

УДК 615.242:615.281.9:615.454.1:57.083.1

DOI: 10.24959/ubphj.17.99

Ю. С. МАСЛИЙ, О. А. РУБАН, О. П. СТРИЛЕЦЬ

Національний фармацевтичний університет

МІКРОБІОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ АФІ ТА ЇХ КОНЦЕНТРАЦІЇ У СКЛАДІ СТОМАТОЛОГІЧНОГО ГЕЛЮ

Актуальність. Профілактика і лікування захворювань пародонту та слизової оболонки ротової порожнини залишаються однією з актуальних проблем сучасної медицини. Гелі є однією з основних лікарських форм, які використовуються в стоматологічній практиці. З метою надання антибактеріальних властивостей до їх складу вводяться антисептики як природного, так і синтетичного походження.

Метою досліджень є вибір АФІ та обґрунтування їх концентрації шляхом проведення мікробіологічного скринінгу зразків стоматологічного гелю, що розробляється.

Матеріали та методи. Як антимікробні агенти нами обрані настойка «Фітодент» (ПАТ «ХФЗ «Червона зірка», Україна) і холіну саліцилат 80 % (BASF Pharma, Швейцарія). Проведено дослідження антимікробної активності модельних зразків гелю, що розробляється, методом дифузії в агар (метод «колодязів»).

Результати та їх обговорення. Отримані експериментальні результати антимікробної активності зразків гелю свідчать про наявність специфічної антибактеріальної і фунгіцидної активності досліджуваних м'яких лікарських форм. Поєднання вищезазначених АФІ призвело до потенціювання антимікробної дії гелю.

Висновки. Встановлено раціональний вміст настойки «Фітодент» та холіну саліцилату – 15,0 % і 8,0 % відповідно, оскільки подальше підвищення їх концентрацій не приводить до збільшення антимікробної активності.

Ключові слова: стоматологічні гелі; антисептики; антимікробна активність

Yu. S. Masliy, O. A. Ruban, O. P. Strilets

Microbiological justification the choice of APIs and their concentration in composition of dental gel

Topicality. Prevention and treatment of periodontal and oral mucosa diseases are one of the urgent problems in modern medicine. Gels are one of the main medicines, which used in dental practice. Their formulation are included antiseptics of both natural and synthetic origin in order to impart antibacterial properties.

Aim. To choice API and substantiate their concentration by microbiological screening of the developed dental gel samples.

Materials and methods. We have chosen tincture "Phytodent" (PJSC "HFZ Krasnaya Zvezda", Ukraine) as antimicrobial agents and choline salicylate 80% (BASF Pharma, Switzerland). Studies of antimicrobial activity of model samples of the developed gel have been performed by agar diffusion method (method of "wells").

Results and discussion. The obtained experimental results of the gel samples antimicrobial activity testify about presence of specific antibacterial and fungicidal activity of the studied semisolid dosage forms. Combination of aforementioned APIs has led to potentiation of the gel's antimicrobial action.

Conclusions. Rational content of "Phytodent" tincture and choline salicylate have been established as 15,0 % and 8,0 % respectively, because further increasing their concentration it is not led to antimicrobial activity.

Key words: dental gels; antiseptics; antimicrobial activity

Ю. С. Маслий, Е. А. Рубан, О. П. Стрилец

Микробиологическое обоснование выбора АФИ и их концентрации в составе стоматологического геля

Актуальность. Профилактика и лечение заболеваний пародонта и слизистой оболочки рта остается одной из актуальных проблем современной медицины. Гели являются одной из основных лекарственных форм, используемых в стоматологической практике. С целью придания антибактериальных свойств в их состав вводят антисептики как природного, так и синтетического происхождения.

Целью исследований является выбор АФИ и обоснование их концентрации путем проведения микробиологического скрининга образцов разрабатываемого стоматологического геля.

Материалы и методы. В качестве антимикробных агентов нами выбраны настойка «Фитодент» (ПАО «ХФЗ «Красная звезда», Украина) и холина салицилат 80 % (BASF Pharma, Швейцария). Проведены исследования антимикробной активности модельных образцов разрабатываемого геля методом диффузии в агар (метод «колодцев»).

Результаты и их обсуждение. Полученные экспериментальные результаты противомикробной активности образцов геля свидетельствуют о наличии специфической антибактериальной и фунгицидной активности исследуемых мягких лекарственных форм. Сочетание вышеуказанных АФИ привели к потенцированию антимикробного действия геля.

Выводы. Установлено рациональное содержание настойки «Фитодент» и холина салицилата – 15,0 % и 8,0 % соответственно, поскольку дальнейшее повышение их концентраций не приводит к увеличению антимикробной активности.

Ключевые слова: стоматологические гели; антисептики; антимикробная активность

ВСТУП

Однією з найбільш актуальних проблем сучасної стоматології є запальні захворювання пародонту, слизової оболонки порожнини рота, а також схожі за етіологією патології, що виникають при користуванні протезами різних конструкцій [1]. Відомо, що інфекційно-запальні процеси, які протікають у ротовій порожнині, є вельми поширеними стоматологічними проблемами та посідають перше місце серед причин, що призводять до передчасної втрати зубів. Відомо, що дані захворювання призводять до різних ускладнень не тільки місцевого, а й загального характеру, а саме: до запальних процесів щелепно-лицьової області, порушень функції травлення, впливу на психоемоційну сферу, зниження резистентності організму до дії різних мікробних і вірусних інфекцій та ін. [1, 2].

Згідно з даними наукової літератури травми та шкідливі фактори на різних етапах виготовлення і користування ортопедичними конструкціями також відносяться до найбільш частих причин розвитку запальних реакцій, які також можуть проявлятися у вигляді гінгівітів, пародонтитів, стоматитів, пролежнів і хронічної травми [3].

Результатами численних і багаторічних досліджень вітчизняних і зарубіжних авторів доведено, що провідним етіологічним фактором у розвитку вищезазначених стоматологічних патологій є мікробний наліт – асоціації мікроорганізмів, що індукують запалення [2-5]. Виділяють нормальну мікрофлору порожнини рота і умовно-патогенну (опортуністичну). Однак такий підрозділ провести складно, бо будь-який, навіть непатогенний мікроорганізм при зниженому імунітеті може набувати патогенних властивостей. А слаболужна реакція середовища, вологість, температура та анатомічні особливості зубощелепної системи, де на тривалий час можливе затримання залишків їжі, сприяють розвитку різних патогенних мікроорганізмів [1].

Тому основна мета лікування стоматологічних захворювань полягає в необхідності зменшення кількості мікроорганізмів і продуктів їх життєдіяльності та контроль їх утворення, що є можливим при місцевому застосуванні антисептиків [1, 2].

У сучасній стоматологічній практиці традиційно застосовується аплікаційний метод лікування, що полягає в нанесенні лікарських засобів на поверхню ясен або слизової оболонки порожнини рота. Недоліками багатьох лікарських форм, що застосовуються у стоматології, є нерівномірність контакту та короткочасність взаємодії активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) з тканинами ротової порожнини, швидке зниження їх концентрації через розрідження слиною і вимивання в нижче розташовані відділи ШКТ. У зв'язку з цим актуальним є розробка перспективних лікарських форм для стоматології у вигляді в'язких структурованих систем – гелів, що володіють пролонгованим ефектом [2, 6].

Метою даних досліджень є вибір АФІ та обґрунтування їх концентрації шляхом проведення мікробіологічного скринінгу зразків стоматологічного гелю, що розробляється.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Базуючись на даних літератури та раніше проведених дослідженнях, як АФІ, що мають антимікробну дію, були обрані наступні об'єкти: настойка «Фітодент» (ПАТ «ХФЗ «Червона зірка», Україна) та холіну саліцилат 80 % (BASF Pharma, Швейцарія). Як місцевий анестетик – лідокаїну гідрохлорид (Societa Italiana Medicinali Scandicci, Італія), геелеутворювач – карбопол Polacril 40P (Amedeo Brasca & C. Srl, Італія), нейтралізатор – триетаноламін (Бельгія).

Антимікробну активність дослідних зразків вивчали *in vitro* методом дифузії в агар (метод «колодязів») [7, 8]. Цей метод ґрунтується на здатності активніючих речовин дифундувати в агарове середовище, яке попередньо інокульовано культурами мікроорганізмів. Результати досліджень дозволяють характеризувати як антимікробну активність препарату, так і вивільнення антимікробних речовин з основи, оскільки зони затримки росту мікроорганізмів утворюються внаслідок дифузії цих речовин в щільне поживне середовище.

Приготовані зразки зберігали в умовах холодильника (5 ± 3 °C). Антимікробну активність визначали відразу після приготування зразків. Усі дослідження виконували в асептичних умовах з використанням ламінарного боксу (кабінет біологічної безпеки AC2-4E1 «Esco», Індонезія).

В якості тест-культур використовували чисті культури: грампозитивні мікроорганізми *Staphylococcus aureus* ATCC 25293, спорову культуру *Bacillus subtilis* ATCC 6633, грамнегативні культури *Escherichia coli* ATCC 25922, *Proteus vulgaris* ATCC 4636, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031. Антифунгальну дію з'ясували відносно дріжджоподібного гриба роду *Candida* – *Candida albicans* ATCC 885-653 [7, 8]. При проведенні дослідів використовували однодобові суспензії бактеріальних мікроорганізмів у фізіологічному розчині та дводобову культуру дріжджоподібного гриба. Мікробне навантаження становило 10^7 мікробних клітин в 1 мл поживного середовища.

До чашок Петрі, встановлених на горизонтальній поверхні, вносили по 10 мл розплавленого «голдного» неінокульованого мікроорганізми агаризованого середовища. Після застигання нижнього шару агару на його поверхні на рівній відстані один від одного та від краю чашки розміщали 3-5 стерильних сталевих тонкостінних циліндрів (діаметр – $8,0 \pm 0,1$ мм, висота – $10,0 \pm 0,1$ мм). Навколо циліндрів заливали верхній шар інокульованого поживного середовища, що складався з 14-15 мл розплавленого та охолодженого до 40-45 °C поживного агару, змішаного з посівною дозою культури тест-мікроорганізму. При ро-

боті з бактеріальними культурами для другого шару використовували м'ясо-пептонний агар (МПА), при роботі з дріжджоподібним грибом – агар Сабуро. Після охолодження верхнього шару циліндри виймали стерильним пінцетом і в отримані лунки вносили досліджувані зразки до повного їх заповнення. Чашки Петрі витримували впродовж 30-40 хвилин при кімнатній температурі та поміщали в термостат – бактеріальні культури при температурі $32,5 \pm 2,5$ °C на 18-24 год, культуру дріжджоподібного гриба – при $22,5 \pm 2,5$ °C на 48 год.

Облік результатів проводили шляхом вимірювання зони пригнічення росту мікроорганізмів, включаючи діаметр лунок. Вимірювання проводили з точністю до 1 мм, при цьому орієнтувались на повну відсутність видимого росту.

Діаметр зони затримки росту мікроорганізмів характеризував антимікробну активність експериментальних зразків:

- відсутність зон затримки росту мікроорганізмів навколо лунки, а також зону затримки діаметром до 10 мм оцінювали як нечутливість мікроорганізмів до внесеного в лунку зразка;
- зони затримки росту діаметром 11-15 мм оцінювали як слабку чутливість культури до концентрації діючої антимікробної речовини, що досліджувалась;
- зони затримки росту діаметром 16-25 мм – як показник чутливості штаму мікроорганізму до досліджуваного зразка;
- зони затримки росту, діаметр яких перевищував 25 мм, свідчить про високу чутливість мікроорганізмів до досліджуваного зразка [7, 8].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Згідно з даними наукової літератури холіну саліцилат – нестероїдний протизапальний засіб, похідне саліцилової кислоти, що чинить аналгезуючу, протизапальну та слабку бактерицидну дію. При нанесенні на слизові оболонки швидко всмоктується [2]. Тому було вирішено дослідити його антимікробну активність у складі гелю, що розробляється. Холіну саліцилат входить до складу наступних стоматологічних препаратів, наявних на фармацевтичному ринку України: спрей «Гівалекс» (Великобританія), «Хепілор» (Україна), «Грипоцитрон Лор» (Україна), розчин «Ангілекс-Н» (Україна) у концентрації 0,5 %, гелі «Холісал» (Польща, Канада), «Холіцет» (Індія), «Мундізал» (Німеччина) у концентрації 8,7 %. Також відомий 10 % сироп «Сахол» (Польща), 6 % сироп «Атілен» (Чехія) та 20 % вушні краплі Отіnum (Польща/Німеччина), Бротіnum (Росія) і Холікапс (Росія) [9]. Тому для дослідження антимікробної активності холіну саліцилат брали у концентраціях 4,0 %, 6,0 %, 8,0 % і 10,0 %.

Завдяки натуральному складу, м'якій дії, нетоксичності, відсутності побічних явищ і алергічних реакцій можливе застосування у дітей і жінок у період

вагітності та лактації, найбільш часто – в комплексному лікуванні захворювань пародонту і слизової оболонки порожнини рота фітопрепаратів. Біологічно активні речовини, що містяться в них, обумовлюють виражений лікувальний і профілактичний ефект, стимулюють процеси регенерації, сприяють посиленню імунної реактивності організму в цілому. Лікарські препарати рослинного походження особливо ефективні при хронічній формі, оскільки фітотерапію і фітопрофілактику можна проводити тривалий час, не побоюючись побічних явищ, що особливо важливо в стоматології [10, 11]. Настойка «Фітодент» (ПАТ «ХФЗ «Червона зірка»», Україна) містить у своєму складі кореневища лепехи, квітки нагідок, ромашки і софори японської, листя кропиви, траву чистотілу, плоди шипшини та має антисептичну, фунгіцидну, протизапальну, антихолінергетичну, репаративно-трофічну і гемостатичну активність. Препарат призначений для місцевої терапії при захворюваннях слизової оболонки порожнини рота, а також у комплексному лікуванні захворювань пародонту [10].

Але постійне використання спиртових розчинів призводить до витончення і сухості слизової оболонки порожнини рота, що в кінцевому рахунку навпаки збільшує запальний процес у яснах [1]. Враховуючи це, нами було вирішено ввести даний препарат у гелеву форму в концентраціях 15,0 % і 30,0 % з метою усунення наведених недоліків та надання необхідних властивостей лікарському засобу, що розробляється.

Як відомо, стоматологічні захворювання найчастіше супроводжуються больовими відчуттями, тому зазвичай симптоматичне лікування даних патологій включає знеболюючі засоби [1]. Як місцевий анестетик нами був обраний лідокаїну гідрохлорид у концентрації 2,0 %, що відповідає наявним на вітчизняному фармацевтичному ринку стоматологічним гелям «Камістад» (Німеччина-Росія) та «Камідент-Здоров'я» (Україна) [9].

У табл. 1 наведені склади модельних зразків стоматологічних гелів, що досліджуються.

З метою вивчення антимікробної дії зразків гелів з препаратом «Фітодент» та холіну саліцилатом були обрані штами мікроорганізмів, які населяють порожнину рота в різні періоди життя людини: *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans* [12, 13].

Наприклад, кишкова паличка та інші бактерії кишкової групи (різні варіанти ентеробактерій, протеї, клебсієли, морганели, гафнії, серації, цитробактери та ін.), а також стафілокок золотистий, стрептокок піогенний, синьогнійна паличка, оселившись у різних органах і системах людського організму, викликають різні хвороби. Так, оселившись на слизовій порожнині рота, вони викликають стоматит, в яснах – парадонтит. Грамнегативна *Klebsiella pneumoniae* відноситься до умовно-патогенних мікроорганізмів, входить до

Таблиця 1

МОДЕЛЬНІ ЗРАЗКИ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ГЕЛІВ

Компоненти	Зразок гелю, №										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Настойка «Фітодент», %	–	15,0	30,0	–	–	–	–	15,0	15,0	15,0	15,0
Холіну саліцилат, %	–	–	–	4,0	6,0	8,0	10,0	4,0	6,0	8,0	10,0
Лідокаїну гідрохлорид, %	–	–	–	–	–	–	–	2,0	2,0	2,0	2,0
Карбопол Polacril 40P,	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Триетаноламін, %	до рН 5,5-7,5	до рН 5,5-7,5	до рН 5,5-7,5	до рН 5,5-7,5	до рН 5,5-7,5	до рН 5,5-7,5	до рН 5,5-7,5	до рН 5,5-7,5	до рН 5,5-7,5	до рН 5,5-7,5	до рН 5,5-7,5

складу нормальної мікрофлори носоглотки і верхніх дихальних шляхів та може в нормі виявлятися на слизовій порожнини рота, але при зниженні імунітету бере участь у патологічних процесах порожнини рота [4, 14]. *Candida albicans* – це умовно-патогенний мікроорганізм, який часто викликає ураження слизової порожнини рота, особливо у грудних дітей, а також у літніх людей, що носять зубні протези [12-14].

У результаті проведених досліджень з вивчення антимікробних властивостей зразків по відношенню до різних культур мікроорганізмів були отримані результати, які наведені у табл. 2.

Дані, отримані експериментально та представлені в табл. 2, свідчать про те, що зразок № 1 не володіє антимікробною активністю по відношенню до використаних культур мікроорганізмів. Зразки № 2 та № 3 проявляють лише антифунгальну активність по відношенню до дріжджоподібного гриба роду *Candida*. Слід зазначити, що збільшення кількості настойки «Фітодент» у складі гелю до 30 % не призвело до зростання антимікробної активності, тому зразок № 3 був виключений нами з подальших досліджень.

Як ми бачимо, зразки № 4-11 володіють антимікробною дією і використані культури мікроорганізмів є чутливими (діаметр зони затримки росту – 16-25 мм)

і високочутливими (діаметр затримки росту культури – більше 25 мм).

Зразки № 4-7 володіють широким спектром антимікробної дії як по відношенню до бактеріальних культур так і по відношенню до дріжджоподібного гриба роду *Candida*. Крім того, підвищення концентрації холіну саліцилату від 4,0 % до 10,0 % приводить до збільшення діаметра зон затримки росту мікроорганізмів (рис. 1).

Отримані експериментальні результати антимікробної активності зразків гелів також свідчать про наявність специфічної антибактеріальної і фунгіцидної активності у зразків № 8-11, що мають комбінацію досліджуваних АФІ у їх складі (рис. 2). Слід зазначити, що комбіновані зразки (№ 8-11) є більш активними за антимікробною дією у порівнянні зі зразками № 4-7. Ця активність пов'язана з різними механізмами дії активних компонентів на мікробну клітину і виявляється у потенціюванні антимікробної дії.

Зразки № 10-11 проявили високу антимікробну активність по відношенню до всіх досліджуваних бактеріальних культур – грамнегативних тест-штамів *Escherichia coli* (30,4 ± 0,5 мм і 30,6 ± 0,5 відповідно), *Proteus vulgaris* (29,6 ± 0,5 мм і 30,2 ± 0,4 мм), грампозитивних культур *Staphylococcus aureus* (28,4 ± 0,5 мм і

Таблиця 2

РЕЗУЛЬТАТИ АНТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ ЗРАЗКІВ ГЕЛІВ (n = 5)

Зразок, №	Культури мікроорганізмів					
	<i>S. aureus</i> ATCC 25293	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>Pr. Vulgaris</i> ATCC 4636	<i>Kl. Pneumoniae</i> ATCC 10031	<i>C. albicans</i> ATCC 885-653
	Діаметри зони затримки росту мікроорганізмів, мм					
1	–	–	–	–	–	–
2	–	–	–	–	–	27,4 ± 0,5
3	–	–	–	–	–	27,6 ± 0,5
4	18,2 ± 0,4	18,6 ± 0,5	21,8 ± 0,4	18,0 ± 0,7	16,2 ± 0,4	30,2 ± 0,4
5	22,0 ± 0,7	21,2 ± 0,4	25,4 ± 0,5	20,4 ± 0,5	18,4 ± 0,5	30,4 ± 0,5
6	24,2 ± 0,8	22,0 ± 0,7	26,8 ± 0,4	26,4 ± 0,5	20,2 ± 0,4	30,8 ± 0,8
7	26,4 ± 0,5	25,6 ± 0,5	26,6 ± 0,5	26,2 ± 0,4	22,2 ± 0,4	30,6 ± 0,5
8	18,4 ± 0,5	21,8 ± 0,4	22,2 ± 0,4	19,6 ± 0,5	20,2 ± 0,4	18,2 ± 0,4
9	22,8 ± 0,4	21,6 ± 0,5	24,4 ± 0,5	20,6 ± 0,5	20,4 ± 0,5	18,4 ± 0,5
10	28,4 ± 0,5	26,2 ± 0,8	30,4 ± 0,5	29,6 ± 0,5	23,6 ± 0,9	33,0 ± 0,7
11	28,8 ± 0,4	26,4 ± 0,5	30,6 ± 0,5	30,2 ± 0,4	24,4 ± 0,5	32,8 ± 0,4

Примітка: «–» – зона затримки росту мікроорганізму відсутня.

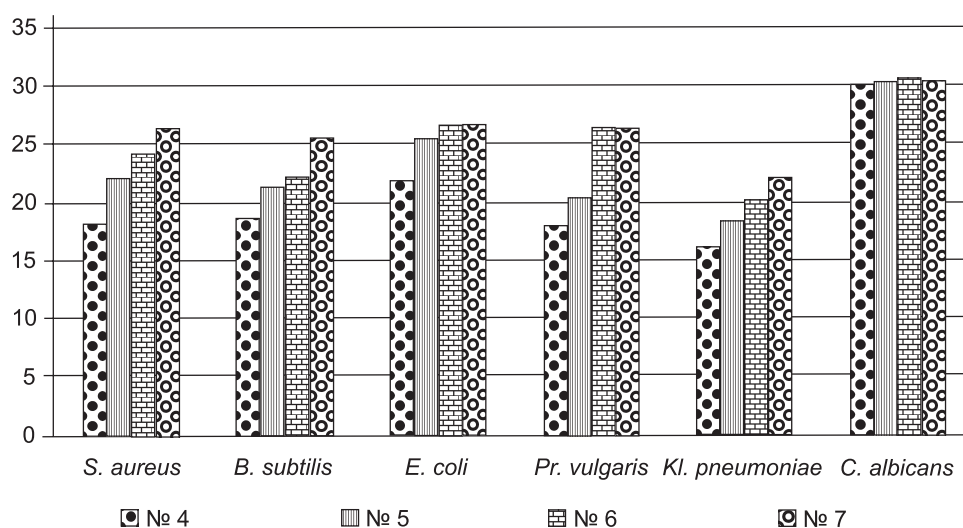


Рис. 1. Антимікробна активність зразків гелів № 4-7

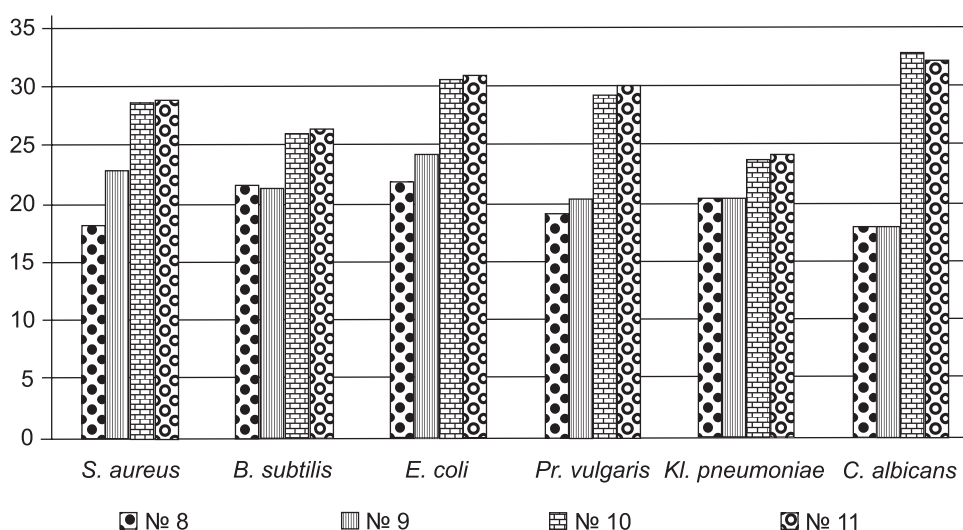


Рис. 2. Антимікробна активність зразків гелів № 8-11

28,8 ± 0,4 мм) та *Bacillus subtilis* (26,2 ± 0,8 мм і 26,4 ± 0,5 мм), діаметр зон затримки росту усіх тест-культур перевищує 25 мм. Грамнегативна культура *Klebsiella pneumoniae* (23,6 ± 0,9 мм і 24,4 ± 0,5 мм) також є чутливою до дії зразків № 10-11, діаметр зон затримки росту тест-культури не перевищує 25 мм. Чутливість дріжджоподібного гриба роду *Candida* – *Candida albicans* є високою до досліджуваних зразків і складає 33,0 ± 0,7 мм та 32,8 ± 0,4 мм відповідно. Але враховуючи той факт, що збільшення вмісту холіну саліцилату у зразка № 11 істотно не впливає на підвищення антимікробної активності у порівнянні зі зразком № 10, нами запропоновані наступні концентрації АФІ у гелі, що розробляється: настойка «Фітодент» – 15,0 %, холіну саліцилат – 8,0 %.

ВИСНОВКИ

1. Аналіз наукової літератури встановив важливість розробки вітчизняного стоматологічного гелю для лікування інфекційно-запальних захворювань

ротової порожнини та слизової оболонки.

2. Одним з найважливіших питань при профілактиці та лікуванні стоматологічних захворювань залишається правильний вибір антибактеріальних агентів, в якості яких нами були запропоновані настойка «Фітодент» (ПАТ «ХФЗ «Червона зірка», Україна) та холіну саліцилат 80 % (Basf Pharma, Швейцарія).
3. Отримані експериментальні результати антимікробної активності зразків гелю свідчать про наявність специфічної антибактеріальної і фунгіцидної активності зразків досліджуваних м'яких лікарських форм. Поєднання вищевведених АФІ привело до потенціювання антимікробної дії гелю.
4. За даними мікробіологічних досліджень встановлено раціональний вміст настойки «Фітодент» та холіну саліцилату – 15,0 % і 8,0 % відповідно, оскільки подальше підвищення їх концентрацій не приводить до збільшення антимікробної активності.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Биофармацевтическая и микробиологическая оценка стоматологического геля «Эстофит Дента» / В. М. Воробьева, В. А. Юрова, Е. Б. Карabasova, В. Н. Жариков // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 8–6. – С. 1416–1419.
2. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів : метод. рек. / Ю. Л. Волянський, І. С. Гриценко, В. П. Ширококов та ін. – К. : ДФЦ МОЗ України, 2004. – 38 с.
3. Вичкуткина, Е. А. Сравнительная оценка результатов микробиологического исследования композиций на основе гидрогеля регенкура / Е. А. Вичкуткина, В. М. Воробьева, Л. А. Крафт // *Фундаментальные исследования*. – 2004. – № 4. – С. 95.
4. Грудянов, А. И. Заболевания пародонта / А. И. Грудянов. – М. : МИА, 2009. – 336 с.
5. Державна фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
6. Компендиум 2015 – лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко. – М. : МОРИОН, 2015. – 2270 с.
7. Микроекология полости рта и ее роль в развитии стоматологических заболеваний : монография / В. С. Крамарь, С. В. Дмитриенко, Т. Н. Климова и др. – Волгоград : Бланк, 2010. – 250 с.
8. Можливості використання препаратів на основі лікарських рослин у практиці лікаря-стоматолога / О. В. Ганчо, Т. М. Мошель, Т. Д. Бублий, Е. В. Ніколішина // *Питання експериментальної та клінічної стоматології* : зб. наук. праць. – Вип. 12. – Х. : ХНМУ, 2016. – С. 53–58.
9. Особенности микрофлоры полости рта у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта / Г. С. Пашкова, Д. Т. Галиева, К. Е. Исаджаниян и др. // *Лечение и профилактика*. – 2013. – № 4. – С. 74–80.
10. Перламутрова, В. Ю. Применение препарата «Холисал-гель» в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта: дис. ... канд. мед. наук / В. Ю. Перламутрова. – М., 2005. – 120 с.
11. Поздеев, О. К. Медицинская микробиология / О. К. Поздеев; под ред. акад. РАМН В. И. Покровского. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 768 с.
12. Профилактика патологии слизистой оболочки рта у пациентов со съёмными зубными протезами / Л. Р. Сарап, Л. Ю. Бутакова, Ю. А. Зенкова и др. // *Клиническая стоматология*. – 2007. – № 1. – С. 40–43.
13. Семкина, О. А. Мази, гели, линименты и кремы, содержащие фитопрепараты (обзор) / О. А. Семкина // *Хим.-фармац. журн.* – 2005. – Т. 39, № 7. – С. 30–36.
14. Харенко, Е. А. Мукоадгезивные лекарственные формы (обзор) / Е. А. Харенко, Н. И. Ларионова, Н. Б. Демина // *Хим.-фармац. журн.* – 2009. – Т. 43, № 4. – С. 21–29.

REFERENCES

1. Vorobeva, V. M., Yurova, V. A., Karabasova, E. B., Zharikov, V. N. (2013). *Fundamentalnye issledovaniia*. – *Basic Research*, 8–6, 1416–1419.
2. Volianskii, Yu. L., Gritsenko, I. S., Shirobokov, V. P. et al. (2004). *Vivchennia spetsifichnoi aktivnosti protimikrobnikh likarskikh zasobiv* [Studying the specific activity of antimicrobial drugs]. Kyiv: DFTs MOZ Ukrainy, 38.
3. Vichkutkina, E. A., Vorobeva, V. M., Kraft, L. A. (2004). *Fundamentalnye issledovaniia – Basic Research*, 4, 95.
4. Grudyanov, A. I. (2009). *Zabolevaniya parodonta* [Periodontal diseases]. Moscow: MIA, 336.
5. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [State Pharmacopoeia of Ukraine] (2nd ed.). (2015). (Vols. 1–3; Vol. 1). Kharkiv: Derzhavne pidpryemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 1128.
6. Kovalenko, V. N. (Ed.). (2015). *Kompenniium 2015 – lekarstvennye preparaty* [Compendium 2015 – drugs]. Moscow: MORION, 2270.
7. Kramar, V. S., Dmitrienko, S. V., Klimova, T. N. et al. (2010). *Mikroekologiya polosti rta i ee rol v razvitii stomatologicheskikh zabolevanii* [Microecology oral cavity and its role in the development of dental diseases]. Volgograd: Blank, 250.
8. Gancho, O. V., Moshel, T. M., Bublik, T. D., Nikolishina, E. V. (2016). *Pytannia eksperimentalnoi ta klinichnoi stomatologii*: Zbirnyk naukovykh prats – Coll. Science Papers. (Vol. 12). Kharkiv : HNMU, 53–58.
9. Pashkova, G. S., Galieva, D. T., Isadzhanian, K. E. et al. (2013). *Lechenie i profilaktika – Treatment and prevention*, 4, 74–80.
10. Perlamutrova, V. Yu. (2005). *Primenenie preparata «Holisal-gel» v kompleksnom lechenii vospalitelnykh zabolevanii parodonta* [Application of the drug «Holisal-gel» in the complex treatment of inflammatory periodontal diseases]. PhD dissertation. Moscow, 120.
11. Pozdееv, O. K. (2002). *Meditsinskaia mikrobiologiya* [Medical microbiology]. Moscow: GEOTAR-MED, 768.
12. Sarap, L. R., Butakova, L. Yu., Zenkova, Yu. A. et al. (2007). *Klinicheskaia stomatologiya – Clinical dentistry*, 1, 40–43.
13. Semkina, O. A. (2005). *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal – Chemical Pharmaceutical Journal*, 39 (7), 30–36.
14. Kharenko, E. A., Lariionova, N. I., Demina, N. B. (2009). *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal – Chemical Pharmaceutical Journal*, 43 (4), 21–29.

Відомості про авторів:

Маслій Ю. С., канд. фарм. н., доцент кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: julia.masliy@gmail.com. ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-8968-0262>

Рубан О. А., д-р фарм. н., професор, завідувач кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: ruban_elen@ukr.net. ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-2456-8210>

Стрілець О. П., д-р фарм. н., професор кафедри біотехнології, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: oksanastr1970@gmail.com. ORCID – <http://orcid.org/0000-0003-0846-8663>

Information about authors:

Masliy Ju. S., c. pharm. s., assistant professor of the Industrial Technology of Drugs Department, National University of Pharmacy.

E-mail: julia.masliy@gmail.com. ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-8968-0262>

Ruban O. A., d. pharm. s. professor, head of the Industrial Technology of Drugs Department, National University of Pharmacy.

E-mail: ruban_elen@ukr.net. ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-2456-8210>

Strilets O. P., d. pharm. s. professor of the Biotechnology Department, National University of Pharmacy. E-mail: oksanastr1970@gmail.com.

ORCID – <http://orcid.org/0000-0003-0846-8663>

Сведения об авторах:

Маслий Ю. С., канд. фарм. н., доцент кафедры заводской технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: julia.masliy@gmail.com. ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-8968-0262>

Рубан Е. А., д-р фарм. н., профессор, заведующая кафедрой заводской технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: ruban_elen@ukr.net. ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-2456-8210>

Стрилец О. П., д-р фарм. н., профессор кафедры биотехнологии, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: oksanastr1970@gmail.com. ORCID – <http://orcid.org/0000-0003-0846-8663>

Рекомендовано д. фарм. н., професором Л. С. Стрельниковим

Надійшла до редакції 17.01.2017 р.