают по формуле:

$$L_{\text{оп}} = \Delta E \cdot 3,1 \cdot n \cdot 1000 / \Delta t \cdot 0,1,$$

где $L_{\text{оп}}$ – активность лизоцима в ед/л – это изменение оптической плотности на 1 единицу за 1 минуту; ΔE – разность экстинкций на 6-й и 1-й ил на 3-й и 1-й минутах; n – разведение слюны (если необходимо); Δt – время бактериолизиса (5 или 2 минуты).

Г) Определение относительных активностей уреазы и лизоцима:

В каждой лаборатории, которая занимается изучением дисбиоза полости рта, необходимо иметь достоверные данные об активности уреазы и лизоцима в слюне у здоровых лиц соответствующего возраста и пола.

В отборе таких лиц должны участвовать не только стоматологи, но и врачи других специальностей (терапевты и инфекционисты).

Из группы здоровых лиц исключаются пациенты с множественным кариесом зубов, с пародонтитами, стоматитами и патологией слюнных желез, а также лица с общесоматической патологией (прежде всего, с гастроэнтерологической) и наличием дисбиоза толстой кишки.

Обследованные группы здоровых лиц и забор у них слюны для определения активности уреазы и лизоцима следует проводить 2 раза в год (зима-весна и лето-осень).

Используя средние результаты определения активности уреазы ($Y_{\text{контр}}$) и лизоцима ($L_{\text{контр}}$) рассчитывают относительные активности этих ферментов.

$$Y_{\text{отн}} = Y_{\text{оп}} / Y_{\text{контр}}; \quad L_{\text{отн}} = L_{\text{оп}} / L_{\text{контр}}.$$

Показатель $Y_{\text{отн}}$ позволяет судить о степени микробной обсемененности полости рта, показатель $L_{\text{отн}}$ – о состоянии антимикробной защиты полости рта.

Д) Расчет степени дисбиоза полости рта:

Степень дисбиоза (СД) полости рта определяют по формуле:

$$\text{СД} = Y_{\text{отн}} / L_{\text{отн}}$$

и выражают в безразмерных единицах.

Проведенные нами исследования показали, что при различных патологических состояниях в полости рта (стоматиты, пародонтиты, множественный кариес) показатель СД колеблется в пределах от 1,5 до 20 ед.

Параллельные определения степени дисбиоза полости рта культуральными методами [113] показали, что предложенный нами ферментативный метод достаточно хорошо коррелирует с классическим, но очень громоздким микробиологическим методом (табл. 2.2).

Предложенный нами ферментативный метод определения дисбиоза полости рта в большей степени, чем другие методы исследования нарушений в системе орального микробиоценоза отражает роль взаимодействия макро- и микроорганизмов, поскольку все остальные методы учитывают количественные изменения только микробиоты. Важнейшим преимуществом ферментативного метода является его простота, быстрота, объективность и большая экономичность, что делает его незаменимым при массовых обследованиях больших групп населения, а также для скрининга про- и пребиотиков.

Таблица 2.2

Сравнение культурального и ферментативного методов определения дисбиоза полости рта

СД (микробиологический метод)	Фаза и стадия	Клинические проявления	СД (ферментативный метод)
I	Субклинически компенсированная	Зубной налет, галитоз	1,5-3,0
II	Клинически компенсированная	Кариес зубов, гингивит, пародонтит I ст.	3-9
III	Клинически декомпенсированная	Множественный кариес зубов, пародонтит II-III ст., стоматиты	8-20

Следует также отметить, что дисбиоз полости рта нельзя рассматривать лишь как местный синдром. Очевидно, что антимикробная защита полости рта лишь часть общей системы резистентности макроорганизма и поэтому биотип ротовой полости отражает, в определенной степени, состояние микробиоценозов и в других биотипах человеческого организма.

В пользу этого предложения уже имеются данные научной литературы и наши собственные. Возможно, предложенный нами ферментативный метод

определения дисбиоза сможет стать универсальным способом определения дисбиотических явлений целостного организма.

2.6. Статистическая обработка результатов исследований

Статистическую обработку результатов экспериментальных и клинических исследований проводили с учетом существующих требований [139, 140]. Определяли среднюю величину из 6-12 определений и ошибку средней величины, используя упрощенный метод Монцевичюте-Эрингене [141].

За достоверные различия принимали значение $p < 0,05$.

РАЗДЕЛ 3

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЗУБНОГО ЭЛИКСИРА "ЦИКОРИЙ"

3.1. Рецепттура и технология получения зубного эликсира "Цикорий"

Клинические наблюдения показывают, что в период обострения заболеваний слизистой оболочки полости рта традиционная гигиена полости рта затруднена из-за болезненности ее проведения и проводится очень часто неудовлетворительно. В этой связи особое значение для ухода за полостью рта приобретают полоскания зубными эликсирами, содержащими биологически активные вещества. Проведенные в Институте стоматологии АМН Украины исследования по разработке и изучению специфического действия эликсиров показали, что эликсиры кроме очищающего действия могут оказывать и заметное влияние на состояние обменных процессов в слизистой оболочке полости рта, повышать ее структурную резистентность, нормализовать микробиоценоз в полости рта. Как показывают клинические наблюдения, в условиях затрудненного ухода за полостью рта увеличивается скорость отложения зубного налета, увеличивается обсемененность полости рта микрофлорой, отмечается рост их патогенных форм, что может приводить к утяжелению протекания заболеваний. Основываясь на данных, проведенных нами предварительных исследований мы создали рецепттуру зубного эликсира обладающего описанными нами свойствами.

Рецептура зубного эликсира содержала водно-спиртовой экстракт из корней цикория в соответствии с техническими условиями ТУ 569А-013903778.001-92, утвержденными МЗУ и согласованными с Госстандартом Украины.

Согласно рецепту РЦ У 013903778-001-92/4-2003 в состав зубного эликсира "Цикорий" входят следующие компоненты (в %):

–	экстракт	корней	цикория
	(в пересчете на 100%-ное содержание сухих веществ)		– 8,0;
–	бензоат натрия		– 1,0;
–	сорбиновая кислота		– 0,3;
–	декаметоксин		– 0,01;
–	отдушка лимонная		– 0,05;
–	ментол		– 0,05;
–	подсластитель (Свитли-350)		– 0,03;
–	спирт этиловый 96 ⁰		– 40;
–	вода питьевая, дистиллированная		– до 100.

Для получения зубного эликсира "Цикорий" обычно используют 25-50%-ные концентраты, полученные из водно-спиртовых экстрактов корней цикория. Бензонат натрия, сорбиновая кислота и декаметоксин используются в качестве консервантов в низких концентрациях, которые после разведения в 10 раз практически не влияют негативно на микробиоценоз полости рта. Отдушка, подсластитель и ментол вводятся в состав эликсира для улучшения органолептических свойств. Достаточно высокая концентрация спирта обеспечивает не только консервирующее действие, но и способствует растворению биофлаваноидов, которые плохо растворимы в холодной воде.

Зубной эликсир "Цикорий" выпускается НПА "Одесская биотехнология" во флаконах по 100 мл и разрешен к применению Минздравом Украины (гигиеническое заключение № 05.03.02-07/9486 от 21.02.2008).

Рекомендуемый способ применения: 1-2 чайные ложки на 50 мл питьевой воды для полоскания полости рта в течение 1-2 минут после еды 3-4 раза в день.

3.2. Исследования безвредности зубного эликсира "Цикорий"

В соответствии с методическими рекомендациями [125] безвредность эликсира изучена на белых крысах-самцах линии Вистар массой 100-115 г (возраст 1,5 месяца) путем регулярной обработки полости рта (орошения) разведенным в 10 раз зубным эликсиром «Цикорий» в количестве 2 мл на одно животное. Орошение полости рта проводили ежедневно (кроме субботы и воскресенья) в течение 3 месяцев. Контрольной группе животных полость рта орошали 2 мл водопроводной воды.

Через 3 месяца с 7 начала эксперимента у крыс производили забор крови из хвостовой вены для гепатотоксических исследований, после этого под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) производили забор крови путем тотального кровопускания из сердца и осуществляли выделение внутренних органов для макроскопического осмотра, определение органного индекса и биохимических исследований.

Все манипуляции с животными производили в соответствии с "Международными правилами работы с лабораторными животными".

Как показало исследование безвредности эликсира, поведение животных опытной группы не имело существенных отличий от контрольной группы. Состояние шерстного покрова и слизистых оболочек оставалось без изменений. За время опыта нами не наблюдалось гибели животных.

Результаты изменения массы тела и органных индексов ряда внутренних органов представлены в табл. 3.1.

Как видно из представленных в табл. 3.1 данных, ни один из изучаемых нами показателей существенно не отличается от соответствующих показателей контрольных животных, что свидетельствует об отсутствии токсических влияний на организм со стороны зубного эликсира "Цикорий".

**Влияние зубного эликсира "Цикорий" на массу тела и органы
индексы крыс**

Показатель	Контроль, n = 10	Опыт, n = 10	p
Масса тела, г			
начало	110 ± 3,5	107 ± 4,0	> 0,4
конец	245 ± 6,9	250 ± 6,4	> 0,5
Прирост массы, г	135 ± 3,7	143 ± 4,5	> 0,3
Органный индекс, мг/г			
печень	28,7 ± 1,1	30,2 ± 1,2	> 0,3
почки	6,9 ± 0,2	7,3 ± 0,3	> 0,2
сердце	3,6 ± 0,08	3,8 ± 0,05	> 0,1
селезенка	2,08 ± 0,07	2,28 ± 0,09	> 0,1
надпочечники	0,96 ± 0,04	1,01 ± 0,05	> 0,3

Нами также изучено влияние применения зубного эликсира «Цикорий» на показатели крови при длительном его применении.

Влияние длительного использования зубного эликсира на гематологические показатели крыс представлено в [табл. 3.2](#).

Из представленных в [табл. 3.2](#) данных следует, что орошение полости рта крыс зубным эликсиром "Цикорий" не проявило негативного воздействия на систему крови, что также свидетельствует об отсутствии токсических эффектов у этого препарата.

Таблица 3.2

Влияние зубного эликсира "Цикорий"

на гематологические показатели крыс

Показатель	Контроль, n = 10	Опыт, n = 10	p
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	$6,60 \pm 0,52$	$6,94 \pm 0,2$	$> 0,6$
Гемоглобин, г/л	$138,5 \pm 5,0$	$140,2 \pm 5,7$	$> 0,7$
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	$9,3 \pm 0,9$	$12,8 \pm 0,9$	$> 0,0$
Нейтрофилы палочкоядерные, %	$1,7 \pm 0,2$	$1,7 \pm 0,2$	$= 1$
Нейтрофилы сегментоядерные, %	$21,9 \pm 3,0$	$23,0 \pm 4,1$	$> 0,6$
Лимфоциты, %	$69,3 \pm 2,3$	$72,0 \pm 2,7$	$> 0,5$
Эозинофилы, %	$2,5 \pm 0,2$	$2,7 \pm 0,3$	$> 0,3$
Моноциты, %	$1,20 \pm 0,03$	$1,12 \pm 0,03$	$> 0,05$

Влияние зубного эликсира "Цикорий" на биохимические показатели сыворотки крови крыс представлено в табл. 3.3.

Из представленных в табл. 3.3 данных видно, что длительное орошение полости рта крыс эликсиром "Цикорий" лишь проявляет тенденцию к увеличению уровня водорастворимого белка и к снижению концентрации глюкозы и липидов. Остальные биохимические показатели сыворотки крови практически не отличаются от показателей контрольных животных. Эти данные еще раз указывают на безвредность зубного эликсира "Цикорий" при его длительном применении. Следует отметить, что судя по отсутствию каких-либо изменений в показателях активности трансаминаз (АЛТ и АСТ), применение зубного эликсира не оказывает вредного влияния на печень.

Влияние зубного эликсира "Цикорий" на биохимические показатели сыворотки крови крыс

Показатель	Контроль, n = 10	Опыт, n = 10	p
Белок, г/л	79,5 ± 3,4	85,6 ± 2,1	> 0,1
Глюкоза, ммоль/л	6,6 ± 0,4	6,0 ± 0,3	> 0,1
Общие липиды, г/л	5,1 ± 0,5	4,0 ± 0,4	> 0,1
Кальций, ммоль/л	2,3 ± 0,1	2,4 ± 0,1	> 0,2
Фосфор, ммоль/л	2,7 ± 0,1	2,5 ± 0,1	> 0,1
Мочевина, ммоль/л	3,9 ± 0,3	4,2 ± 0,3	> 0,3
АЛТ, мк-кат/л	0,31 ± 0,03	0,33 ± 0,03	> 0,4
АСТ, мк-кат/л	0,54 ± 0,07	0,53 ± 0,05	> 0,3
Щелочная фосфатаза, нкат/л	1,4 ± 0,2	1,7 ± 0,2	> 0,2

3.3. Влияние зубного эликсира "Цикорий" на состояние полости рта при экспериментальном стоматите

В этой серии опытов было использовано 40 крысят линии Вистар в возрасте 1,5 месяца, средней массой 52 ± 2 г.

Экспериментальный стоматит воспроизводили путем дачи с кормом перекисленного соевого масла из расчета 1 мл на 1 голову в сутки [128]. Ополаскивания разработанным нами зубным эликсиром полости рта у крыс осуществляли ежедневно, кроме выходных, в дозе 2 мл разбавленного в 5 раз эликсера. Контрольным крысам ополаскивали рот водой. Все крысы были разделены на 5 групп по 8 животных: 1 группа – контроль (интактная); 2 группа – "перекисный" стоматит, 2 недели + ополаскивание водой; 3 группа – "перекисный" стоматит, 2 недели ± ополаскивание зубным эликсиром;

4 группа – "перекисный" стоматит, 5 недель + ополаскивание водой; 5 группа – "перекисный" стоматит, 5 недель + ополаскивание зубным эликсиром.

Крыс по истечению соответствующих сроков эксперимента умерщвляли под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг). Вычленили нижнюю челюсть для определения степени атрофии альвеолярного отростка [126, 127], отбирали слизистую щеки и языка для биохимических исследований, а также получали сыворотку крови. Все тканевые материалы хранили до исследования при -30°C .

В сыворотке крови и в гомогенатах слизистой определяли содержание малонового диальдегида [120], активность протеаз [117] и кислой фосфатазы [116], а также концентрацию белка [142]. В сыворотке крови дополнительно определяли активность щелочной фосфатазы [116], каталазы [119], ингибитора протеаз [143]. По соотношению активности каталазы и концентрации МДА рассчитывали антиоксидантно-прооксидантный индекс АПИ [144].

В табл. 3.4 представлены результаты определения кариеспрофилактического действия орошений полости рта крыс зубным эликсиром "Цикорий" при воспроизведении "перекисного" стоматита. Как видно из этих данных, повышенные дозы перекисей липидов и токсичных продуктов их распада (альдегиды, кетоны и т.д.) оказывают неблагоприятное действие на состояние зубов, достоверно увеличивая их пораженность кариесом. Орошения полости рта зубным эликсиром снизило пораженность зубов кариесом, хотя во всех случаях $p > 0,05$ и показатели существенно не отличаются от контроля.

На рис. 3.1 представлены результаты определения степени атрофии альвеолярной отростка нижней челюсти крыс при воспроизведении "перекисного" стоматита и его лечении орошениями полости рта зубным эликсиром "Цикорий". У крыс с "перекисным" стоматитом достоверно возрастает степень костной атрофии, которая достоверно снижается при

орошении полости рта зубным эликсиром "Цикорий", что свидетельствует о его пародонтопротекторных свойствах.

Таблица 3.4

Влияние зубного эликсира "Цикорий" на пораженность зубов кариесому крыс при воспроизведении "перекисного" стоматита (M±m)

№ группы	Группа	Число кариозных зубов на 1 крысу	Число кариозных полостей на 1 крысу	Глубина кариозного поражения, баллы
1	Контроль (интактная)	2,12 ± 0,46	2,12 ± 0,46	2,31 ± 0,52
2	"Перекисный" стоматит, 2 недели, вода	3,87 ± 0,48 p < 0,05	4,25 ± 0,56 p < 0,02	4,69 ± 0,65 p < 0,05
3	"Перекисный» стоматит, 2 недели, эликсир	2,75 ± 0,62 p > 0,3 p ₁ > 0,05	2,87 ± 0,69 p > 0,1 p ₁ > 0,05	3,06 ± 0,78 p > 0,1 p ₁ > 0,05
4	"Перекисный" стоматит, 5 недель, вода	5,00 ± 0,46 p < 0,01	4,93 ± 0,44 p > 0,01	5,25 ± 0,51 p > 0,01
5	"Перекисный" стоматит, 5 недель, эликсир	3,12 ± 0,75 p > 0,05 p ₁ > 0,05	3,50 ± 0,63 p > 0,05 p ₁ > 0,1	4,69 ± 0,98 p > 0,05 p ₁ = 1

Примечание: P – достоверность, рассчитана

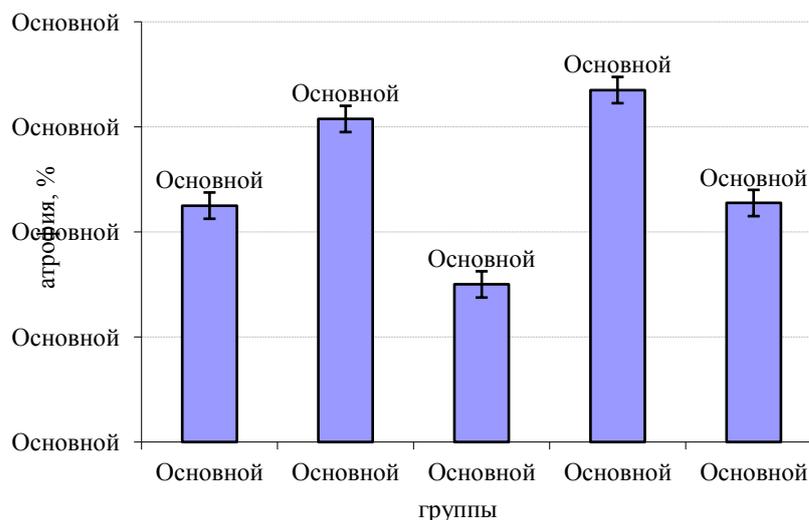


Рис. 3.1. Влияние зубного эликсира "Цикорий" на степень атрофии альвеолярного отростка нижней челюсти крыс при "перекисном" стоматите: 1 – контроль (интактная); 2, 4 – "перекисный" стоматит + вода, 2 и 5 недель соответственно; 3, 5 – "перекисный" стоматит + эликсир, 2 и 5 недель соответственно.

В табл. 3.5 представлены результаты биохимических исследований слизистой оболочки щеки крыс с "перекисным" стоматитом и его лечении зубным эликсиром. Как видно из приведенных данных, концентрация растворимого белка в слизистой щеки не изменяется при стоматите в первый срок (2 недели) и достоверно снижается во второй срок (5 недель). Орошение полости рта эликсиром достоверно снижает концентрацию растворимого белка в первый срок и, напротив, повышает (точнее, нормализуют) во второй срок. Полагая, что уровень растворимого белка в ткани слизистой оболочки отражает степень ее пропитывания сывороточными белками и продуктами распада коллагена, являющегося основным структурным белком слизистой, можно считать, что снижение концентрации растворимого белка является благоприятным симптомом. Точно также рассуждая, можно считать снижение концентрации растворимого белка в слизистой щеки через 5 недель воздействия перекисей липидов показателем склерозирования слизистой (или чрезмерного ороговения), подобно тому, что мы имеем при лейкоплакии [5].

В этом случае орошение полости рта препаратом цикория предупреждает развитие этих патологических процессов, что можно рассматривать как его мукопротекторное действие.

Как видно из табл. 3.5, при "перекисном" стоматите мало изменяется протеолитическая активность (ОПА) и орошение эликсиром лишь проявляет тенденцию к снижению этого показателя. Зато другие маркеры воспаления – кислая фосфатаза (КФ), маркерный фермент лизосом и малоновый диальдегид (МДА) – четко отражают состояние тканей полости рта, достоверно повышая свой уровень при стоматите и также достоверно снижая его при воздействии препарата цикория.

Эти результаты дают веские основания считать, что комплекс биологически активных веществ из корней цикория обладает противовоспалительными свойствами.

В табл. 3.6 представлены результаты биохимического исследования слизистой оболочки языка крыс с "перекисным" стоматитом и его лечении зубным эликсиром "Цикорий". Как видно из этих данных, при стоматите в слизистой языка возрастает концентрация растворимого белка (на 5-й неделе – достоверно). Орошение полости рта эликсиром снижает этот показатель, возвращая его к норме.

Таблица 3.5

Влияние зубного эликсир "Цикорий" на биохимические показатели слизистой оболочки щеки крыс с "перекисным" стоматитом

№ группы	Группа	Растворимый белок, г/кг	ОПА, мккат/кг	КФ, мккат/кг	МДА, ммоль/кг
1	Контроль (интактная)	52,4±3,0	0,35±0,04	9,51±0,91	29,3±4,2
2	"Перекисный" стоматит, 2 недели, вода	56,9±2,9 p > 0,1	0,42±0,05 p > 0,1	15,47±1,18 p < 0,01	48,4±4,7 p < 0,01
3	"Перекисный" стоматит, 2 недели, эликсир	49,0±2,2 p > 0,2 p ₁ > 0,05	0,25±0,11 p > 0,2 p ₁ > 0,05	14,30±1,25 p > 0,1 p ₁ < 0,05	40,4±3,8 p > 0,05 p ₁ > 0,1
4	"Перекисный" стоматит, 5 недель, вода	43,6±1,9 p < 0,05	0,39±0,05 p > 0,3	14,50±1,35 p < 0,05	42,2±4,7 p < 0,05
5	"Перекисный" стоматит, 5 недель, эликсир	57,5±6,0 p > 0,3 p ₁ < 0,05	0,27±0,04 p > 0,5 p ₁ > 0,7	11,50±0,80 p > 0,05 p ₁ > 0,05	35,0±2,3 p > 0,2 p ₁ > 0,5

Примечание: P – достоверность, рассчитана

Таблица 3.6

**Влияние зубного эликсира "Цикорий" на биохимические показатели
слизистой оболочки языка крыс с "перекисным" стоматитом**

№ группы	Группа	Растворимый белок, г/кг	ОПА, мккат/кг	КФ, мккат/кг	МДА, ммоль/кг
1	Контроль (интактная)	72,8±8,4	0,11±0,03	8,22±1,27	39,4±2,5
2	"Перекисный" стоматит, 2 недели, вода	89,0±11,2 p > 0,05	0,32±0,03 p < 0,001	11,30±0,47 p < 0,05	60,1±4,9 p < 0,001
3	"Перекисный" стоматит, 2 недели, эликсир	75,9±5,9 p > 0,5 p ₁ > 0,1	0,26±0,06 p > 0,05 p ₁ > 0,1	9,35±0,42 p > 0,3 p ₁ < 0,02	40,5±3,7 p > 0,6 p ₁ < 0,001
4	"Перекисный" стоматит, 5 недель, вода	119,3±15,8 p < 0,05	0,26±0,02 p < 0,001	11,68±1,21 p > 0,05	56,9±5,1 p < 0,01
5	"Перекисный" стоматит, 5 недель, эликсир	84,7±10,2 p > 0,3 p ₁ > 0,1	0,20±0,04 p > 0,05 p ₁ > 0,05	9,93±0,57 p > 0,05 p ₁ > 0,05	43,8±2,7 p > 0,2 p ₁ < 0,05

Примечание: P – достоверность, рассчитана

Активность протеаз в слизистой языка также возрастает при стоматите (p < 0,001). Орошение эликсиром снижает этот показатель (несущественно) по сравнению с группой без эликсира, однако уровень ОПА у крыс, получавших эликсир, достоверно не отличается от контроля. Активность кислой фосфатазы в слизистой языка возрастает при стоматите и существенно снижается после воздействия препаратом из корней цикория.

Аналогично ведет себя и другой маркер воспаления – МДА, концентрация которого в слюистой языка достоверно ($p < 0,001$) возрастает при стоматите и практически нормализуется после орошений полости рта зубным эликсиром. Таким образом, и на таком тест-объекте как слюистая языка, удалось показать противовоспалительное действие биохимически активных веществ из корней цикория.

В табл. 3.7 представлены результаты определения концентрации белка, ОПА и содержания ингибитора трипсина в сыворотке крови крыс с "перекисным" стоматитом и при его лечении зубным эликсиром "Цикорий".

Таблица 3.7

Влияние зубного эликсира "Цикорий" на содержание белка, ингибиторов трипсина и ОПА в сыворотке крови крыс с "перекисным" стоматитом

№ группы	Группа	Общий белок, г/л	ОПА, мккат/л	Ингибитор трипсина, г/л
1	Контроль (интактная)	83,7 ± 2,4	2,84 ± 0,45	0,30 ± 0,03
2	"Перекисный" стоматит, 2 недели, вода	60,9 ± 2,0 $p < 0,001$	4,93 ± 0,34 $p < 0,01$	0,36 ± 0,03 $p > 0,05$
3	"Перекисный" стоматит, 2 недели, эликсир	62,4 ± 2,8 $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$	4,60 ± 0,78 $p > 0,05$ $p_1 > 0,5$	0,43 ± 0,01 $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$
4	"Перекисный" стоматит, 5 недель, вода	65,3 ± 1,9 $p < 0,001$	4,90 ± 0,23 $p < 0,01$	0,45 ± 0,03 $p < 0,01$
5	"Перекисный" стоматит, 5 недель, эликсир	69,2 ± 1,4 $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$	3,40 ± 0,35 $p > 0,1$ $p_1 < 0,01$	0,37 ± 0,03 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$

Примечание: Р – достоверность, рассчитана

Как видно из представленных данных, при "перекисном" стоматите наблюдается существенное снижение концентрации белка в сыворотке крови (гипопротеинемия), которую не удастся нормализовать с помощью орошения полости рта эликсиром. Напротив, ОПА достоверно возрастает при стоматите и эликсир достоверно ее снижает лишь спустя 5 недель орошений полости рта. Концентрация в сыворотке ингибиторов трипсина возрастает при стоматите (через 5 недель – достоверно). Орошение эликсиром через 2 недели повышает уровень ингибитора (по сравнению с контролем почти в 1,5 раза, $p < 0,001$) и оставляют его выше нормы через 5 недель, однако в этом случае $p > 0,05$.

Нам кажется, что наблюдаемая нами гипопротеинемия является следствием снижения всасывательной способности тонкой кишки под влиянием перекисей липидов, поступающих в организм с пищей в составе перекисленного соевого масла. Зубной эликсир не оказал своего защитного действия из-за своего локального защитного действия на слизистую полости рта, а не на слизистую тонкой кишки.

В табл. 3.8 представлены результаты определения концентрации МДА и активности ферментов в сыворотке крови крыс с перекисным стоматитом и при его лечении зубным эликсиром "Цикорий".

Анализируя данные, представленные в табл. 3.8, можно сделать вывод, что при "перекисном" стоматите в сыворотке крови достоверно возрастает концентрация МДА и активность ЩФ, а также достоверно падает активность антиоксидантного фермента каталазы. Практически не изменяется активность кислой фосфатазы. Орошение полости рта зубным эликсиром "Цикорий" мало влияет на активность обеих фосфатаз, однако достоверно в оба срока снижают концентрацию МДА и весьма существенно повышают активность каталазы.

Таблица 3.8

**Влияние зубного эликсира "Цикорий" на концентрацию МДА и
активность ферментов в сыворотке крови крыс с "перекисным"
стоматитом**

№ группы	Группа	МДА, мкмоль/л	Каталаза, мкат/л	ЩФ, мккат/л	КФ, мккат/л
1	Контроль (интактная)	0,96±0,12	0,56±0,02	3,18±0,23	1,23±0,10
2	"Перекисный" стоматит, 2 недели, вода	2,15±0,40 p < 0,05	0,32±0,04 p < 0,001	4,96±0,38 p < 0,01	1,33±0,15 p > 0,4
3	"Перекисный" стоматит, 2 недели, эликсир	1,08±0,07 p > 0,3 p ₁ < 0,05	0,43±0,03 p < 0,01 p ₁ < 0,05	5,01±0,44 p < 0,01 p ₁ > 0,8	1,08±0,14 p > 0,4 p ₁ > 0,1
4	"Перекисный" стоматит, 5 недель, вода	1,62±0,14 p < 0,05	0,43±0,08 p < 0,05	5,47±0,71 p < 0,05	0,98±0,18 p > 0,3
5	"Перекисный" стоматит, 5 недель, эликсир	1,24±0,05 p > 0,05 p ₁ < 0,05	0,59±0,02 p > 0,2 p ₁ < 0,05	5,75±0,72 p < 0,05 p ₁ > 0,8	1,20±0,03 p > 0,7 p ₁ > 0,1

Примечание: Р – достоверность, рассчитана

Рассчитанные по данным определения МДА и каталазы антиоксидантно-прооксидантный индексы АПИ [144] представлены на рис. 3.2, из которого видна более наглядно способность препарата из цикория нормализовать состояние прооксидантных и антиоксидантных систем организма, что является одним из показателей резистентности организма.

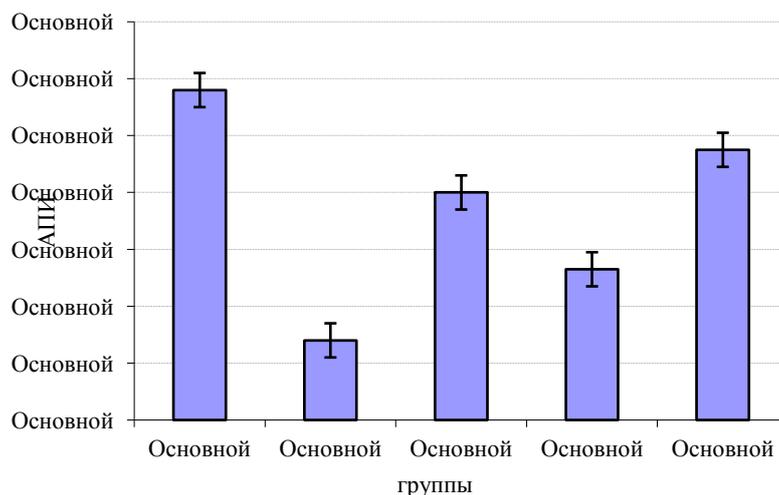


Рис. 3.2. Влияние зубного эликсира "Цикорий" на индекс АПИ в сыворотке крови крыс при "перекисном" стоматите: 1 – контроль (интактная); 2, 4 – "перекисный" стоматит + вода, 2 и 5 недель соответственно; 3, 5 – "перекисный" стоматит + эликсир, 2 и 5 недель соответственно.

Таким образом, нами предложена и изучена в эксперименте рецептура зубного эликсира "Цикорий", содержащего весь комплекс биологически активных веществ (БАВ) из корней цикория. На эликсир оформлена нормативно-техническая документация и получено разрешение Минздрава Украины на применение в качестве лечебно-профилактического и гигиенического средства для гигиены полости рта и для стоматологии. НПА "Одесская биотехнология" налажен промышленный выпуск и реализация этого зубного эликсира.

Экспериментальные исследования показали безвредность предложенного эликсира, а расширенное изучение его лечебно-профилактических свойств на модели перекисного стоматита позволило определить его слабовыраженную кариеспрофилактическую эффективность и достоверную пародонтопротекторную активность.

В основе патологических состояний при стоматите лежат глубокие молекулярные изменения регуляторных систем организма, на что указывают обнаруженные нами существенные изменения в прооксидантных, провоспалительных и защитных системах как тканей полости рта, так и

организма в целом. Суть этих изменений сводится к усилению процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), повышению уровня протеолиза, угнетению антиоксидантной системы.

Применение зубного эликсира "Цикорий" в значительной степени нормализует вышперечисленные физиологические системы и это дает теоретическое и экспериментальное основание для применения эликсира "Цикорий" в клинике для лечения стоматитов и среди населения для профилактики не только стоматитов, но и заболеваний пародонта.

Возможно, что в механизме лечебно-профилактического действия БАВ из корней цикория лежит и их способность устранять явления дисбиоза полости рта.

Материалы раздела опубликованы в следующих работах:

1. Гончарук С. В. Мембранопротекторные свойства зубного эликсира «Цикорий» при экспериментальном стоматите / С.В. Гончарук, А.П. Левицкий, В.Я. Скиба, В.Н. Почтарь // Вісник стоматології. – 2006. – № 2. – С.12-15.

2. Почтарь В.Н. Сравнительная лечебно-профилактическая эффективность зубных эликсиров с биофлавоноидами при стоматологических заболеваниях / В.Н. Почтарь, О.А. Макаренко, И.А. Селиванская, Е.П. Пустовойт, Н.И. Ткачук, Т.Л. Тищенко, А.Б. Македон, Ю.Г. Романова, С.В. Гончарук, В.В. Голобородько // Матеріали ІІІ (Х) з'їзду Асоціації стоматологів України «Інноваційні технології – в стоматологічну практику», м. Полтава, 16-18 жовтня 2008 р. – Полтава: Дивосвіт, 2008. – С. 231-232.

3. Селиванская И. А. Новые лечебно-профилактические и гигиенические средства, содержащие пребиотики / И.А. Селиванская, В.Т. Гулавский, С.К. Ярославцев, Н.И. Ткачук, С.В. Гончарук, В.В. Голобородько, В.В. Лепский // Вісник стоматології (Матеріали наук.-практ. конф. с міжнародною участю "Досягнення та перспективи розвитку сучасної стоматології" з нагоди 80-річчя з дня заснування Інституту стоматології АМН України, м. Одеса, 3-4 квітня 2008 р.)- 2008.- № 1.- С. 16-17.

РАЗДЕЛ 4

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ПРЕПАРАТА "КАЛЬЦИКОР"

4.1. Технология получения таблетированного препарата "КальЦикор"

Наличие БАВ в корнях цикория и желание максимально использовать их лечебно-профилактический потенциал в организме, обусловило наши дальнейшие поиски более эффективной лекарственной формы препарата из корней цикория. Действие зубных эликсиров осуществляется, главным образом, локально, в ротовой полости [145-148] и лишь частично, путем некоторого всасывания через слизистую, а также за счет заглатывания некоторой ее части, эликсиры могут оказать общеоздоровительное действие [148].

Более эффективной лекарственной формой являются сублингвальные (защечные, оральные) таблетки, которые медленно рассасываются в ротовой полости и обеспечивают не только высокую локальную концентрацию действующего вещества, но и обеспечивают его почти 100%-ную утилизацию. Самое главное, что использование сублингвальных таблеток позволяет оказывать и общерезорбтивное действие, что очень важно для препаратов, содержащих биохимически активные вещества, оказывающие влияние на физиологические регуляторные и защитные системы, действие которых реализуется на уровне целостного организма [149-152].

С этой целью нами была предпринята попытка получить сублингвальную таблетку, содержащую весь комплекс БАВ из корней цикория. В качестве твердой фазы мы остановили свой выбор на цитрате кальция (лимоннокислом кальции), который широко используется как пищевая добавка, а в последнее время и как лекарственный препарат [152,

154]. В то же время кальций, который входит в состав «КальЦикора» усиливает пробиотические свойства инулина. Инулин через пробиотическую микрофлору стимулирует выработку бактериоцинов, которые угнетают рост грибков, патогенной та условно патогенной микрофлоры. Цитрат кальция весьма ограниченно растворим в воде (менее 1%) и это позволяет длительное растворение таблетки в ротовой жидкости, порционно освобождая БАВ корней цикория. Тем не менее, именно в форме цитрата кальций имеет самую высокую усвояемость в организме [154-157]. Более того, сам кальций положительно влияет на всасывание витамина В₁₂ [158], на состояние микробиоценоза толстой кишки и на резистентность организма по отношению к экологически неблагоприятным факторам [159-161].

Технология получения таблетированного препарата "КальЦикор" состоит из 4 этапов (патент на полезную модель).

А) Получение водно-спиртового экстракта из корней цикория:

Стандартные сухие кубики корней цикория измельчают на молотковой дробилке с диаметром отверстий ситовой обечайки 3-5 мм. После этого просеивают муку из корней цикория через сито с размером ячеек 0,5-1 мм, отбирают крупную фракцию (сход с сита). К 1 весовой части измельченного цикория прибавляют 5 частей (объемные) 50⁰ этанола. перемешивают периодически в течение недели. После этого суспензию вливают в фильтровальный мешок, и отжимают его под механическим прессом. Настойку дополнительно фильтруют и получают водно-спиртовой экстракт корней цикория.

Б) Получение цикориевого концентрата:

Из водно-спиртового экстракта под вакуумом при температуре не выше +70⁰С отгоняют спирт, а затем и лишнюю воду до концентрации экстрактивных веществ 45-55 %. Эту процедуру осуществляют в аппарате ЭВВА-1.

В) Получение порошкообразного КальЦикора:

Смешивают 1 часть $\cong 50\%$ концентрата цикория и 1 весовую часть тонкоизмельченного цитрата Са тетрагидрата, тщательно перемешивают до получения однообразной "творожной" массы. После этого сушат в потоке горячего (не более $+80^{\circ}\text{C}$) воздуха с периодическим перемешиванием в специальных сушильных шкафах. Конечная влажность продукта должна быть в пределах 4-5 %. Полученный комковатый продукт измельчают до порошкообразного состояния.

В) Получение сублингвальных таблеток "КальЦикор"

Порошкообразный КальЦикор смешивают с крахмалом, стеаратом кальция, КМЦ, отдушкой и подсластителем (общая масса этих вспомогательных компонентов не превышает 10 % от массы КальЦикора). Таблетирование производят на стандартных заводских таблеточных машинах и получают таблетки с диаметром 12 мм и массой 600 мг. Их упаковывают во флаконы по 60 штук.

Выпускается препарат под названием "Добавка диетическая "КальЦикор" (ТУУ 15.8-13903778-039:2007) НПА "Одесская биотехнология". Разрешение Минздрава Украины – гигиеническое заключение № 05.-3.02-06/40697 от 10.08.2007 г.

4.2. Изучение безвредности биологической добавки "КальЦикор"

С этой целью было использовано 20 крыс линии Вистар обоих полов стадного разведения в возрасте 1,2 месяца (средняя живая масса 50,1 г). Животные были разделены на 2 группы – контроль и опыт – и получали стандартный рацион вивария. КальЦикор вводили один раз в сутки per os в виде 10%-ной водной суспензии из расчета 0,7 г/кг живой массы. Животные контрольной группы получали такое же количество воды. Введение препарата осуществлялось ежедневно (кроме выходных) в течение одного месяца. Состояние животных оценивали по внешнему виду и поведению, а также по

ряду объективных показателей (живая масса, гематологические и биохимические показатели).

По внешнему виду и поведению животные опытной группы не отличались от контрольной.

Прирост живой массы крыс опытной группы составил $+46 \pm 6$ г, тогда как контрольной группы – $+33 \pm 6$ г (однако $p > 0,1$).

Гематологические показатели животных показаны в табл. 4.1. Как видно из этих данных, достоверных отличий между опытной группой и контрольной нет, кроме количества лейкоцитов, число которых в крови животных, получавших КальЦикор, достоверно превысило соответствующий показатель контроля. Возможно, среди БАВ корней цикория имеются вещества, которые стимулируют белый росток кроветворной системы, однако этот вопрос еще следует изучить дополнительно.

Таблица 4.1

Влияние препарата "КальЦикор" на гематологические показатели крыс

Показатель	Контроль	Опыт	p
Эритроциты, $\times 10^{10}/л$	$6,45 \pm 0,29$	$7,13 \pm 0,43$	$> 0,3$
Лейкоциты, $\times 10^9$ г/л	$12,5 \pm 1,1$	$17,6 \pm 2,0$	$< 0,05$
Палочкоядерные, %	$1,90 \pm 0,21$	$1,93 \pm 0,32$	$> 0,6$
Сегментоядерные, %	$33,3 \pm 4,8$	$28,4 \pm 2,9$	$> 0,3$
Лимфоциты, %	$60,9 \pm 6,1$	$63,6 \pm 5,0$	$> 0,5$
Моноциты, %	$1,72 \pm 0,34$	$2,47 \pm 0,38$	$> 0,2$

Результаты изучения биохимических показателей крови крыс, получавших КальЦикор, представлены в табл. 4.2. Из этих данных видно, что по уровню белка, гемоглобина, активности индикаторных гепатоспецифических ферментов нет существенных различий между опытной и контрольной группами крыс. Исключение составил лишь один показатель – уровень глюкозы в крови, который оказался достоверно ниже у крыс, получавших

КальЦикор. Это гипогликемическое действие препарата может оказаться весьма полезным для больных сахарным диабетом.

Таблица 4.2

Влияние препарата "КальЦикор" на биохимические показатели крови крыс

Показатель	Контроль	Опыт	p
Общий белок сыворотки, г/л	67,2 ± 5,0	61,6 ± 4,9	> 0,3
Гемоглобин, г/л	136,0 ± 2,6	142,7 ± 7,8	> 0,6
Глюкоза, ммоль/л	7,1 ± 0,2	6,3 ± 0,2	< 0,05
ЩФ сыворотки, мккат/л	1,36 ± 0,41	1,13 ± 0,17	> 0,6
АЛТ, мккат/л	0,16 ± 0,02	0,15 ± 0,01	> 0,5
АСТ, мккат/л	0,60 ± 0,03	0,61 ± 0,06	> 0,8

Таким образом, как и следовало ожидать, КальЦикор оказался практически безвредным препаратом.

4.3. Экспериментальные исследования антистрессовых свойств препарата "КальЦикор"

Одним из этиологических факторов, вызывающих заболевание слизистой оболочки полости рта является стресс. Нами проведено изучение структурно-метаболических процессов в тканях полости рта при стрессе и проведена коррекция выявленных изменений. Стресс может вызывать развитие ишемии, приводящей к гипоксии. Возникновение и развитие элементов поражения в тканях полости рта является результатом тканевой гипоксии. Восстановление микроциркуляции и нормального тканевого обмена является одним из факторов профилактики возникновения элементов поражения на слизистой оболочке полости рта.

В качестве модели стресса использовали иммобилизационный стресс, который вызывали у крыс линии Вистар стадного разведения (самцы в возрасте 5,5 месяцев). Все крысы были разделены на 3 группы: 1 группа –

контроль (интактные), 2 группа – стресс после предварительного двухнедельного введения в полость рта 0,5 мл 0,85% NaCl, 3 группа – стресс после предварительного двухнедельного введения 0,5 мл суспензии препарата "КальЦикор" в дозе 700 мг на 1 кг живой массы.

Умерщвление животных всех групп осуществляли под тиопенталовым наркозом путем кровопускания из сердца. Вскрывали брюшную полость, извлекали желудок, пересекали его по малой кривизне, промывали проточной водой и подсчитывали количество язв на слизистой оболочке,

В сыворотке крови определяли содержание МДА, активность каталазы, ОПА и уровень ингибитора трипсина.

В гомогенатах слизистой оболочки щеки определяли концентрацию МДА, ОПА и активность каталазы. По соотношению активности каталазы и концентрации МДА рассчитывали АПИ по формуле:

$$\text{АПИ} = \frac{A_{\text{кат}}}{C_{\text{МДА}}} \cdot 100,$$

где $A_{\text{кат}}$ – активность каталазы, нкат/л; $C_{\text{МДА}}$ – содержание МДА, мкмоль/л.

В табл. 4.3 представлены результаты определения влияния диетической добавки "КальЦикор" на язвообразование в желудке крыс при стрессе. Как видно из этих данных, добавка обладает очень высокой противоязвенной эффективностью (87,2 %), что указывает и на антистрессовое действие препарата.

Таблица 4.3

Влияние диетической добавки "КальЦикор" на язвообразование в желудке крыс при стрессе

Показатель	Интактные крысы, n = 7	Стресс, n = 6	Стресс + "КальЦикор", n = 6
Число крыс с язвами	0	4	1
% крыс с язвами	0	67	17
Количество язв – всего	0	8	1
Число язв на одну крысу	0	1,33	0,17
Противоязвенная эффективность, %	–	0	87,2

Влияние диетической добавки "КальЦикор" на биохимические показатели сыворотки крови крыс при стрессе

Показатель	Интактные крысы, n = 6	Стресс, n = 6	Стресс + "КальЦикор", n = 6
Содержание МДА, мкмоль/л	1,92 ± 0,06	2,22 ± 0,07 p < 0,05	1,98 ± 0,06 p > 0,3 p ₁ < 0,05
Активность каталазы, мкат/л	0,41 ± 0,03	0,31 ± 0,03 p < 0,05	0,36 ± 0,05 p > 0,3 p ₁ > 0,3
ОПА, нкат/л	5,26 ± 0,41	6,29 ± 0,35 p > 0,05	4,59 ± 0,03 p > 0,1 p ₁ < 0,01
Ингибитор трипсина, г/л	0,71 ± 0,02	0,60 ± 0,01 p < 0,001	0,68 ± 0,02 p > 0,2 p ₁ < 0,05

Примечание: p – показатель достоверности различий с интактной группой; p₁ - показатель достоверности различий с группой стресс (без лечения).

В табл. 4.4 представлены результаты изучения влияния диетической добавки "КальЦикор" на биохимические показатели сыворотки крови у животных при стрессе. Из этих данных видно, что при стрессе повышается содержание МДА и ОПА, снижается активность каталазы и уровень ингибитора трипсина. Введение добавки предотвращает эти изменения.

В табл. 4.5 показано влияние препарата "КальЦикор" на биохимические показатели слизистой оболочки щеки. Видно, что при стрессе достоверно увеличивается лишь содержание МДА. Увеличение ОПА и снижение

активности каталазы статистически недостоверно. Предварительное введение диетической добавки почти нормализует уровень МДА и достоверно увеличивает активность каталазы.

Таблица 4.5

Влияние диетической добавки "КальЦикор" на биохимические показатели слизистой щеки крыс при стрессе

Показатель	Интактные крысы, n = 6	Стресс, n = 6	Стресс + "КальЦикор", n = 6
Содержание МДА, мкмоль/кг	16,0 ± 1,2	25,8 ± 2,3 p < 0,01	19,7 ± 1,7 p > 0,05 p ₁ < 0,05
Активность каталазы, мкат/кг	11,9 ± 0,5	10,7 ± 0,3 p > 0,05	12,1 ± 0,5 p > 0,05 p ₁ < 0,05
ОПА, нкат/кг	157,6 ± 12,8	243,5 ± 55,5 p > 0,05	227,4 ± 37,5 p > 0,05 p ₁ > 0,5

Примечание: p – показатель достоверности различий с интактной группой; p₁ - показатель достоверности различий с группой стресс (без лечения).

Более наглядно состояние антиоксидантно-прооксидантной системы показывает индекс АПИ (рис. 4.1 и 4.2), который существенно снижается при стрессе и почти возвращается к норме после введения добавки.

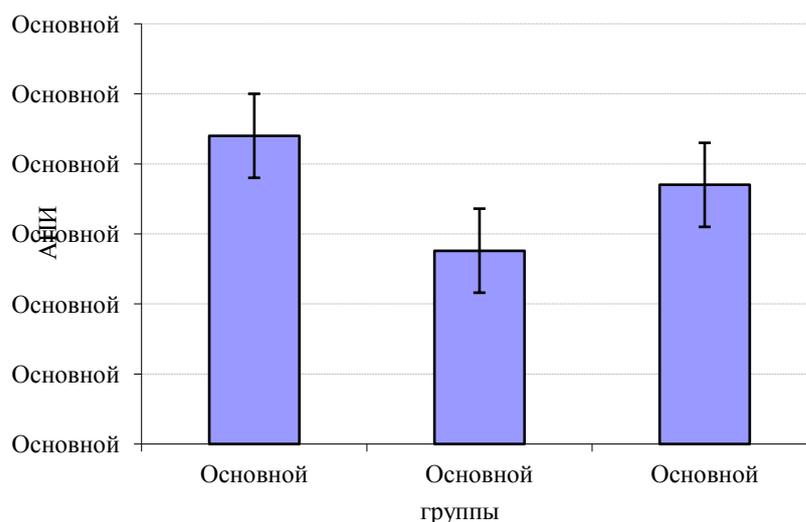


Рис. 4.1. Влияние диетической добавки "КальЦикор" на АПИ сыворотки крови крыс при стрессе: 1 – *интактные*; 2 – *стресс*; 3 – *стресс + "КальЦикор"*.

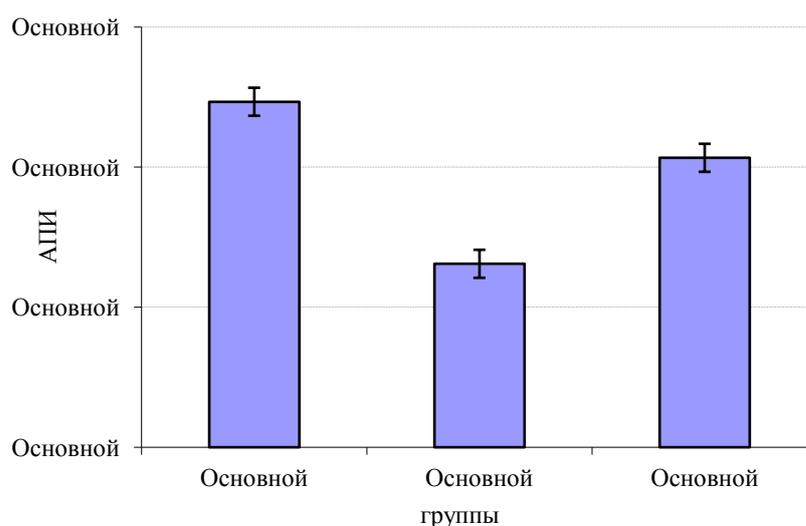


Рис. 4.2. Влияние диетической добавки "КальЦикор" на АПИ слизистой щеки крыс при стрессе: 1 – *интактные*; 2 – *стресс*; 3 – *стресс + "КальЦикор"*.

Таким образом, диетическая добавка "КальЦикор", содержащая комплекс биологически активных веществ цикория и цитрат кальция, обладает антистрессовым действием, проявляющимся в противоязвенной эффективности, в нормализации антиоксидантно-прооксидантной системы и системы протеазы – ингибиторы.

Эти данные дали основание рекомендовать препарат "КальЦикор" для широких клинических испытаний при различных патологиях, обусловленных чрезмерной стрессовой реакцией.

4.4. Изучение лечебно-профилактического действия препарата "КальЦикор" при фтористой интоксикации

Фтор в больших концентрациях является токсическим веществом [162]. Содержание фтора в питьевой воде в концентрации более 2 мг/л уже создает повышенный риск развития флюороза, а при содержании в питьевой воде более 5 мг/л возможна фтористая интоксикация [163-166].

Целью настоящего раздела работы явилось изучение защитного действия КальЦикора при фтористой интоксикации у крыс. Данное исследование проведено в связи с тем, что интоксикации тяжелыми металлами и галогенами могут вызывать поражение слизистой оболочки полости рта.

Для этого было использовано 22 крысы обоего пола линии Вистар живой массой 300-350 г, разделенных на три группы: 1 группа – контроль (интактная) (8 крыс); 2 группа – получавшая со дня рождения питьевую воду, содержащую 10 мг/л фторида в виде NaF (6 крыс); 3 группа – получавшая с питьевой водой фториды и за 1 месяц до умерщвления – КальЦикор *per os* в дозе 700 мг/л, что соответствует 100 мг Ca на 1 кг живой массы (8 крыс).

После умерщвления животных под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) путем кровопускания из сердца извлекали для биохимического исследования бедренную кость и получали сыворотку крови. В гомогенате бедренной кости определяли активность протеаз (ОПА) и эластазы.

В табл. 4.6 представлены результаты определения ферментов бедренной кости крыс, при фторидной интоксикации. Как видно из представленных данных, при фторидной интоксикации достоверно снижается активность ЩФ и резко возрастает активность эластазы и ОПА. Соотношение активностей ЩФ и КФ, которое отражает остеогенный потенциал кости [168] почти в 3 раза

снижается при фторидной интоксикации. Введение в организм суспензии КальЦикора в дозе 700 мг/кг позволило несколько увеличить активность ЩФ и поднять достоверно коэффициент ЩФ/КФ, но, самое главное, – резко снизить (до нормы) активность деструктивного фермента эластазы [167, 168].

Таблица 4.6

Влияние препарата "КальЦикор" на сывороточные показатели минерального обмена крыс при фтористой интоксикации

Показатель	Контроль (интактная), n = 7	Фтористая интоксикация, n = 6	Фтористая интоксикация+ КальЦикор, n = 8
Активность ЩФ, мк-кат/кг	277,0 ± 23,9	91,1 ± 5,9 p < 0,001	116,5 ± 6,9 p < 0,001 p ₁ < 0,05
Активность КФ, мккат/кг	26,0 ± 2,8	22,5 ± 1,7 p > 0,3	23,3 ± 1,8 p > 0,6 p ₁ > 0,2
ОПА, нкат/кг	218,6 ± 17,9	729,4 ± 39,1 p < 0,001	896,7 ± 60,4 p < 0,001 p ₁ < 0,05
Активность эластазы, мккат/кг	3,58 ± 0,29	6,21 ± 0,33 p < 0,001	3,94 ± 0,29 p > 0,3 p ₁ < 0,001
ЩФ/КФ	10,65 ± 0,69	4,04 ± 0,38 p < 0,001	5,00 ± 0,40 p < 0,001 p ₁ > 0,05

Примечание: p – показатель достоверности различий с группой контроля; p₁ - показатель достоверности различий с группой "фтористая интоксикация".

Таблица 4.7

Влияние диетической добавки "КальЦикор" на биохимические показатели сыворотки крови при фтористой интоксикации

Показатель	Контроль (интактная), n = 7	Фтористая интоксикация, n = 6	Фтористая интоксикация+ КальЦикор, n = 8
Концентрация кальция, ммоль/л	2,65 ± 0,12	2,20 ± 0,15 p < 0,05	2,39 ± 0,10 p > 0,05 p ₁ > 0,1
Концентрация фосфора, ммоль/л	2,40 ± 0,12	2,69 ± 0,10 p > 0,05	2,24 ± 0,08 p > 0,1 p ₁ < 0,01
Активность ЩФ, мк-кат/л	1,86 ± 0,16	1,12 ± 0,08 p < 0,01	1,94 ± 0,09 p > 0,3 p ₁ < 0,001
Активность КФ, мкат/л	0,57 ± 0,04	0,39 ± 0,03 p < 0,01	0,51 ± 0,03 p > 0,1 p ₁ < 0,05

Примечание: p – показатель достоверности различий с группой контроля; p₁ - показатель достоверности различий с группой "фтористая интоксикация".

По материалам раздела опубликована следующая работа:

1. Левицкий А. П. Антистрессовые свойства биологически активных веществ корней цикория / А.П. Левицкий, С.В. Гончарук, Л.Н. Россаханова, Ю.В. Цисельский // Фітотерапія. Науково-практичний часопис. – 2008. – № 1. – С. 14-17.

РАЗДЕЛ 5

КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ ПРЕПАРАТОВ ИЗ КОРНЕЙ ЦИКОРИЯ

Проведенные ранее в Институте стоматологии АМН Украины экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о том, что одним из пусковых механизмов, лежащих в основе поражения слизистой оболочки полости рта, является усиление процессов свободно-радикального окисления липидов в тканях слизистой оболочки полости рта на фоне снижения активности антиоксидантных ферментов.

Исходя из этого в план лечебных мероприятий при лечении заболеваний слизистой оболочки полости рта должны обязательно включаться препараты, нормализующие структурно-метаболические изменения отмечающиеся в тканях полости рта при этой патологии.

Основываясь на проведенных нами экспериментальных исследованиях, мы получили данные, свидетельствующие о том, что разработанные нами препараты из корней цикория могут влиять на некоторые звенья патогенеза заболеваний слизистой оболочки полости рта и факторы, способствующие их возникновению. При этом необходимо отметить, что в комплексе лечебно-профилактических мероприятий, играющих ведущую роль в лечении заболеваний слизистой оболочки полости рта, важное место отводится рациональной гигиене полости рта.

В проведенных нами экспериментальных исследованиях доказана принципиальная возможность предупреждения или ослабления уровня структурно-метаболических нарушений, лежащих в основе патогенеза стоматитов.

Необходимо отметить, что арсенал этиопатогенетических средств, применяемых для лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта, в настоящее время ограничен. Отечественный рынок лекарственных средств, применяемых для местного лечения заболеваний слизистой оболочки полости

рта, обладающих антиоксидантными, противомикробными и ранозаживляющими свойствами также ограничен.

Предложенные нами два препарата для профилактики и лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта из корней цикория – зубной эликсир "Цикорий" и таблетки "КальЦикор" прошли успешные испытания в экспериментальных условиях. Они оказались совершенно безвредными и в тоже время высоко эффективны для профилактики и лечения экспериментального стоматита, при стрессе и фторидной интоксикации. Эти данные представлены в предыдущих разделах работы. Разработанные нами препараты разрешены Главным санитарным врачом к клиническому применению (технические условия ТУ 569А-013903778.001-92 согласованны с Госстандартом Украины).

В данном разделе работы представлены результаты клинического изучения этих двух препаратов на больных хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом (ХРАС) и грибковым стоматитом.

Исходя из цели и задач исследования, мы провели клиническое обследование и лечение 30 пациентов с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом обоего пола в возрасте 25-35 лет (с рецидивированием 4-5 раза в год осенью и весной). Диагноз заболевания устанавливался на основании жалоб больного, анамнеза и клинических проявлений заболеваний в полости рта.

Как известно, хронический рецидивирующий афтозный стоматит имеет своеобразный патогенез, в котором решающую роль играют иммунные нарушения и склонность к аллергическим реакциям, стрессовые воздействия и травмы слизистой оболочки, которые могут приводить к усилению процессов свободно-радикального окисления липидов, дезорганизацию метаболизма в организме и тканях полости рта [5]. С учетом этих особенностей и строилась схема лечения таких больных. При осмотре слизистой оболочки полости рта у больных хроническим рецидивирующим

стоматитом мы отмечали от 1 до 3 афт, которые возникали после травм зубной щеткой, прикусываний слизистой, стрессовых воздействий и других причин.

Лечебные мероприятия включали в себя:

- обезболивающие средства;
- противовоспалительные препараты;
- эпителизирующие препараты.

Из антисептиков использовали 0,05 % хлоргексидин без разведения в первые 4 дня 3 раза в день.

В качестве обезболивающих, регенеративных и противовоспалительных средств назначали мазевые аппликации следующими препаратами:

- мазь "Мефенат" – аппликации в области очагов поражения, 2 раза в день в первые 3 дня заболевания;
- мазь "Солкосерил-дентальный", 2 раза в день аппликации в области афт с 4-го дня до полной эпителизации очагов поражения.

Из витаминных препаратов использовали следующие:

- "Аевит" (содержит витамины А и Е) по 1 драже 2 раза в день в течение 30 дней;
- "Нейровитан" (содержит витамины В₁ и В₆) по 1 таблетке 3 раза в день в течение 10 суток.

Десенсибилизирующим средством, которое принимали пациенты, был "Кларитин" – по 1 таблетке 1 раз в сутки в течение 10 дней.

Ротовые ванночки (полоскания полости рта) разработанным нами зубным эликсиром "Цикорий" (в разведении 1:5) в течение одной-двух минуты 4-5 раз с первого дня заболеваний и до полного выздоровления.

Лечение продолжалось до полного прекращения жалоб больных, эпителизации элементов поражения на слизистой оболочке полости рта и исчезновения всех клинических проявлений заболевания. В качестве контроля лечения мы использовали результаты биохимических исследований ротовой жидкости. Это связано с тем, что изменение содержания отдельных

ферментов ротовой жидкости может отражать общее состояние организма. В ротовой жидкости людей находятся самые разнообразные ферменты, обладающие антимикробными, регуляторными свойствами, принимающие активное участие в оперативном контроле адаптации тканей полости рта к изменяющимся условиям внешней среды со стороны организма. Изучение активности ферментов в ротовой жидкости больных проводили в начальном периоде высыпания афт и после их эпителизации. Нестимулированную и стимулированную слюну собирали в соответствии с указаниями [134] до начала лечения и спустя 10-14 дней.

В нестимулированной слюне определяли концентрацию белка по Лоури [142], содержание МДА по ТБК-реакции [120], активность каталазы [119], уреазы [121], общую протеолитическую активность (ОПА) по расщеплению казеина при pH 7,6 [117] и содержание лизоцима хитиновым методом [118].

На рис. 5.1 представлены результаты определения скорости саливации у здоровых и больных лиц. Из полученных нами данных видно, что при хроническом рецидивирующем афтозном стоматите резко снижена как нестимулированная саливация, определяемая, главным образом, функциональной активностью мелких слюнных желез [134], так и стимулированная саливация, которая определяется деятельностью больших слюнных желез. Полученные нами данные показали, что полоскания полости рта зубным эликсиром "Цикорий" у больных с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом оказало стимулирующее действие на саливацию, причем в одинаковой степени, как на мелкие, так и на большие слюнные железы.

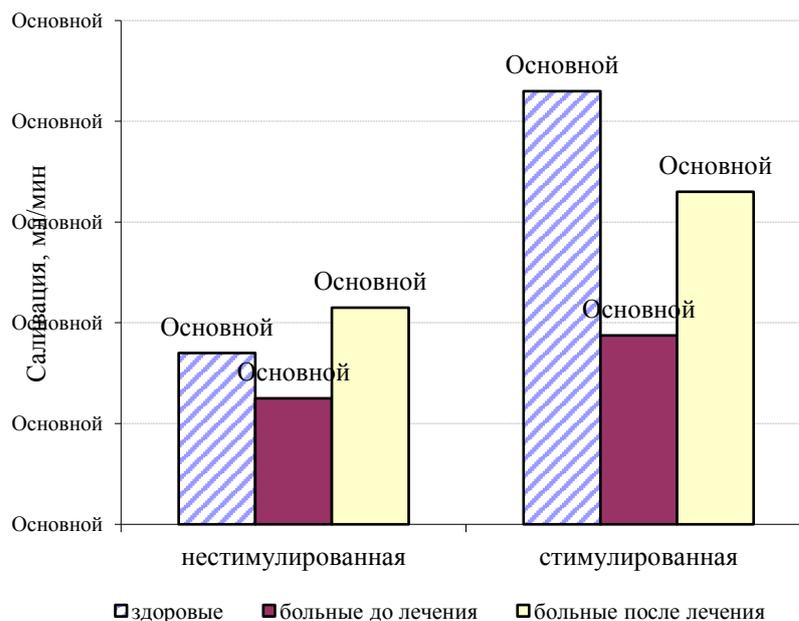


Рис. 5.1 Влияние зубного эликсир "Цикорий" на саливацию у больных стоматитом.

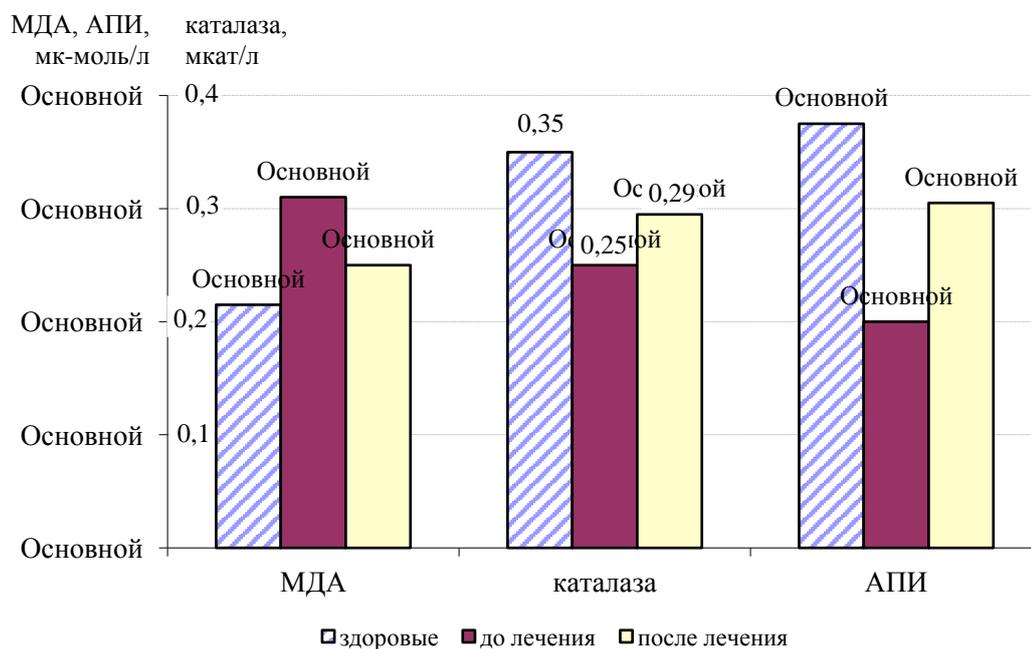


Рис. 5.2. Влияние зубного эликсир "Цикорий" на концентрацию МДА и активность каталазы в нестимулированной слюне больных стоматитом.

На рис. 5.2 нашли свое отражение показатели прооксидантной (МДА) и антиоксидантной (каталаза) систем, а также их соотношение –

антиоксидантно-прооксидантный индекс (АПИ). Как видно из представленных на рисунке данных, при стоматите наблюдается повышение содержания малонового диальдегида в слюне, что может свидетельствует о наличии воспаления. Усиление процессов свободнорадикального окисления липидов приводит к накоплению продуктов их реакций, которые могут вызывать деструкцию и разрушение клеточных мембран, межклеточного матрикса, а также усиливать протеолитическую активность. Об этом свидетельствует и резкое увеличение общей протеолитической активности в ротовой жидкости больных, страдающих стоматитами (табл.5.1).

Полоскания полости рта зубным эликсиром существенно снижают концентрацию малонового диальдегида, что указывает на противовоспалительные свойства эликсира, реализуемые через его антиоксидантные свойства. Что же касается активности каталазы, то она мало изменяется при лечении эликсиром и остается ниже соответствующего показателя у здоровых лиц.

Более четко отражает позитивные сдвиги в состоянии антиоксидантно-прооксидантных систем полости рта показатель АПИ (рис. 5.2), который достоверно повышается, однако уровня контроля все равно не достигает.

В табл. 5.1 показаны результаты определения концентрации растворимого белка, активности протеаз и уреазы.

Таблица 5.1

**Влияние зубного эликсира на биохимические показатели
не стимулированной слюны больных ХРАС**

Показатель	До лечение	После лечения	p
Белок, г/л	2,04 ± 0,22	1,92 ± 0,24	> 0,7
ОПА, нкат/л	7,34 ± 1,40	5,85 ± 0,95	< 0,3
Уреаза, нкат/л	37,3 ± 11,2	79,8 ± 8,3	< 0,05

У здоровых людей концентрации белка в не стимулированной слюне равна 1,50 г/л, у больных хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом она существенно выше (2,04 г/л) и, к сожалению, она мало снижается после лечения (1,92 г/л). Увеличение количества водорастворимого белка, наблюдаемое нами в ротовой жидкости больных с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом, может обуславливаться за счет снижения саливации, усиления десквамации клеток эпителия слизистой оболочки полости рта, а также экссудацией белка из слизистой оболочки полости рта.

Общая протеолитическая активность, как и малоновый диальдегид, является маркером воспаления. У обследуемых нами больных уровень общей протеолитической активности в слюне до лечения почти в 3 раза превышал показатели у здоровых людей (2,80 нкат/л). После лечения активность протеаз в слюне несколько снизилась, однако все равно в 2 раза превышала показатель здоровых лиц.

Еще более удивительные результаты получились с активностью уреазы слюны, которая отражает уровень микробной обсемененности полости рта [121]. Микрофлора полости рта играет важную роль в формировании факторов неспецифической защиты, а сдвиги видового состава микрофлоры в сторону увеличения патогенной микрофлоры отражают наличие иммунобиологических нарушений, усугубляющих течение заболеваний. После лечения активность ее даже увеличилась, что свидетельствует о росте числа микробов, возможно, за счет сапрофитов, для которых экстракт цикория, содержащий пребиотики, оказался питательной средой [100].

В табл. 5.2 показаны результаты исследования содержания и секреции лизоцима со слюной больных с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом до и после лечения с применением зубного эликсира "Цикорий". Прежде всего, надо отметить, что у больных в период высыпания патологических элементов на слизистой оболочке полости рта содержание лизоцима в слюне снижалось в 2 раза по сравнению с данными у здоровых лиц

(норма 51,5 мкг/мл). Снижение уровня лизоцима в ротовой жидкости может приводить к чрезмерному росту как патогенной, так и условно-патогенной микрофлоры. В результате проведенного нами лечения этот показатель увеличивался почти вдвое, хотя все равно остается в 1,5 раза ниже уровня интактной группы. Можно предположить, что увеличение секреции лизоцима происходит за счет повышенной саливации. Стимулирующее действие эликсира на активность лизоцима, играющего важную роль в антимикробной защите полости рта, повышение неспецифического местного иммунитета при хроническом рецидивирующем стоматите имеет важное значение.

Таблица 5.2

**Концентрация и секреция лизоцима со слюной больных ХРАС
до и после лечения зубным эликсиром "Цикорий"**

Показатель	Контроль (здоровые)	Больные ХРАС	
		до лечения	после лечения
Концентрация лизоцима, мкг/мл	51,5 ± 6,9	29,7 ± 6,1 p = 0,03	31,0 ± 4,8 p = 0,03 p ₁ > 0,6
Секреция лизоцима, мкг/мин	39,8 ± 4,8	14,8 ± 3,1 p < 0,001	26,6 ± 4,0 p < 0,05 p ₁ < 0,03

Примечание: p – показатель достоверности различий с контролем;
p₁ – показатель достоверности различия со значениями до лечения.

Кроме биохимических изменений происходящих в ротовой жидкости больных в процессе лечения мы отмечаем и субъективные ощущения больных.

Как свидетельствуют наши наблюдения за больными с хроническим рецидивирующим стоматитом, уже на 2 день после назначения ротовых ванночек зубным эликсиром «Цикорий» у больных уменьшалась болезненность афт при приеме пищи и разговоре, уменьшалась гиперемия и

отечность слизистой оболочки полости рта, ускорились процессы регенерации афт.

Анализируя полученные результаты, можно сделать вывод, что больные хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом имеют конституционный или приобретенный дефект лизоцимной системы, а возможно, и вообще состояние иммунодефицита, что и предопределяет риск развития этих стоматитов. Биохимически активные вещества корней цикория, обладающие антиоксидантными, противовоспалительными свойствами, могут оказать существенного влияния на иммунную систему организма и это обстоятельство необходимо учитывать при лечении больных с такими стоматитами, как хронический рецидивирующий афтозный стоматит.

Приводим выписку из истории болезни.

Больная С страдает хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом в течение 5 лет. В анамнезе отмечает хронический гиперацидный гастрит. При обращении больная жаловалась на наличие на слизистой оболочке щеки справа 2 афт, болезненность при приеме пищи. В последние 2 года заболевание рецидивирует до 5 раз в год, афты в количестве до 4 болезненны, заживали в течение 10-12 дней. Больная находится на амбулаторном лечении в отделе терапевтической стоматологии АМН Украины. Больной назначен курс лечения с включением в базовую терапию ротовых ванночек эликсиром «Цикорий» в течение 1-2 минут 4-5 раз в день. Больная отмечает, что при применении эликсира уменьшалась болезненность афт при приеме пищи и разговоре и уменьшился срок их эпителизации.

Во второй серии клинических исследований было проведено изучение лечебно-профилактического действия препарата "КальЦикор". Все исследования были проведены на 22 больных хроническим кандидозным стоматитом, которые были разделены на 2 группы: I – группа сравнения, в которую вошло 10 человек и II группа – основная группа, 12 человек. I группа больных получала базовое стандартное лечение, II группа больных дополнительно к стандартному лечению получала по 1 таблетке КальЦикора

3 раза в день после еды. Таблетку КальЦикора держали во рту до рассасывания.

Диагноз хронический кандидозный стоматит был поставлен на основании клинических обследований пациентов и данных лабораторного исследования. В группы наблюдения были взяты пациенты, у которых отмечалось количество грибка в пределах 3-5 тысяч колоний. Все больные предъявляли жалобы на чувство жжения и сухость в полости рта, наличие белого налета на спинке языка. При осмотре полости рта отмечалась гиперемия, более выраженная в области языка и твердого неба, очаговая десквамация эпителия на кончике и спинке языка. На слизистой оболочке отмечались очаги белого налета, которые можно было легко снять при соскабливании. Базовое лечение кандидозного стоматита включало в себя следующее:

- низкоуглеводная диета с ограничением сахара и усвояемых сладостей;
- общеукрепляющая терапия – поливитаминный комплекс "Декамевит";
- гипосенсибилизирующая терапия ("Кларитин" по 1 таблетке в день);
- этиотропная терапия включала в себя прием "Дифлюкана" по 100 мг один раз в сутки в течение 7-14 дней;
- личная гигиена полости рта в виде 2-разовой чистки зубов (утром и вечером).

Основная группа пациентов в дополнение к базовому лечению принимала сублингвально по 3 таблетки КальЦикора в день в течение 20 дней.

Сбор нестимулированной и стимулированной слюны осуществляли дважды – в день поступления до начала лечения и спустя 15-17 дней, когда полностью отсутствовали жалобы и количество колоний соответствовало показателям у здоровых людей [134].

В качестве контроля было обследовано 10 человек в возрасте 22-40 лет без соматических заболеваний, без воспалительных явлений в полости рта и без множественного кариеса. Эффективность лечения больных с кандидозным стоматитом оценивалась по клиническим признакам, результатам посевов со

слизистой оболочки полости рта и определению некоторых биохимических показателей ротовой жидкости до и после лечения заболевания.

В нестимулированной слюне определяли концентрацию белка по методу Лоури, содержание МДА, активность каталазы, уреазы, ОПА и активность лизоцима бактериологическим методом [118].

В табл. 5.3 представлен результат определения саливации у больных с кандидозным стоматитом до и после лечения с применением таблеток "КальЦикор".

Как видно из представленных в табл. 5.3 данных, при кандидозном стоматите достоверно снижается скорость нестимулированной ($p < 0,02$) и стимулированной ($p < 0,001$) саливации. Применение базисного лечения приводит к некоторому (в 1,3 раза) повышению скорости нестимулированной саливации. Скорость образования стимулированной ротовой жидкости при этом не изменялась. В то же время, включение в комплекс лечебных мероприятий препарата "КальЦикор" привело к достоверному повышению как нестимулированной, так и стимулированной саливации, причем нестимулированная саливация после приема КальЦикора в 1,4 раза превышает показатели нестимулированной саливации у здоровых людей ($p < 0,014$). После проведенного нами лечения с включением в базисную терапию "КальЦикора" больные не отмечали сухости в полости рта.

Таблица 5.3

**Влияние препарата "КальЦикор" на саливацию у больных
с кандидозным стоматитом**

№ группы	Группа	Количество человек в группе, n	Саливация, мл/мин	
			нестимулированная	стимулированная

1	Контроль (здоровые)	10	$0,68 \pm 0,06$	$1,72 \pm 0,13$	
2	Кандидозный стоматит (группа сравнения)	10	до лечения	$0,48 \pm 0,02$ $p < 0,05$	$0,96 \pm 0,08$ $p < 0,001$
			после лечения	$0,62 \pm 0,06$ $p > 0,49$ $p_1 > 0,09$	$1,12 \pm 0,09$ $p < 0,001$ $p_1 > 0,21$
3	Кандидозный стоматит (основная группа)	12	до лечения	$0,49 \pm 0,05$ $p < 0,03$	$0,91 \pm 0,07$ $p < 0,001$
			после лечения	$0,95 \pm 0,08$ $p < 0,01$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,04$	$1,48 \pm 0,08$ $p > 0,1$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,07$

П р и м е ч а н и е : p – показатель достоверности различий с группой 1

(контроль);

p_1 – показатель достоверности различия с группой до лечения;

p_2 – показатель достоверности различий с группой сравнения (после лечения).

Полученные нами данные свидетельствуют о способности биологически активных веществ корней цикория вместе с цитратом кальция стимулировать функцию больших и малых слюнных желез, поэтому применение препарата "КальЦикор" может быть рекомендовано при гипосаливации и ксеростомии.

В табл. 5.4 представлены результаты определения слюне маркеров воспаления в нестимулированной и влияние на эти показатели лечения с использованием препарата "КальЦикор". Как видно из представленных в таблице данных, при грибковых стоматитах достоверно возрастает уровень всех изученных маркеров воспаления. Так у больных с грибковым стоматитом в ротовой жидкости отмечается 2-кратное увеличение общей протеолитической активности и содержание малонового диальдегида,

конечного продукта перекисного окисления липидов. В ротовой жидкости отмечалось увеличение количества водорастворимого белка. После применения базисного лечения эти показатели снижаются, однако во всех случаях $p > 0,05$.

При включении в комплекс лечебных мероприятий КальЦикора наблюдалось достоверное снижение уровня маркеров воспаления практически до нормы. Так у этой группы больных в ротовой жидкости количество водорастворимого белка, содержание малонового диальдегида и общая протеолитическая активность соответствовали показателям у контрольных больных.

В табл. 5.5 представлены результаты определения активности уреазы, лизоцима и каталазы в нестимулированной слюне больных кандидозным стоматитом до и после лечения препаратом «КальЦикор».

Таблица 5.4

Влияние препарата "КальЦикор" на уровень маркеров воспаления в нестимулированной слюнеу больных с кандидозным стоматитом

№ группы	Группа	Белок, г/л	ОПА, мкат/л	МДА, мкмоль/л
1	Контроль (здоровые)	1,53 ± 0,16	2,91 ± 0,30	0,28 ± 0,03
2	Кандидозный стоматит (группа сравнения)			
	до лечения	2,28 ± 0,17 p < 0,05	6,93 ± 1,12 p < 0,002	0,52 ± 0,05 p < 0,001
	после лечения	1,97 ± 0,15 p > 0,06 p ₁ > 0,18	4,96 ± 0,88 p > 0,04 p ₁ > 0,18	0,39 ± 0,04 p < 0,04 p ₁ > 0,06
3	Кандидозный стоматит (основная группа)			
	до лечения	2,26 ± 0,18 p < 0,05	7,00 ± 1,07 p < 0,01	0,56 ± 0,06 p < 0,001
	после лечения	1,61 ± 0,12 p > 0,69 p ₁ < 0,07 p ₂ > 0,07	3,64 ± 0,55 p > 0,002 p ₁ < 0,01 p ₂ > 0,21	0,30 ± 0,04 p > 0,7 p ₁ < 0,02 p ₂ > 0,12

Примечание: p – показатель достоверности различий с группой 1

(контроль);

p₁ – показатель достоверности различия с группой до лечения;

p₂ – показатель достоверности различий с группой сравнения (после лечения).

Таблица 5.5

Влияние препарата "КальЦикор" на активность уреазы, лизоцима и каталазы в нестимулированной слюне больных кандидозным стоматитом

№ группы	Группа	Уреазы, нкат/л	Лизоцим, ед/мл	Каталаза, мкат/л
1	Контроль (здоровые)	25,6 ± 3,0	0,073 ± 0,010	0,50 ± 0,04
2	Кандидозный стоматит (группа сравнения)			
	до лечения	59,8 ± 9,3 p < 0,002	0,031 ± 0,006 p < 0,002	0,30 ± 0,03 p < 0,001
	после лечения	48,7 ± 8,9 p < 0,02 p ₁ > 0,4	0,048 ± 0,007 p > 0,05 p ₁ > 0,09	0,36 ± 0,03 p < 0,01 p ₁ > 0,18
3	Кандидозный стоматит (основная группа)			
	до лечения	60,2 ± 8,7 p < 0,001	0,030 ± 0,06 p < 0,01	0,29 ± 0,036 p < 0,001
	после лечения	30,5 ± 4,01 p > 0,3 p ₁ < 0,006 p ₂ > 0,07	0,068 ± 0,009 p > 0,5 p ₁ < 0,01 p ₂ > 0,05	0,45 ± 0,04 p > 0,5 p ₁ < 0,05 p ₂ > 0,05

Примечание: p – показатель достоверности различий с группой 1 (контроль); p₁ – показатель достоверности различия с группой до лечения; p₂ – показатель достоверности различий с группой сравнения (после лечения).

Из данных, представленных в табл. 5.5, следует, что при кандидозном стоматите более, чем в 2 раза возрастает в ротовой жидкости активность уреазы, отражающая степень микробной обсемененности полости рта, фермента источником которого является микрофлора. Многочисленные популяции микроорганизмов, которые заселяют полость рта, участвуют в

обеспечении биохимического, метаболического и иммунологического равновесия. Изменение качественного и количественного состава микроорганизмов приводит к дисбактериозу, который очень часто наблюдается при заболеваниях слизистой оболочки полости рта. В последние годы для лечения дисбактериозов широко используют пробиотики и пребиотики. При включении в лечебный комплекс КальЦикора активность уреазы снижается в большей степени, чем при базовом лечении. Проведенные нами микробиологические исследования посевов взятых из слизистой оболочки языка после проведенного лечения свидетельствовали об уменьшении количества колоний.

Напротив, активность лизоцима в слюне, фермента индикатора состояния неспецифической антимикробной защиты полости рта, определяемая бактериолитическим методом, снижается более, чем в 2 раза при стоматите и возрастает при лечении, особенно в случае применения КальЦикора, когда активность лизоцима полностью возвращается к норме.

Активность каталазы отражает состояние антиоксидантных систем организма [119] и, как видно из данных приведенных в табл. 5.5, она достоверно снижается при кандидозе, что свидетельствует об ослаблении защитных систем в полости рта при этом заболевании. Прием КальЦикора достоверно увеличивает активность каталазы в ротовой жидкости, практически возвращая ее к показателям отмечаемых в ротовой жидкости здоровых людей.

Состояние антиоксидантно-прооксидантной системы полости рта лучше всего отражает индекс АПИ [144]. На рис. 5.3 представлены результаты определения индекса АПИ в слюне больных кандидозным стоматитом до лечения и после. Из полученных нами данных видно, что включение в лечебный комплекс КальЦикора существенно увеличивает индекс АПИ.

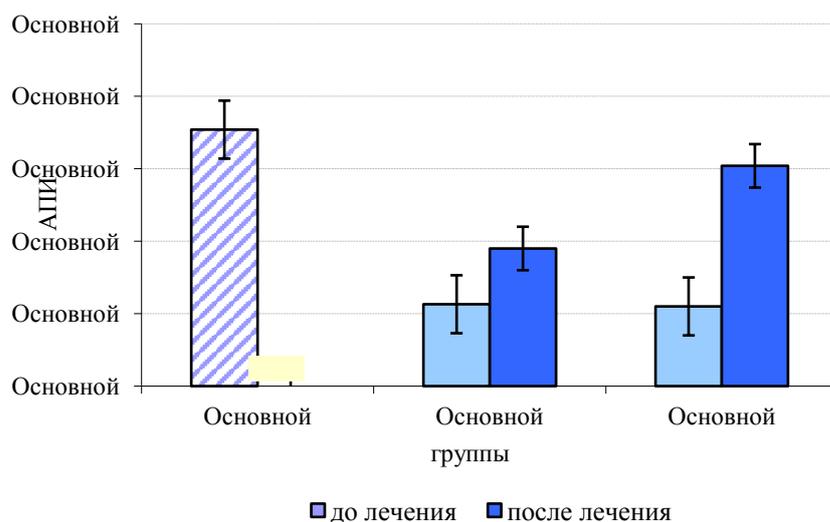


Рис. 5.3. Влияние препарата "КальЦикор" на индекс АПИ слюны людей с кандидозным стоматитом: 1 – контроль; 2 – группа сравнения; 3 – основная группа.

На рис. 5.4 представлены результаты определения степени дисбиоза полости рта ферментативным методом Левицкого А.П. и др. [135]. Из этих данных видно, что при стоматите наблюдается четко выраженный дисбиоз (показатели степени дисбиоза (СД) увеличиваются в 5 раз). После базового лечения СД снижается в 2 раза, а после лечения с использованием КальЦикора в 4,5 раза.

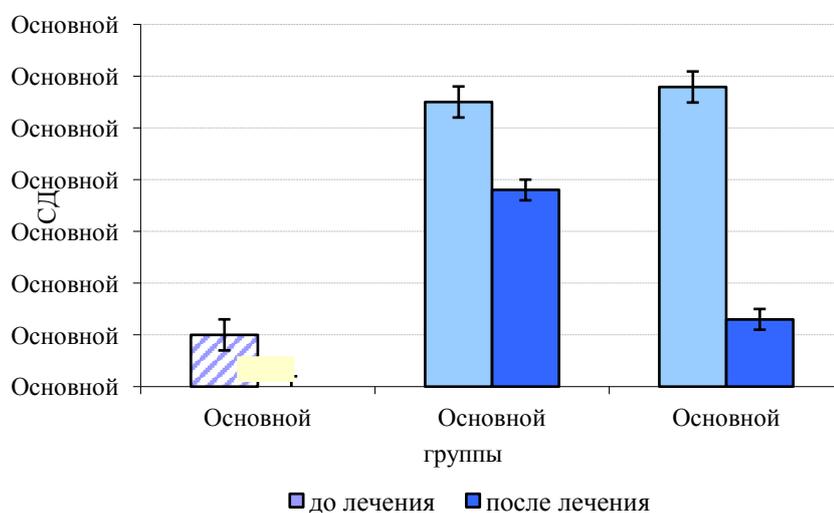


Рис. 5.4. Влияние препарата "КальЦикор" на степень дисбиоза (СД) полости рта людей с кандидозным стоматитом: 1 – контроль; 2 – группа сравнения; 3 – основная группа.

Таким образом, клинические исследования препарата "КальЦикор" выявили его антиоксидантные, противовоспалительные и пребиотические свойства. К этому следует добавить и хороший клинический эффект от применения КальЦикора, о чем свидетельствуют исчезновение типичных симптомов кандидозного стоматита, уменьшение сухости в полости рта.

По материалам раздела опубликованы следующие работы:

1. Скиба В. Я. Пребіотичні адаптогени в складі лікувально-профілактичних зубних паст і еліксирів / В.Я. Скиба, В.В. Лепський, С.В. Гончарук // Вісник стоматології, спеціальний випуск (Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання дитячої стоматології та ортодонтії», Одеса, 28-30 жовтня 2005 р.). – 2005. – № 2. – С. 152.

2. Гончарук С. В. Влияние на саливацию и состав слюны у лиц с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом комплексного лечения с включением зубного эликсера «Цикорий» / С.В. Гончарук, В.Н. Почтарь, А.Б. Македон, В.А. Дацюк, А.В. Дзяд // Вісник стоматології. – 2006. – № 1. – С. 53-55.

3. Скиба В. Я. Регуляция дисбактериоза полости рта биофлавоноидами / В.Я. Скиба, В.Н. Почтарь, В.В. Голобородько, С.В. Гончарук, А.П. Левицкий // Вісник стоматології, спеціальний випуск (Матеріали Міжнародного наукового симпозиуму «Рослинні поліфеноли та неспецифічна резистентність», Одеса, 2-3 жовтня 2006 р.). – 2006. – № 3. – С. 27-28.

4. Висновок про видачу деклараційного патенту на корисну модель № 16642/1 від 05.12.2008 г. за заявкою № u 2008 12763 від 31.10.2008 р. МПК (2006), А61К 6/00, А61Q 11/00. Спосіб лікування хронічних рецидивних афтозних стоматитів / С.В. Гончарук, В.Я. Скиба, В.М. Почтар.

5. Висновок про видачу деклараційного патенту на корисну модель № 7/1 від 08.01.2009 р. за заявкою № u 2008 12764 від 31.10.2008 р. МПК (2006), А61К 6/00, А61Q 11/00. Спосіб лікування хворих на хронічний кандидозний стоматит / С.В. Гончарук, В.Я. Скиба, А.П. Левицький.

6. Левицкий А. П. Дисбактериоз полости рта и его коррекция биофлавоноидами / А.П. Левицкий, И.А. Селиванская, В.Н. Почтарь, С.В. Гончарук, Е.П. Пустовойт // Матеріали ІХ Українського біохімічного з'їзду, м. Харків, 24-27 жовтня 2006 р. – Харків, 2006. – Т. 2. – С. 76-77.

7. Почтарь В.Н. Сравнительная лечебно-профилактическая эффективность зубных эликсиров с биофлавоноидами при стоматологических заболеваниях / В.Н. Почтарь, О.А. Макаренко, И.А. Селиванская, Е.П. Пустовойт, Н.И. Ткачук, Т.Л. Тищенко, А.Б. Македон, Ю.Г. Романова, С.В. Гончарук, В.В. Голобородько // Матеріали ІІІ (Х) з'їзду Асоціації стоматологів України «Інноваційні технології – в стоматологічну практику», м. Полтава, 16-18 жовтня 2008 р. – Полтава: Дивосвіт, 2008. – С. 231-232.

РАЗДЕЛ 6

АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ научной литературы, посвященной проблеме стоматитов, свидетельствует об актуальности исследований в этой области. Во-первых, стоматиты – одно из самых массовых заболеваний населения Украины [6-8]. Во-вторых, многоплановость и сложность путей патогенеза этих заболеваний, их тесная взаимосвязь с общесоматической патологией и это несмотря на то, что заболеваниям слизистой оболочки полости рта в последнее десятилетие уделяется очень много внимания. [4, 5, 9, 11, 210]. В-третьих, полиэтиологичность стоматитов, разнообразие причин и факторов, обуславливающих их развитие, множество микроорганизмов, вызывающих или осложняющих течение воспалительных процессов в слизистой оболочке полости рта [13, 14, 16, 211, 212]. В-четвертых, наличие дисбиоза (дисбактериоза) полости рта как обязательное условие тяжелого течения стоматита [20, 38а, 213, 214]. В-пятых, недостаточная эффективность существующих методов лечения, в которых главный упор делается на антимикробную терапию, не обращая серьезного внимания на состояние естественных защитных систем организма, небезопасность антимикробных средств для здоровья и, как следствие, частые осложнения и рецидивы стоматитов [215, 216].

Изучение патогенеза поражений слизистой оболочки полости рта невозможно без моделирования этих патологических процессов на животных с целью коррекции выявленных изменений в тканях полости рта.

В связи с этим, целью настоящего исследования явилось повышение эффективности лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта путем применения препаратов из корней цикория, влияющих на основные звенья их патогенеза и микробиоценоз полости рта.

Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи:

1. Разработать технологию получения лечебно-профилактических средств из корней цикория.
2. Изучить лечебно-профилактическое действие препаратов из корней цикория при экспериментальном стоматите.
3. Исследовать антистрессовое и противоязвенное действие препарата из корней цикория.
4. Провести клинические исследования препаратов из корней цикория при стоматологической патологии.

Объектом исследования служили белые крысы, которым моделировали заболевания слизистой оболочки полости рта, ткани полости рта и сыворотка крови экспериментальных животных, слизистая оболочка полости рта и ротовая жидкость больных с заболеваниями слизистой оболочки полости рта.

В последние годы внимание врачей, в том числе и стоматологов, привлекают различные природные лечебно-профилактические средства, как правило, растительного происхождения и обладающие широким спектром фармакологического воздействия [113-116]. Главное в действии фитопрепаратов – стимуляция защитных систем организма, включая иммунную, неспецифическую антимикробную, физиологическую микробную, антиоксидантную и др. [35, 117-122]. Именно это обстоятельство и предопределяет высокую эффективность адаптационно-трофических средств, способность их предупреждать развитие осложнений и рецидивов заболевания [217].

Как известно, одним из богатейших источников биологически активных веществ, многие из которых обладают лечебно-профилактическими свойствами, является растение, широко произрастающее и культивируемое в Украине, цикорий [139-144]. Корни цикория после обжарки используются в пищевой промышленности для производства растворимого безкофеинового кофейного напитка. В народной медицине настойки, отвары и другие лекарственные формы из разных анатомических частей цикория давно

используются для профилактики и лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей, сахарного диабета, нефритов, колитов и т.д.

Важнейшим компонентом корней цикория безусловно являются полифруктозид инулин и олигосахарид, содержащий фруктозу (ФОС) [144]. Их функция заключается не только и не столько в регуляции углеводного обмена, сколько в пребиотических свойствах, позволяющих нормализовать микробиоценоз в кишечнике и в полости рта [84].

Весьма важную роль в реализации фармакологических свойств цикория играет и полифенольное соединение – хлорогеновая кислота [152, 153].

В то же время препараты цикория почти не используются в стоматологии, что обедняет арсенал лечебно-профилактических средств природного происхождения, которые так необходимы для врача-стоматолога.

Все вышеизложенное предопределяет цель настоящего исследования: на основе изученных лечебно-профилактических свойств экстрактов из корней цикория обосновать их применение для лечения стоматитов.

Решение задач, вытекающих из поставленной цели, было осуществлено в ряд этапов. На первом этапе был разработан оригинальный экспресс-метод определения и степени дисбиоза полости рта, основанный на измерении в слюне активности фермента уреазы, имеющего исключительно микробное происхождение, и лизоцима, уровень которого коррелирует с состоянием антимикробных систем человеческого организма [218, 220]. Разработанный нами ферментативный метод позволяет быстро объективно и дешево получать достоверную информацию о состоянии микробиоценоза в полости рта, что крайне необходимо для прогнозирования характера течения стоматитов и определения эффективности лечебных мероприятий.

На втором этапе наших исследований было осуществлено создание технологий и рецептур препаратов, содержащих биологически активные вещества из корней цикория. Результатом этих исследований явилась разработка зубного эликсира "Цикорий" [221], на который получено разрешение Минздрава Украины (ТУ 569А-013903778-001 и РЦУ 013903778-

001-92/4-2003; гигиеническое заключение МЗУ № 05.03.02-07/9486 от 21.02.2008).

Экспериментальные исследования зубного эликсира "Цикорий" показали его безвредность, наличие кариеспрофилактической, пародонто- и мукопротекторной активности [222].

Экспериментальные и клинические исследования разработанного нами зубного эликсира «Цикорий» показали, что регулярные ротовые ванночки позволяет достичь не только хорошего гигиенического состояния полости рта, а биологически активные вещества корней цикория оказывают нормализующее воздействие на метаболические нарушения, лежащие в основе заболеваний слизистой оболочки полости рта. В этом смысле предложенный зубной эликсир «Цикорий» следует отнести к лечебно-профилактическим.

Кроме зубного эликсира нами была разработана технология получения таблетированной формы экстракта цикория препарата "КальЦикор" в состав которого входит сухой экстракт корней цикория и цитрат кальция, который усиливает фармакологические свойства биологически активных веществ цикория [223]. На этот препарат получено разрешение Минздрава Украины (ТУУ 158-13903778-039-2007, гигиеническое заключение № 05.03.02-06/40697 от 10.08.07).

При изучении хронической токсичности «КальЦикора» его 10 % водный раствор из расчета 0,7 г/кг живой массы вводили 1 раз в сутки внутривентрикулярно в течение месяца ежедневно. Оценку безвредности препарата проводили по следующим показателям: макро- и микроскопическое исследование тканей полости рта, внутренних органов, морфологический состав периферической крови, биохимические исследования сыворотки крови. Проведенные исследования показали, что разработанный нами препарат не обладает токсическим действием на ткани исследуемых органов и может быть использован в качестве лечебно-профилактического средства при экспериментальных стоматитах.

В качестве модели стресса использовали иммобилизационный стресс, который вызывали у крыс линии Вистар стадного разведения (самцы в возрасте 5,5 месяцев). Проведенные нами исследования показали, что "КальЦикор" обладает антистрессовым действием, проявляющимся в противоязвенной эффективности, в нормализации антиоксидантно-прооксидантной системы и системы протеазы – ингибиторы.

Эти данные дали основание рекомендовать препарат "КальЦикор" для широких клинических испытаний при различных патологиях, обусловленных чрезмерной стрессовой реакцией.

Нами проведено также изучение защитного действия КальЦикора при фтористой интоксикации у крыс, которую моделировали введением питьевой воды содержащей более 5 мг/л фтора. Данное исследование проведено в связи с тем, что интоксикации солями тяжелых металлов и галогенами могут вызывать поражение слизистой оболочки полости рта.

При фтористой интоксикации в сыворотке крови снижается уровень Са и возрастает концентрация фосфатов достоверно снижается активность фосфатаз.. Введение КальЦикора нормализует оба показателя.

КальЦикор оказался эффективным регулятором минерального обмена, что дает основания рекомендовать его при патологии минерализованных тканей и в частности, при остеопорозе и флюорозе [224].

На третьем этапе работы было изучено в клинике действие разработанных средств на слизистую полости рта больных хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом или красным плоским лишаем. У больных оценивали состояние саливации, уровень воспалительной реакции в полости рта с помощью биохимических маркеров воспаления и степень дисбиоза ферментативным методом.

Нами установлено, что при стоматите резко снижена как не стимулированная саливация, определяемая, главным образом, функциональной активностью мелких слюнных желез [134], так и стимулированная саливация, которая определяется деятельностью больших

слюнных желез. Полученные нами данные показали, что полоскания полости рта зубным эликсиром "Цикорий" у больных с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом оказало стимулирующее действие на саливацию, причем в одинаковой степени, как на мелкие, так и на большие слюнные железы.

У больных с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом наблюдается повышение содержания малонового диальдегида в ротовой жидкости, что свидетельствует о наличии воспаления. Усиление процессов свободнорадикального окисления липидов приводит к накоплению продуктов их реакций, которые могут вызывать деструкцию та разрушение клеточных мембран, межклеточного матрикса, а также усиливать протеолитическую активность. Об этом свидетельствует и резкое увеличение общей протеолитической активности в ротовой жидкости больных страдающих стоматитами.

Заболевания слизистой оболочки полости рта протекают на фоне значительных изменений функциональной активности слюнных желез, что затрудняет адаптивную перестройку слизистой оболочки полости рта при воздействии различных этиологических факторов. Закономерная активация процессов свободно-радикального окисления липидов как в тканях слизистой оболочки полости рта, так и в ротовой жидкости, снижение активности ферментов антиоксидантной защиты служат обоснованием для включения в комплексную терапию лечебно-профилактических мероприятий, применяемых местно, средств снижающих процессы перекисидации липидов, стимулирующих активность ферментов антиоксидантной защиты и стимулирующих скорость саливации.

Полоскания полости рта зубным эликсиром существенно снижают концентрацию малонового диальдегида, что указывает на противовоспалительную функцию эликсира, реализуемую через его антиоксидантные свойства. Что же касается активности каталазы, то она мало

изменяется при лечении эликсиром и остается ниже соответствующего показателя у здоровых лиц.

Более четко отражает позитивные сдвиги в состоянии антиоксидантно-прооксидантных систем полости рта показатель АПИ, который достоверно повышается, однако уровня контроля все равно не достигает

Нами было также проведено изучение лечебно-профилактического действия препарата "КальЦикор" на 22 больных хроническим кандидозным стоматитом, которые кроме базового лечения получали по 1 таблетке КальЦикора 3 раза в день после еды в течение 20 дней сублингвально по 3 таблетки КальЦикора в день. Таблетку КальЦикора держали во рту до рассасывания.

При кандидозном стоматите достоверно снижается скорость нестимулированной ($p < 0,05$) и стимулированной ($p < 0,001$) саливации. Применение базисного лечения приводит к повышению скорости нестимулированной саливации и в очень малой степени стимулированной саливации. В то же время, включение в комплекс лечебных мероприятий препарата "КальЦикор" приводит к достоверному повышению как нестимулированной, так и стимулированной саливации, причем нестимулированная саливация после приема КальЦикора в 1,5 раза превышает показатель контроля. Полученные нами данные свидетельствуют о способности биологически активных веществ корней цикория вместе с цитратом кальция стимулировать функцию малых и больших слюнных желез и поэтому применение препарата "КальЦикор" может быть рекомендовано во всех случаях гипосаливации и ксеростомии.

У больных с грибковым стоматитом в ротовой жидкости отмечается 2-кратное увеличение общей протеолитической активности и содержание малонового диальдегида, конечного продукта перекисного окисления липидов. После применения базисного лечения эти показатели снижаются, однако во всех случаях $p > 0,05$.

В тоже время при включении в комплекс лечебных мероприятий КальЦикора наблюдается достоверное снижение уровня маркеров воспаления вплоть до нормы. Так у этой группы больных в ротовой жидкости количество водорастворимого белка, содержание малонового диальдегида и общая протеолитическая активность соответствует показателям у контрольных больных.

При кандидозном стоматите в ротовой жидкости более чем в 2 раза возрастает активность уреазы, отражающая степень микробной обсемененности полости рта, фермента источником которого является микрофлора. При включении в лечебный комплекс КальЦикора активность уреазы снижается в большей степени, чем при базовом лечении.

Напротив, активность лизоцима в слюне, фермента индикатора состояния неспецифической антимикробной защиты полости рта, снижается более, чем в 2 раза при стоматите и возрастает при лечении, особенно в случае применения КальЦикора, когда активность лизоцима полностью возвращается к норме.

Многочисленные популяции микроорганизмов, которые заселяют полость рта, поддерживают биохимическое, метаболическое и иммунологическое равновесие, обеспечивают нормобиоз. Нарушение качественного и количественного состава микрофлоры полости рта приводят к дисбактериозу. В этой связи важным моментом является подбор пробиотиков для лечения дисбактериозов, наблюдающихся при стоматитах.

Результаты проведенного клинического исследования подтвердили положительные результаты экспериментальных исследований и показали, что включение зубного эликсира "Цикорий" или таблеток "КальЦикор" в комплекс лечебно-профилактических мероприятий при заболеваниях слизистой оболочки полости рта существенно повышает эффективность лечения, нормализует саливацию и микробиоценоз полости рта, снижает уровень свободнорадикального окисления липидов, увеличивает активность ферментов антиоксидантной защиты в ротовой жидкости больных [225-228].

Таким образом, аналитическая оценка проведенного выше клинического и экспериментального материала по своей совокупности позволяет считать основную цель диссертации решенной. Проведенные нами экспериментальные исследования и клиническая апробация разработанных нами средств дает нам основание рекомендовать разработанные средства из корней цикория для внедрения в стоматологическую практику.

ВЫВОДЫ

В диссертации представлено теоретическое обобщение и новое решение актуальной научной задачи, связанной с разработкой и обоснованием применения лечебно-профилактических средств содержащих биологически активных веществ из корней цикория, для коррекции выявленных структурно-метаболических нарушений при заболеваниях слизистой оболочки полости рта.

1. Разработан новый ферментативный метод определения степени дисбиоза полости рта, определяемый по соотношению относительных активностей ферментов уреазы и лизоцима, позволяющий за считанные часы устанавливать наличие дисбиоза и его степень (Спосіб оцінки дисбактеріозу порожнини рота.: Деклараційний патент на корисну модель № 16048. МПК (2006) А61В5/00)

2. Разработана рецептур лечебно-профилактического зубного эликсира "Цикорий", содержащего биологически активные вещества из корней цикория. Показана его терапевтическая эффективность при экспериментальном стоматите у крыс, подтвержденная результатами определения маркеров воспаления в слизистой оболочке полости рта.

3. Разработана рецептура таблетированного средства "КальЦикор", содержащий биологически активные вещества корней цикория и цитрат кальция. Установлены его антистрессовые, противовоспалительные свойства, о чем свидетельствует снижение более чем в 4 раза количества язв в желудке, достоверное повышение активности каталазы ($p < 0,05$) и снижение содержания малонового диальдегида в сыворотке крови ($p < 0,02$) и слизистой оболочке полости рта.

4. Показана в клинике способность препаратов цикория нормализовать микробиоценоз полости рта, о чем свидетельствует 2-х кратное достоверное снижение активности уреазы в 1,5- 2 раза , что свидетельствует на снижение микробного обсеменения полости рта, та увеличение в 2 раза относительной

активности лизоцима в ротовой жидкости больных с хроническим рецидивирующим стоматитомта кандидозным стоматитом.

5. Показана способность препаратов из корней цикория снижать в ротовой жидкости больных с заболеваниями слизистой оболочки полости рта уровень маркеров воспаления (общую протеолитическую активность с $7,0 \pm 1,0$ мккат/кг до $3,64 \pm 0,55$ мккат/кг) и стимулировать антиоксидантную систему ротовой полости (активность каталазы с $0,25 \pm 0,036$ до $0,45 \pm 0.04$ мккат/кг, $p < 0,05$) и организм в целом, ускорять сроки лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При массовых клинических обследованиях и для скрининга препаратов про- и пребиотиков предложен новый ферментативный экспресс-метод определения дисбиоза полости рта (методические рекомендации ГФЦ Минздрава Украины, 2007).

2. Для профилактики и лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта рекомендуются полоскания полости рта зубным эликсиром "Цикорий" в дозе 1 чайная ложка на четверть стакана воды 3 раза в день после еды.

3. Для профилактики и лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта рекомендуется в комплексном лечении применять таблетированный препарат "КальЦикор" по 1 таблетке 3 раза в день после принятия пищи.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Рыбаков А.И. Заболевания слизистой оболочки полости рта / А.И. Рыбаков, Г.В. Банченко. – М., 1978. – 281 с.
2. Скляр В.Е. Клиника, метаболические основы патогенеза, лечение и профилактика хронического рецидивирующего афтозного стоматита: автореф. дис. на соискание уч. степени д-ра мед. наук / В.Е. Скляр. – К., 1983. – 33 с.
3. Банченко Г.В. Проблемы заболеваний слизистой оболочки полости рта / Г.В. Банченко // *Зубоврачебный вестник*. – 1993. – Вып. 2. – С. 13-20.
4. Скиба В.Я. Современные представления о патогенезе заболеваний слизистой оболочки полости рта и пути их коррекции / В.Я Скиба, А.П. Левицкий, В.Н. Почтарь, А.В. Дзяд // *Вісник стоматології*. – 2003. – Спец. вип. – С. 25-28.
5. Данилевський М.Ф. Захворювання слизової оболонки порожнини рота / Данилевський М.Ф., Несин О.Ф., Рахній Ж.І. – К.: Здоров'я, 1998. – 408 с.
6. Савичук Н.О. Хронічні ураження слизової оболонки порожнини рота у дітей: сучасний стан і проблеми / Н.О. Савичук // *Український медичний часопис*. – 1999. – № 3 (11). – С. 125-128.
7. Львова Л.В. Печальное лидерство / Л.В. Львова // *Стоматолог*. – 2001. – № 4. – С. 4-8.
8. Даревский В.И. Распространенность заболеваний слизистой ротовой полости у пациентов, обратившихся за стоматологической помощью / В.И. Даревский, О.В. Омелянович // *Стоматологический журнал (Беларусь)*. – 2007. – № 2. – С. 20-21.

9. Бородай Н.В. Морфофункциональные особенности слизистой оболочки полости рта при различных патологических процессах / Н.В. Бородай // Лабораторная диагностика. – 2001. – № 1. – С. 49-55.

10. Лебедеенко И.Ю. Проявление неспецифического язвенного колита и болезни Крона в полости рта / И.Ю. Лебедеенко, И.В. Маев, Е.А. Муляр // Российский стоматологический журнал. – 2002. – № 6. – С. 42-45.

11. Реактивность буккальных эпителиоцитов: индикация местных и общих нарушений гомеостаза (обзор литературы) / А.Н. Маянский, М.А. Абаджиди, И.В. Маянская [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 8. – С. 31-34.

12. Мдинаридзе Г.Н. Состояние полости рта у больных воспалительными заболеваниями кишечника / Г.Н. Мдинаридзе, В.Г. Румянцев, Ю.М. Максимовский, М.Ю. Юрков // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2006. – № 4. – С. 17-21.

13. Изучение микробиоценоза при хронических заболеваниях слизистой оболочки полости рта / В.В. Хазанова, И.М. Рабинович, Е.А. Земская [и др.] // Стоматология. – 1996. – Т. 76, № 2. – С. 26-27.

14. Рабинович И.М. Роль микрофлоры в патологии слизистой оболочки рта / И.М. Рабинович, Г.В. Банченко, О.Ф. Рабинович [и др.] // Стоматология. – 2002. – Т. 81, № 5. – С. 48-50.

15. Зеленова Е.Г. Микрофлора полости рта: норма и патология / Е.Г. Зеленова, М.И. Заславская, Е.В. Салира, С.П. Рассанов. – Н.Новгород: НГМА, 2004. – 158 с.

16. Левончук Е.А. Герпетическая инфекция полости рта / Е.А. Левончук // Современная стоматология. – 2005. – № 1. – С. 19-23.

17. Захисні механізми порожнини рота / В.І. Шматко, І.М. Голубева, Н.В. Біденко [та ін.] / Вісник стоматології. – 1998. – № 4. – С. 79-84.

18. Etude in vivo de l'efficacité d'un bain de bouche contenant 0,10% de digluconate de chlorhexidine / S. Richter, G. Bruhn, G. Brunel [et al.] // J. paradantol. et implantol. Orale. – 2002. – V. 21, № 3. – P. 253-259.

19. Царев В.Н. Перспектива применения фторхинолонов для антибактериальной терапии инфекционных процессов в стоматологии / В.Н. Царев, Р.В. Ушаков, Е.В. Ипполитов, С.Е. Бродский // Стоматология для всех. – 2006. – № 4. – С. 14-19.

20. Савичук Н.О. Стан слизової оболонки порожнини рота при дисбактеріозах кишечника у дітей / Н.О. Савичук, О.В. П'янькова // Вісник стоматології. – 1997. – № 4. – С. 718-719.

21. Ануарбекова С.С. Микробиоценоз полости рта и глотки при терминальных состояниях: автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук / С.С. Ануарбекова. – М., 2002. – 26 с.

22. Авраменко А.А. Хеликобактерная инфекция и буккальный эпителий / А.А. Авраменко, А.И. Гоженко // Вісник стоматології. – 2002. – № 4. – С. 2-3.

23. Ткаченко П.І. Імунологічний апарат слизової оболонки порожнини рота: сучасний стан питання (огляд літератури) / П.І. Ткаченко, Н.М. Лохматова, В.І. Шинкевич // Вісник стоматології. – 2002. – № 4. – С. 130-134.

24. Костинов М.П. Мукозальный иммунитет у детей с ВИЧ-инфекцией и возможность его коррекции / М.П. Костинов, С.В. Сулоева, А.А. Тарасова, Е.Ф. Лукушкина // ЖМЭИ. – 2006. – № 2. – С. 75-77.

25. Левицкий А.П. Лизоцим вместо антибиотиков / Левицкий А.П. – Одесса: КП "ОГТ", 2005. – 74 с.

26. Скалли К. Медицинские проблемы в стоматологии / К. Скалли, А.А. Каусон // Клиническая стоматология. – 2005. – № 1. – С. 14-21.

27. Быков В.Л. Тканевые и клеточные защитные механизмы слизистой оболочки полости рта / В.Л. Быков // Морфология. – 1996. – № 6. – С. 14-24.

28. Хоменко Л.А. Современные средства экзогенной профилактики заболеваний полости рта / [Хоменко Л.А., Биденко Н.В., Остапко Е.И., Шматко В.И.]. – К.: Книга плюс, 2001. – 208 с.

29. Галевская Л.В. Биохимия барьерной функции кератоноцита / Л.В. Галевская // Вопросы биологической медицины и фармакологической химии. – 2003. – № 4. – С. 21-27.

30. Політун А.М. Лікарські рослини із протигрибковою дією в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту, ускладненого кандидозом / А.М. Політун, Т.Д. Павлюк // Лікарська справа (Врачебное дело). – 2005. – № 3. – С. 16-20.

31. Левицкий А.П. Роль полифенолов пищи в формировании местной неспецифической резистентности тканей ротовой полости / А.П. Левицкий, О.Н. Воскресенский, С.В. Носийчук // Вісник стоматології. – 2005. – № 3. – С. 2-8.

32. Кайдашев И.Л. Современные аспекты изучения мукозального иммунитета / И.Л. Кайдашев, В.И Шинкевич // Дентальные технологии. – 2006. – № 1-2. – С. 17-21.

33. Левицкий А.П. Функциональная классификация адаптогенов / А.П. Левицкий // Вісник фармакології та фармації. – 2007. – № 2. – С. 32-36.

34. Алимов А.С. Особенности морфологи и состояние пристеночных микроорганизмов слизистой оболочки полости рта у больных, страдающих гипертонической болезнью / А.С. Алимов // Российский стоматологический журнал. – 2004. – № 2. – С. 17-19.

35. Стабилизирующий эффект Имудона в комплексном лечении заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта / Л.Ф. Сидельникова, И.Г. Дикова, Б.А. Ревенок [и др.] // Современные стоматология. – 2004. – № 2. – С. 60-63.

36. Применение имудона в комплексной терапии дисбактериозов полости рта / И.М. Рабинович, О.И. Ефимович, О.Ф. Рабинович [и др.] // Клиническая стоматология. – 2001. – № 3. – С. 70-72.

36а. Никоненко А.Г. Слизистые оболочки – важный участок защитного барьера организма / А.Г. Никоненко // Здоров'я України. – 2005. – № 5. – С. 36-37.

37а. Ушаков Р.В. Микрофлора полости рта и ее значение с развитием стоматологических заболеваний / Р.В. Ушаков, В.Н. Царев // Стоматология для всех. – 1998. – № 3. – С. 22-24.

38а. Роль микробиологических исследований в профилактике и лечении стоматологических заболеваний / И.В. Яковец, Н.Н. Пидченко, Д.В. Яковец [и др.] // Вісник стоматології. – 2002. – № 4. – С. 135-138.

39. Чулак Л.Д. Эффективность использования экстракта эхинацеи пурпурной беременными женщинами для повышения минерализующих свойств слюны / Л.Д. Чулак, Ю.Г. Романова // Вестник стоматологии. – 1999. – № 2. – С. 22-24.

39а. Павленко Л. Герпетическая инфекция: проявления в полости рта и диагностики / Л. Павленко, Т. Скрипникова // ДентАрт. – 2004. – № 4. – С. 14-19.

40. Орехова Л.Ю. Особенности клинических проявлений патологии слизистой оболочки полости рта у больных сахарным диабетом / Л.Ю. Орехова, Э.С. Силина, Т.В. Демченко, М.В. Цыбульская // Пародонтология. – 2003. – № 4 (29). – С. 14-18.

41. Быков В.Л. Функциональная морфология эпителиального барьера слизистой оболочки полости рта / В.Л. Быков // Стоматология. – 1997. – № 3. – С. 12-17.

42. Кравец Т.П. Морфофункциональные особенности эпителия слизистой оболочки полости рта и их значение в диагностике патологических процессов / Т.П. Кравец // Стоматолог. – 2005. – № 8. – С. 46-48

43. Полевая Н. Облигатные предраковые заболевания слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ / Н. Полевая // *Стоматолог.* – 2005. – № 2. – С. 12-20.

44. Лейкоплакия слизистой оболочки полости рта: патогенез и возможности коррекции дистадаптогеном / О.А. Бочарова, М.М. Пожарицкая, Т.Л. Чекалина [и др.] // *БЭБИМ.* – 2004. – Т. 138, № 12. – С. 652-657.

45. Овчинникова В.В. Роль герпетиформных вирусов в этиологии воспалительных заболеваний пародонта / В.В. Овчинникова // *Стоматология.* – 2005. – № 5. – С. 77-79.

46. Дяченко Ю.В. Микробиологические аспекты патогенеза и лечения стафилококковой инфекции в стоматологии: автореф. дис. на соискание уч. степени д-ра мед. наук / Ю.В. Дяченко. – К., 1992. – 36 с.

47. Косенко К.Н. Профилактическая гигиена полости рта / К.Н. Косенко, Т.П. Терешина. – Одесса: изд-во КП ОГТ, 2003. – 296 с.

48. Македон А.Б. Применение препаратов фитоэстрогенов для лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта при гипоэстрогенных состояниях у женщин / А.Б. Македон, В.Н. Почтарь, В.Я. Скиба, А.П. Левицкий // *Вісник стоматології.* – 2004. – № 3. – С. 22-26.

49. Влияние препаратов соевых изофлавонов на слизистую оболочку полости рта у крыс после овариэктомии / А.Б. Македон, В.Я. Скиба, В.Н. Почтарь [и др.] // *Вісник стоматології.* – 2002. – № 4. – С. 6-11.

50. Максименко П.Т. Медикаментозная патология в стоматологии / Максименко П.Т. – Полтава, 2006. – 138 с.

51. Максименко П.Т. Побічна дія медикаментозних засобів у стоматологічній практиці / Максименко П.Т. – Полтава, 2004. – 184 с.

52. Грицай С.А. Влияние перинатальных факторов риска на формирование кандидозной инфекции у новорожденных и детей 1-го года жизни / С.А. Грицай // *Современная стоматология.* – 2004. – № 2. – С. 66-69.

53. Спицына В.И. Особенности иммунодефицита у больных рецидивирующим афтозным стоматитом / В.И. Спицына // Российский стоматологический журнал. – 2006. – № 4. – С. 14-17.

54. Кошова О.Ю. Вплив збору "Фітоглюнар" на деякі біохімічні показники метаболізму та функціональний стан печінки щурів в умовах алоксанового діабету / О.Ю. Кошова // Клінічна фармація. – 2006. – Т. 10, № 3. – С. 51-55.

55. Рабинович И.М. Значение микрофлоры полости рта в этиологии и патогенезе красного плоского лишая / И.М. Рабинович, В.В. Хазанова, И.В. Безрукова // Стоматология. – 1997. – Т. 76, № 2. – С. 72-75.

56. Петрова Л.В. Исследование свободной фракции эстрадиола в крови больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта / Л.В. Петрова, Н.Е. Кушлинский // Вестник последипломного медицинского образования. – 2001. – № 3. – С. 37-41.

57. Володина Е.В. Комплексное лечение красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Е.В. Володина, Ю.М. Максимовский, К.А. Лебедев // Стоматология. – 1997. – Т. 76, № 2. – С. 28-32.

58. Шумский А.В. Лимфотропная терапия в лечении красного плоского лишая полости рта / А.В. Шумский, Л.П. Трунина // Стоматолог. – 2005. – № 12. – С. 13-18.

59. Шумский А.В. Эффективность иммунокорректирующей терапии в комплексном лечении красного плоского лишая / А.В. Шумский, Л.П. Трунина // Стоматолог. – 2007. – № 4. – С. 18-32.

60. Янковский Д.С. Микробная экология человека: современные возможности ее поддержания и восстановления / Янковский Д.С. – К.: Эксперт ЛТД, 2005. – 362 с.

61. Кухарская О.Г. Микробиологический баланс полости рта у больных пародонтитом / О.Г. Кухарская, М.Д. Король // Український стоматологічний альманах. – 2007. – № 1. – С. 58-61.

62. Боровский Е.В. Биология полости рта / Боровский Е.В. – М.: Медицина, 1991. – 303 с.

63. Ушаков Р.В. Микрофлора полости рта и ее значение в развитии стоматологических заболеваний / Р.В. Ушаков, В.Н. Царев // Стоматология для всех. – 1998. – № 3. – С. 22-24.

64. Грудянов А.И. Эубиотики в лечении заболеваний пародонта / А.И. Грудянов, Е.В. Фоменко // Пародонтология. – 2003. – № 9-10. – С. 12-15.

65. Gibson G.R. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics / G.R. Gibson, M.B. Roberfroid // J. of Nutrition. – 1995. – V. 125. – P. 1401-1412.

66. Roberfroid M.B. Prebiotics and synbiotics: concepts and nutritional properties / M.B. Roberfroid // Brit. J. Nuts. – 1998. – V. 80, № 4. – P. 1197-1202.

67. Shanahan F. Probiotics: A perspective on problems and pit-falls / F. Shanahan // Scand. J. Gastroenterol. Suppl. – 2003. – V. 38, app. 2. – P. 24-36.

68. Karppinen S. In vitro fermentation of polysaccharides of rye, wheat and oat brans and inulin by human faecal bacteria / S. Karppinen // J. Sci. Food and Agr. – [МФИШ]. – 2000. – V. 80, № 10. – С. 1469-1476.

69. Physiological effects of lactulose and inulin in the calcum of rats / Z. Zdunchik, J. Juckiewicz, M. Wroblewska [et al.] // Arch. Anim. Nutr. – 2004. – V. 58, № 1. – P. 89-98.

70. Gibson R.G. Selective stimulation of bifidobacteria in human colon by oligofructose and inulin / R.G. Gibson, E.R. Beaty, Xin Wang, J.H. Cumminge // Gastroenterology. – 1995. – V. 108. – P. 975-982.

71. Шевелева С.А. Пробиотики, пребиотики и пробиотические продукты / С.А. Шевелева // Вопросы питания. – 1999. – Т. 68, № 2. – С. 32-40.

72. Циммерман В.С. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника и/или "синдром избыточного бактериального роста" / В.С. Циммерман // Клиническая медицина. – 2005. – № 4. – С. 14-22.

73. Багнюк В. Умовно патогенні інфекції: як їм протидіяти / В. Багнюк // Вісник НАН України. – 2006. – № 4. – С. 52-63.

74. Шагинян И.А. Неферментирующие грам-отрицательные бактерии в этиологии внутрибольничных инфекций: клинические, микробиологические и эпидемиологические особенности / И.А. Шагинян // Клиническая микробиология, антимикробная химиотерапия. – 2005. – Т. 7, № 3. – С. 271-285.

75. Левицкий А.П. Лизоцим вместо антибиотиков / Левицкий А.П. – Одесса: КП ОГТ, 2005. – 74 с.

76. Физиологическая микробная система полости рта в поддержании стоматологического здоровья детей / А.П. Левицкий, О.В. Деньга, Е.Н. Рябоконт [и др.] // Науковий вісник НМУ імені О.О. Богомольця. – 2007. – 28-29 вересня. – С. 137-139.

77. Бакалюк О.Й. Синдром едогенної інтоксикації, механізм виникнення, методи ідентифікації / О.Й. Бакалюк, Н.Я. Панчишин, С.В. Дзига // Вісник наукових досліджень. – 2000. – № 1. – С. 11-13.

78. Бондаренко В.М. Дисбактериозы желудочно-кишечного тракта / В.М. Бондаренко, Б.В. Боев, Е.А. Лыкова, А.А. Воробьев // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии. – 1999. – № 1. – С. 66-70.

79. Бондаренко В.М. Дисбактериозы кишечника у взрослых / Бондаренко В.М., Грачева Н.М., Мацулевич Т.В. – М., 2003. – _____ с.

80. Бондаренко В.М. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке в аспекте дисбактериоза кишечника / В.М. Бондаренко, Е.А. Лыкова, Т.В. Мацулевич // ЖМЭИ. – 2006. – № 6. – С. 57-63.

81. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание: (Микрофлора человека и животных и ее функции): т. 1 / Б.А. Шендеров. – М.: Грантъ, 1998. – 416 с.

82. Особенности биологических свойств условно-патогенных бактерий, определяющих характер дисбиотической нарушений в составе парриальной

микрофлоры толстой кишки / Л.А. Леванова, В.А. Алешкин, А.А. Воробьев [и др.] // ЖМЭИ. – 2002. – № 5. – С. 48-53.

83. Яковлев М.Ю. Элементы эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека / М.Ю. Яковлев // Физиология человека. – 2003. – Т. 29, № 4. – С. 98-109.

84. Левицкий А.П. Пребиотики и проблема дисбактериоза / Левицкий А.П., Волянский Ю.Л., Скидан Н.В. – Харьков, 2008. – 100 с.

85. Авдеева М.П. Патогенетические механизмы инициации синдрома системного воспалительного ответа (обзор литературы) / М.П. Авдеева, М.Г. Шубич // Клиническая лабораторная диагностика. – 2003. – № 6. – С. 3-10.

86. Афанасьев А.Н. Сравнительная оценка уровня эндогенной интоксикации у лиц разных возрастных групп / А.Н. Афанасьев // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 6. – С. 11-12.

87. Van-Dyke T. Neutrophil function and oral disease / T. Van-Dyke, M. Levine, R. Genco // J. Oral Pathol. – 1985. – V. 14, № 2. – P. 95-120.

88. Титов В.Н. Экзогенные и эндогенные патологические факторы (патогенны) как причина воспаления / В.Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 5. – С. 3-10.

89. Скиба В.Я. Регуляция дисбактериоза полости рта биофлаваноидами / В.Я. Скиба, В.Н. Почтарь, В.В. Голобородько [и др.] // Вісник стоматології. – 2006. – Спец. вип., № 3. – С. 27-28.

90. Левицкий А.П. Определение адаптогенных свойств зубных эликсиров ферментативным методом / А.П. Левицкий, Л.Н. Россаханова, Е.П. Пустовойт, Н.И. Ткачук // Фітотерапія. Часопис. – 2007. – № 4. – С. 36-38.

91. Александрова Л.Л. Тактика заболеваний при выявлении заболеваний слизистой оболочки полости рта / Л.Л. Александрова // Стоматологический журнал (Беларусь). – 2007. – № 2. – С. 5.

92. Кулыгина В.Н. Результаты исследования неспецифических адаптационных реакций больных с хейлитами в процессе комплексного лечения / В.Н. Кулыгина // Український стоматологічний альманах. – 2002. – № 4. – С. 44-48.

93. Скиба В.Я. Современные взгляды на патогенез стоматитов и новые подходы к лечению и профилактике рецидивов заболеваний слизистой оболочки полости рта / В.Я. Скиба, А.П. Левицкий // Дентальные технологии. – 2007. – № 1 (32). – С. 10-11.

94. Droste T.M. Us study recommends daily amounts of vitamins / T.M. Droste // Lancet. – 1998. – V. 351, № 9109. – P. 1113.

95. Коденцова В.М. Потребность и критерии адекватной обеспеченности витаминами здоровых новорожденных детей / В.М. Коденцова, О.А. Вржесинская // БЭБИМ. – 2004. – Т. 137, № 4. – С. 420-422.

96. Спиричев В.Б. Биологически активные добавки как дополнительный источник витаминов в питании здорового и больного человека / В.Б. Спиричев // Вопросы питания. – 2006. – Т. 75, № 3. – С. 50-58.

97. Передерий В.Т. Витамины и минералы в жизни человека вообще и среднестатистического жителя Украины в частности / В.Т. Передерий // Здоровье и питание. – 1998. – № 1. – С. 3-7.

98. Теплов В.И. Физиология питания: учеб. пособ. / В.И. Теплов, В.Е. Боряев. – Белгород, 2004. – 449 с.

99. Шатерников В.А. Витамины Е: В кн.: Витамины / Шатерников В.А.; под ред. Смирнова. – М.: Медицина, 1974. – С. 125-150.

100. Бурлакова Е.Б. Роль токоферолов в пероксидном окислении липидов биомембран / Е.Б. Бурлакова, С.А. Крашаков, Н.Г. Храпова // Биологические мембраны. – 1998. – Т. 15, № 2. – С. 137-167.

101. Капитаненко А.М. Антиоксиданты в патогенезе и терапии заболеваний пародонта / А.М. Капитаненко // Военно-медицинский журнал. – 1989. – № 2. – С. 39-41.
102. Скиба В.Я. Современные взгляды на патогенез стоматитов и новые подходы к лечению и профилактике рецидивов заболеваний слизистой оболочки полости рта / В.Я. Скиба, А.П. Левицкий // Дентальные технологии. – 2007. - № 1 (32). – С. 10-11.
103. Афанасьев Ю.И. Витамин А – регулирующий фактор процессов гистогенеза / Ю.И. Афанасьев, В.И. Ноздрин, Ю.Т. Волков, С.А. Никифоров // Успехи современной биологии. – 1990. – Т. 110, вып. 3 (6). – С. 410-418.
104. Stephensen C.B. Vitamin A, infection, immune function / C.B. Stephensen // Annual Review of Nutrition. – V. 21. – 2001. – P. 167-192.
105. Четыркин С.В. Транспорт и метаболизм витамина А / С.В. Четыркин // Украинский биохимический журнал. – 2000. – Т. 72, № 3. – С. 12-24.
106. Скиба В.Я. Патогенетичні принципи терапії ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки ротової порожнини рота: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук: спец. 14.01.22 "Стоматологія" / В.Я. Скиба. – К., 1996. – 48 с.
107. Скиба В.Я. Современные подходы к профилактике рецидивов заболеваний слизистой оболочки ротовой полости // В.Я. Скиба, А.В. Скиба, Л.Н. Дедова // Стоматологический журнал. – 2007. – Т. VIII. - № 2. – С. 159-160.
108. Почтарь В.Н. Опыт применения зубного эликсира "Бальзам Виктория" / В.Н. Почтарь // Вісник стоматології. – 198. – № 1. – С. 115-116.
109. Почтар В.М. Застосування зубного еліксиру, що містить лецитин, β-каротин, вітаміни С і Е при ерозивно-виразкових ураженнях слизової болонки порожнини рота: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд.. мед. наук: спец. 14.01.22 "Стоматологія" / В.М. Почтар. – К., 1998. – 17 с.

110. Доценко В.А. Теоретические и практические проблемы питания здорового и больного человека / В.А. Доценко // Вопросы питания. – 2004. – Т. 73, № 6. – С. 36-39.

111. Гепатопротекторні властивості полівітамінної композиції метаболічної дії за умов введення ізопіазиду щурам з експериментальним алкоголізмом / Л.Г. Бережна, В.М. Коваленко, А.К. Вороніна [та ін.] // Медична хімія. – 2005. – Т. 7, № 3. – С. 61-64.

112. Морфологические нарушения слизистой полости рта крыс с алиментарной недостаточностью растительных полифенолов при комбинированном действии стресса и прооксиданта делагила / В.Н. Моисеев, О.Н. Воскресенский, Ю.В. Калабин [и др.] // Досягнення біології та медицини. – 2006. – № 2 (8). – С. 52-56.

113. Дрожжина В.А. Применение зубных эликсиров на основе природных биологически активных веществ в лечении и профилактике заболеваний пародонта / В.А. Дрожжина, Ю.А. Федоров, В.П. Блохин // Стоматология. – 1996. – Спец. вып. – С. 52-53.

114. Мохарт В.В. Досвід застосування зубного еліксиру "Леда" в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту. В кн.: "Сучасні технології профілактики та лікування в стоматології": матеріали II (IX) з'їзду Асоціації стоматологів України. – К., 2004. – С. 251-252.

115. Формазюк В.И. Энциклопедия пищевых лекарственных растений / Формазюк В.И. – К.: А.С.К., 2003. – С. 178-185.

116. Елисеева Н.Б. Фитотерапия в стоматологии / Н.Б. Елисеева // Стоматолог. – 2006. – № 7. – С. 22-29.

117. Стан та механізми формування неспецифічного захисту слизової оболонки порожнини рота у здорових людей / А.І. Боженко, В.П. Бабій, С.І. Долوماتов [та ін.] // Медична хімія. – Т. 4, № 2. – С. 50-52.

118. Кулыгина В.Н. Результаты исследования неспецифических адаптационных реакций больных с хейлитами в процессе комплексного

лечения / В.Н. Кулыгина // Український стоматологічний альманах. – 2002. – № 4. – С. 44-48.

119. Деньга О.В. Влияние комплекса фитоадаптогенов на биохимические параметры ротовой жидкости при лечении хронического катарального гингивита у девочек в пубертатном периоде / О.В. Деньга, Е.А. Юдина, О.А. Макаренко, Е.О. Воскресенская // Вісник стоматології. – 2004. – № 3. – С. 69-71.

120. Волик Н.А. Влияние биогенных стимуляторов – экстракта алоэ и биотрита на процессы перекисидации липидов в слюне при воспалительных заболеваниях пародонта / Н.А. Волик, Г.Ф. Белоклицкая, А.В. Стефанов, О.А. Макаренко // Український біохімічний журнал. – 1999. – Т. 71, № 5. – С. 90-93.

121. Левицкий А.П. Функциональная классификация адаптогенов / А.П. Левицкий // Вісник фармакології та фармацевції. – 2007. – № 2. – С. 32-36.

122. Скиба В.Я. Современные взгляды на патогенез стоматитов и новые подходы к лечению и профилактике рецидивов заболеваний слизистой оболочки полости рта / В.Я. Скиба, А.П. Левицкий // Дентальные технологии. – 2007. – № 1 (32). – С. 10-11.

123. Скиба В.Я. Уровень дифференцировки клеток эпителия в мазках-отпечатках со слизистой щеки у больных при лечении эликсиром "Эксодент-1" / В.Я. Скиба, В.Н. Почтарь, И.Б. Мечник // Вісник стоматології. – 2004. – № 1. – С. 39-42.

124. Пат. 9215 Україна, МПК А61К7/16. Зубний еліксир "Ексодент-2" / Левицький А.П., Макаренко О.А., Грідина Л.І., Голобородько В.В.; опубл. 2005, Бюл. № 9.

125. Скиба В.Я. Кариеспрофилактическое, пародонтопротекторное и антиоксидантное действие зубных эликсиров "Апельсиновый" и "Мятный" при экспериментальном стоматите / В.Я. Скиба, Е.П. Пустовойт,

В.Н. Почтарь, Л.Н. Россаханова // Вісник стоматології. – 2006. – № 2. – С. 8-12.

126. Роль микробиологических исследований в профилактике и лечении стоматологических заболеваний / И.В. Яковец, Н.Н. Пидченко, Д.В. Яковец [и др.] // Вісник стоматології. – 2002. – № 4. – С. 135-138.

127. Царев В.Н. Антимикробная терапия в стоматологии: руководство / Царев В.Н. – М.: МИА, 2004. – 144 с.

128. Почтар В.М. Зубні еліксири з біофлавоноїдами в профілактиці і лікуванні дисбіозів порожнини рота / В.М. Почтар, О.В. Дзяд, В.А. Дацюк, О.Б. Македон // Вісник стоматології. – 2005. – Спец. вип. № 2. – С. 151-152.

129. Почтарь В.Н. Роль патогенных дрожжевых грибов в развитии и течении атопического хейлита / В.Н. Почтарь // Вісник стоматології. – 2000. – № 2. – С. 13-15.

130. Современные подходы к лечению кандидоза слизистой оболочки полости рта / С.П. Яровая, Т.И. Осокина, Р.Е. Хоружая [и др.] / Український стоматологічний альманах. – 2005. – № 4. – С. 6-0-64.

131. Скиба В.Я. Комплексное лечение кандидозного стоматита с включением зубного эликсера "Биодент-3" / В.Я. Скиба, В.Н. Почтарь, Л.Н. Россаханова // Вісник стоматології. – 2006. – № 1. – С. 56-58.

132. Левицкий А.П. Физиологическая микробная система полости рта / А.П. Левицкий // Вісник стоматології. – 2007. – № 1. – С. 6-11.

133. Van-Dyke T. Reutrophil function and oral disease / T. Van-Dyke, M. Levine, R. Genco // J. Oral Pathol. – 1985. – V. 14, № 2. – P. 95-120

134. Белова Л.А. Биохимия процессов воспаления и поражения сосудов. Роль нейтрофилов / Л.А. Белова // Биохимия. – 1997. – Т. 62, № 6. – С. 659-668.

135. Порядин Г.В. Активационные маркеры лимфоцитов как показатели дисрегуляции иммунной системы при воспалении / Г.В. Порядин,

Ж.М. Салмаси, А.Н. Казимирский // Патфизиология и экспериментальная терапия. – 2006. – № 3. – С. 2-7.

136. Почтарь В.Н. Современные антимикотические препараты, применяемые в стоматологической практике / В.Н. Почтарь, В.Я. Скиба // Вісник стоматології. – 2003. – № 3. – С. 46-52.

137. Титов В.Н. Эндогенное воспаление и биохимические аспекты патогенеза артериальной гипертонии / В.Н. Титов, Е.В. Ощенко, Р.А. Дмитриев // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 5. – С. 3-10.

138. Савичук Н.О. Новый фармакотерапевтический подход к лечению хронических стоматитов / Н.О. Савичук, А.В. Савичук, А.В. Пьянкова // Стоматолог. – 2004. – № 3. – С. 28-30.

139. Петрушевский В.В. Производство сахаристых веществ / Петрушевский В.В., Бондарь Е.Г., Винокурова Е.В. – К.: Урожай, 1989. – 168 с.

140. Яценко А.А. Цикорий корнеплодный / Яценко А.А., Корниенко А.В., Жужжалова Т.П. – Воронеж, 2002. – 135 с.

141. Fructooligosaccharides: Jccbrence, preparation and application / J.W. Yun [et al.] // Enzyme and Microbiol Tecnology. – 1996. – V. 19. – P. 107-117.

142. Fishbein L. Fructooligosaccharides: a review / L. Fishbein, N.V. Kaplan, M. Gough // Vet. Hum. Toxicol. – 1988. – V. 30, № 2. – P. 104-107.

143. Roberfroid M.B. Dietary fructans / M.B. Roberfroid, N. Delzenne // Annual Review of Nutrition. – 1998. – V. 18. – P. 117-143.

144. Левицкий А.П. Инулин – пища для бактерий, лекарство для людей / Левицкий А.П. – Одесса, 2003. – 28 с.

145. Innulin and oligofructose as dietary fiber: A review of the evidence / G. Flamm, W. Glinsmann, D. Kritchevsky [et al.] // Cret. Rev. Food Sci. and Nutr. – 2001. – V. 41, № 5. – P. 353-362.

146. Effect of fructooligosaccharides on intestinal flora and human health / H. Hidaka, T. Eida, T. Takizava [et al.] // *Bifidobacteria Microflora*. – 1986. – V. 5. – P. 37-50.
147. Получение фруктоолигосахаридного сиропа из сахарозы совместно с палатинозой и трегализов / А.А. Маркосян, Л.А. Абелян, М.О. Адамян [и др.] // *Прикладная биохимия и микробиология*. – 2007. – Т. 43, № 4. – С. 424-431.
148. Левицкий А.П. Перспективы применения пребиотиков в медицине / А.П. Левицкий // *Вісник фармакології та фармацевції*. – 2007. – № 6. – С. 16-18.
149. Бархатова Т.В. О селективности бифидобактерий в отношении растительных пребиотических олигосахаридов / Т.В. Бархатов, Т.Н. Садовая // *Пищевая технология*. – 2003. – № 5-6. – С. 132.
150. Содержание галактоолигосахаридов и фруктоолигосахаридов как пребиотиков в смесях для искусственного вскармливания / Г. Бозм, Г. Моро, С. Фапапо [и др.] // *Вопросы детской диетологии*. – 2005. – № 4. – С. 29-33.
151. Яворський О.І. Біологічно активні речовини та фармакологічна активність коренів цикорія / О.І. Яворський, Б.М. Зузук, Л.Я. Роговська // *Фармакологічний журнал*. – 1997. – № 1. – С. 70-75.
152. Clifford M.N. Chlorogenic acids and other cinnamates – nature, occurrence and dietary burden / M.N. Clifford // *J. Sci. Food Agric*. – 1999. – V. 79. – P. 362-372.
153. Чхиквишвили И.Д. Цикориевая и хлорогеновая кислота в некоторых растениях, произрастающих в Грузии / И.Д. Чхиквишвили, Г.И. Харебова // *Прикладная биохимия и микробиология*. – 2001. – Т. 37, № 2. – С. 214-217.
154. Яковлева Л.В. Вивчення нового цукрознижувального рослинного збору / Л.В. Яковлева, О.Ю. Кошова // *Клінічна фармацевція*. – 2005. – Т. 9, № 2. – С. 48-52.

155. Крылова С.Г. Гепатозащитные действия оригинального экстракта корня цикория / С.Г. Крылова, Л.А. Ефимова, З.К. Вымятина, Е.П. Зуева // Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии. – 2006. – № 20. – С. 168.

156. Крылова С.Г. Влияние экстракта корня цикория на морфофункциональное состояние печени у крыс с токсическим гепатитом / С.Г. Крылова, Л.А. Ефимова, З.К. Вымятина, Е.П. Зуева // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2006. – Т. 69, № 6. – С. 34-36.

157. Andreeva-Gateva P. Effects of fructoseenriched diet antioxidant enzymes in female rats after antioxidant pretreatment / P. Andreeva-Gateva, V. Orbetzova // Acta med. bulg. – 2001. – V. 28. – P. 76-85.

158. Некоторые механизмы стресс-протекторного действия препаратов из *Inula helenium* / Ю.В. Нестерова, К.Л. Зеленская, Т.В. Ветошкина [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2003. – Т. 66, № 4. – С. 63-65.

159. Влияние диеты, обогащенной инулином, на клинический статус и показатели иммунитета у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / А.В. Погожева, С.А. Дербенева, Е.К. Байгарин [и др.] // Вопросы питания. – 2006. – Т. 75, № 3. – С. 27-31.

160. Микробиологическая диагностика дисбактериозов: метод. рекомендации. – К., 1986. – ____ с.

161. Рыбаков А.И. Справочник по стоматологии / Рыбаков А.И. – М.: Медицина, 1993. – 576 с.

162. Bessey O.A. A method for the rapid determination of alkaline phosphatase with five cubic millimeters of serum / O.A. Bessey, O.N. Lowry, M.J. Brock // J. Biol. Chem. – 1946. – V. 164, № 1. – P. 321-329.

163. Калликреины и неспецифические протеазы в слюне больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки / А.П. Левицкий,

В.М. Коновец, И.Ф. Львов [и др.] // Вопросы медицинской химии. – 1973. – Т. 19, № 6. – С. 633-638.

164. Левицкий А.П. Лизоцим вместо антибиотиков / Левицкий А.П. – Одесса: КП ОГТ, 2005. – 74 с.

164а. Каролук М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Каролук, Л.И. Иванова, Н.Т. Майорова, К.Е. Токарев // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16-18.

165. Стальная И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / В кн.: Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С. 66-68.

165а. Гаврилова Л.М. Уреазная активность ротовой жидкости у больных с острой одонтогенной инфекцией челюстно-лицевой области / Л.М. Гаврилова, И.Т. Сечень // Стоматология. – 1996. – Спец. вып. – С. 49-50.

166. Recitman S. A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxalacetic and glutamic pyruvic transaminases / S. Recitman, S. Frankel // Amer. J. Clin. Pathol. – 1957. – V. 28, № 1. – P. 56-63.

167. Колб В.Г. Справочник по клинической химии / В.Г. Колб, В.С. Камышников. – Минск: Беларусь, 1982. – С. 268-272, 281-283.

168. Экспериментальные методы исследования стимуляторов остеогенеза: метод. рекомендации / А.П. Левицкий, О.А. Макаренко, О.В. Деньга [и др.]. – К.: ГФЦ, 2005. – 30 с.

169. Експериментальне вивчення токсичної дії та специфічної ефективності засобів для догляду за порожниною рота: метод. рекомендації / Т.П. Терешина, К.М. Косенко, А.П. Левицький [та ін.]. – К.: ДФЦ, 2003. – 42 с.

170. Николаева А.В. Экспериментальные дистрофии тканей пародонта / А.В. Николаева, Е.С. Розовская // БЭБИМ. – 1965. – Т. 60, № 7. – С. 46-49.

171. Левицкий А.П. Перекисная модель стоматита / А.П. Левицкий, О.А. Макаренко, В.Н. Почтарь, В.Е. Завадский // Вісник стоматології. – 2005. – № 4. – С. 7-10.

172. Леонтьев В.К. Биохимические методы исследования в клинической и экспериментальной стоматологии / В.К. Леонтьев, Ю.А. Петрович. – Омск, 1976. – 51 с.

173. Методика клинического обследования детей с функциональными и морфологическими аномалиями полости рта: метод. рекомендации / Е.В. Удовицкая [и др.]. – К., 1985. – ____ с.

174. Данилевский Н.Ф. Заболевания пародонта / Н.Ф. Данилевский, А.В. Борисенко. – К.: Здоров'я, 2000. – 160 с.

175. Мащенко И.С. Болезни пародонта / Мащенко И.С. – Днепропетровск: КОЛО, 2003. – 272 с.

176. Стоматологічна профілактика у дітей: навч. посіб. / Л.О. Хоменко, В.І. Шматко, О.І. Остапко [та ін.]. – К.: ІСДО, 1993. – 192 с.

176а. Левицкий А.П. Саливация у здоровых лиц разного возраста и у стоматологических больных / А.П. Левицкий, О.А. Макаренко, Л.Н. Россаханова // Вісник стоматології. – 2005. – Спец. вип. № 2. – С. 7-8.

177. Пат. 16048 Україна. Спосіб оцінки дисбактеріозу порожнини рота / А.П. Левицький, О.А. Макаренко, І.О. Селіванська, О.В. Деньга [та ін.]: опубл. 17.07.2006, Бюл. № 7.

178. Олейник И.И. Микробиология и иммунология полости рта / Олейник И.И. – М.: Медицина, 1991. – ____ с.

179. Цепов Л.М. Факторы агрессии и факторы защиты в патологии пародонта воспалительного характера (обзор литературы) / Л.М. Цепов, А.И. Николаев, Е.А. Михеева, Н.В. Сорокина // Пародонтология. – 2004. – № 1 (30). – С. 3-7.

180. Кухарская О.Г. Микробиологический баланс полости рта у больных пародонтитом / О.Г. Кухарская, М.Д. Король // Український стоматологічний альманах. – 2007. – № 1. – С. 58-61.

181. Терентьев П.В. Практикум по биометрии / П.В. Терентьев, Н.С. Ростова. – Л.: ЛГФ, 1977. – 152 с.

182. Монцевичюте-Эрингене Е.В. Упрощенные математико-статистические методы в медицинской исследовательской работе / Е.В. Монцевичюте-Эрингене // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1964. – № 4. – С. 71-78.

183. Lowry O.N. Protein measurement with Folin phenol reagent / O.N. Lowry, N.J. Rosebrought, A.Z. Pezz, R.J. Rendall // J. Biol. Chem. – 1951. – V. 193. – P. 265-275.

184. Адамовская В.Г. Взаимосвязь между уровнем протеиназ, их ингибиторами и хозяйственно-полезными признаками зерна пшеницы / В.Г. Адамовская, А.П. Левицкий, С.В. Вовчук // Научно-технический бюллетень ВСТИ. – 1980. – № 3 (37). – С. 25-30.

185. Левицкий А.П. Антиоксидантно-прооксидантный индекс сыворотки крови щурів з експериментальним стоматитом і його корекція зубними еліксирами / А.П. Левицкий, В.М. Почтар, О.А. Макаренко, Л.І. Гридінна // Одеський медичний журнал. – 2006. – № 1. – С. 22-25.

186. Зубные эликсиры и ополаскиватели в профилактике и лечении заболеваний пародонта / Ю.А. Федоров, В.А. Дрожжина, В.П. Блохин [и др.] // Новое в стоматологии. – 2000. – № 7 (87). – С. 55-64.

187. Сивовол С.И. Местное применение лекарственных растений и препаратов на их основе при лечении воспалительных заболеваний полости рта / С.И. Сивовол // Стоматолог. – 2000. – № 9. – С. 43.

188. Виалатель К. Применение растворов для полосканий полости рта в повседневной практике / К. Виалатель // Аптека. – 2001. – № 16 (287). – С. 3.

189. Улитовский С.Б. Современные тенденции в производстве жидких средств гигиены полости рта / С.Б. Улитовский // Новое в стоматологии. – 2001. – № 4. – С. 50-52.

190. Борисова Е.Н. Состояние полости рта у пожилых людей на фоне соматических заболеваний / Е.Н. Борисова // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2000. – № 6. – С. 15-19.

191. Окушко В.Р. Условия реализации принципов превентивной стоматологии / В.Р. Окушко // Вісник стоматології. – 2003. – Спец. вип. – С. 149-150.
192. Майер Г. Взаимосвязь между общей медициной и стоматологией / Г. Майер. Стоматология для всех. – 2005. – № 4. – С. 4-8.
193. Ковач И.В. Биоритмы функциональной изменчивости эмали зубов, тканей пародонта и обоснование кратности проведения лечебно-профилактических мероприятий / И.В. Ковач // Современная стоматология. – 2006. – № 1. – С. 92-94.
194. Корначев В.В. Цитрат кальцію – перспективний лікарський засіб / В.В. Корначев, Т.І. Корначева, В.В. Ховака // Фармакологічний вісник. – 2000. – № 6. – С. 7-10.
195. Чекман И. Препараты кальция: фармакодинамическая активность / И. Чекман, Л. Казак // Вісник фармакології та фармації. – 2004. – № 3. – С. 26-28.
196. Lihono M.A. Bioavailability of calcium citrate, malate added to microbial phytose-treated hydrothermally cooked soymilk / M.A. Lihono, R.E. Serfass, J.L. Sell, P.E. Palo // J. Food. Sci. – 1997. – V. 62, № 6. – P. 1226-1230.
197. Calcium bioavailability of different organic and inorganic dietary Ca Sources (citrate, lactate, acetate, eystershell, eggshell, β -tri-Ca-phosphate) / S.F/ Bao, W. Windisch, M. Kirchgessner // J. Anim. Phynol. and Anim. Nutr. – 1998. – V. 78, № 3. – P. 154-160.
198. Білищук М.В. Експериментальне дослідження виявлення карієспрофілактичної дії та впливу на мінеральний обмін різних кальцій вмісних препаратів / М.В. Білищук // Вісник стоматології. – 2005. – № 2. – С. 2-5.

199. Increased intake of calcium reverses vitamin B₁₂ malabsorption included by metformin / W.A. Bauman, S. Shaw, E. Jayatilleke [et al.] // *Diabetes care.* – 2000. – V. 23, № 9. – P. 1227-1231.

200. Левицкий А.П. Проблемы питания и стоматологическая заболеваемость. Часть I. Кальций / А.П. Левицкий // *Вісник стоматології.* – 2001. – № 1. – С. 68.

201. Суханов Б.П. Кальцийсодержащие нутрицевтики в повышении резистентности организма человека к экологически неблагоприятным факторам / Б.П. Суханов, А.А. Королев: материалы научн.-практ. конф., симпозиум конгресса ["Программа NutriPower"], (1996-1998). – М., 1998. – С. 220-221.

202. Оглоблин Н.А. О потреблении населением России кальция с пищей / Н.А. Оглоблин, В.Б. Спиричев, А.К. Батурин // *Вопросы питания.* – 2005. – Т. 74, № 5. – С. 14-17.

203. Fluoration de l'eau. Revue systématique / M.S. McDonagh, P.F. Whiting, P.M. Wilson [et al.] // *Energ.-sante.* – 2001. – V. 12, № 2. – P. 233-234.

204. Effect of long term fluoride exposure on lipid composition in rat liver / I.-N. Wang, K.-Q. Xiao, J.-L. Lin [et al.] // *Toxicology.* – 2000. – V. 146, № 2-3. – P. 161-169.

205. Попов О.И. Воздействие фтора и его производных на окружающую среду и организм человека / О.И. Попов, Л.В. Подригало, Г.Н. Даниленко, Н.Г. Семко // *Врачебная практика.* – 2000. – № 1. – С. 87-89.

206. Кнаппвост А. Мифы и достоверные факты о роли фтора в профилактике кариеса. Глубокое фторирование / А. Кнаппвост // *Стоматология для всех.* – 2001. – № 3. – С. 38-42.

207. Экспериментальные исследования патогенеза хронической фтористой интоксикации / Н.Н. Михайлова, А.С. Анохина, Е.В. Уланова [и

др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2006. – № 3. – С. 19-21.

208. Левицкий А.П. Методы определения активности эластазы и ингибиторов: метод. рекомендации / А.П. Левицкий, А.В. Стефанов. – К.: ГФЦ. – 15 с.

209. Экспериментальные методы исследования стимуляторов остеогенеза: метод. рекомендации / А.П. Левицкий, О.А. Макаренко, О.В. Деньга [и др.]. – К.: ГФЦ, 2004. – 50 с.

210. Юдина Н.А. Риск развития хронического орального сепсиса у пациентов, страдающих общесоматическими заболеваниями: материалы V съезда стоматологов Беларуси ["Организация, профилактика и новые технологии в стоматологии"] / Н.А. Юдина, Л.И. Леус. – Брест. – 2004. – С. 191.

211. Дяченко Ю.В. Оппортунистические инфекции в стоматологии / Ю.В. Дяченко // Вісник стоматології. – 1996. – № 5. – С. 343-346.

212. Проблема диагностики анаэробной инфекции и дисбактериоза в клинической стоматологии / М.Т. Александрова, Н.Н. Бажанов, А.А. Воробьев [и др.] // Вестник Российской АМН. – 1999. – № 12. – С. 13-18.

213. Ефимович О.И. Клинико-лабораторное обоснование терапии дисбактериоза слизистой оболочки полости рта: автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук / О.И. Ефимович. – М., 2002. – 32 с.

214. Ключева Л.А. Микробиологические нарушения и их коррекция при хроническом рецидивирующем афтозном стоматите (на примере города Сургута): автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук / Л.А. Ключева. – Сургут, 2005. – 23 с.

215. Левицкий А.П. Кризис антимикробной терапии и профилактики в стоматологии / А.П. Левицкий // Вісник стоматології. – 2005. – № 3. – С. 66-69.

216. Сравнительная характеристика антибактериальной активности новых антисептиков и перспективы их применения в стоматологической практике / Л.А. Дмитриева, А.Е. Романов, В.Н. Царев [и др.] // Стоматология. – 1997. – Т. 76, № 2. – С. 26-27.

217. Механизмы развития стоматологических заболеваний. Клиническая патофизиология для стоматологов: учеб. пособ. / [Л.П. Чурилов, М.А. Дубова, А.И. Каспина и др.]. – СПб: ЭЛБИ-СПб, 2006. – 534 с.

218. Пат. 16048 Україна. МПК А61 В5/00. Спосіб оцінки дисбактеріозу порожнини рота / Левицький А.П., Макаренко О.А., Селіванська І.О. [та ін.]; опубл. 2006, Бюл. № 7.

219. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков: метод. рекомендации / [А.П. Левицкий О.А. Макаренко, И.А. Селиванская и др.]. – К.: ГФЦ МЗУ, 2007. – 26 с.

220. Спосіб оцінки дисбактеріозу ротової порожнини / А.П. Левицький, О.В. Деньга, О.А. Макаренко [та ін.] // Додаток до Журналу Академії медичних наук України. – 2007. – Вип. 22. – С. 137-138.

221. "Цикорій" – зубний еліксир для профілактики та лікування основних стоматологічних захворювань / А.П. Левицький, В.Я. Скиба, І.О. Селіванська [та ін.] // Додаток до Журналу Академії медичних наук України. – 2007. – Вип. 22. – С. 134-135.

222. Гончарук С.В. Мембранопротекторные свойства зубного эликсера "Цикорий" при экспериментальном стоматите / С.В. Гончарук, А.П. Левицкий, В.Я. Скиба, В.Н. Почтарь // Вісник стоматології. – 2006. – № 2. – С. 12-15.

223. Пат. 27601 Україна. Лікувально-профілактичний засіб / Левицький А.П., Гончарук С.В., С.К. Ярославцев [та ін.]; опубл. 12.11.07, Бюл. № 18.

224. Левицкий А.П. Антисрессовые свойства веществ корней цикория / А.П. Левицкий, С.В. Гончарук, Л.Н. Россаханова, Ю.В. Цисельский // Фітотерапія. Часопис. – 2008. – № 1. – С. 14-17.

225. Скиба В.Я. Пребіотичні адаптогени в складі лікувально-профілактичних зубних паст і еліксирів / В.Я. Скиба, В.В. Лепський, С.В. Гончарук // Вісник стоматології. – 2005. – Спец. вип. № 2. – С. 152.

226. Влияние на саливацию и состав слюны у лиц с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом комплексного лечения с включением зубного эликсера "Цикорий" / С.В. Гончарук, В.Н. Почтарь, А.Б. Македон [и др.] // Вісник стоматології. – 2006. – № 1. – С. 53-55.

227. Регуляция дисбактериоза полости рта биофлаваноидами / В.Я. Скиба, В.Н. Почтарь, В.В. Голобородько [и др.] // Вісник стоматології. – 2006. – Спец. вип. № 3. – С. 27-28.

228. Левицкий А.П. Дисбактериоз полости рта и его коррекция биофлаваноидами: матеріали ІХ укр. біохім. з'їзду, (Харків, 24-27 жовт. 2006 р.). – Харків, 2006. – Т. 2. – С. 76-77.