

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА  
«ІНСТИТУТ СТОМАТОЛОГІЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

**ГОНЧАРУК Сергій Володимирович**

УДК 616-08-039-71:616-003.725:616.311

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛІНІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ  
ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАСОБІВ  
З КОРЕНІВ ЦИКОРІЮ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ  
СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА**

14.01.22 – стоматологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Одеса – 2008

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Державній установі «Інститут стоматології Академії медичних наук України», м. Одеса.

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук, професор **Скиба Василь Якович**,  
Державна установа «Інститут стоматології АМН України»,  
м. Одеса, завідувач відділом терапевтичної стоматології

**Офіційні опоненти:**

- доктор медичних наук, професор **Куцевляк Валентина Федорівна**,  
Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, завідувач  
кафедри стоматології, терапевтичної та дитячої стоматології
- доктор медичних наук, професор **Дичко Євген Никифорович**,  
Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України, професор кафедри  
дитячої стоматології

Захист відбудеться «16» березня 2009 р. о 13.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 41.563.01 в Державній установі «Інститут стоматології АМН України» за адресою: 65026, м. Одеса, вул. Рішельєвська, 11.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Інститут стоматології АМН України» (65026, м. Одеса, вул. Рішельєвська, 11).

Автореферат розісланий «14» лютого 2009 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради

Ю.Г. Чумакова

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Захворювання слизової оболонки порожнини рота займають одне з провідних місць, що пов'язане з великою кількістю етіологічних чинників, які їх викликають, а також відсутністю чітких уявлень про патогенез цих захворювань (А.И. Рыбаков, 1965; В.Е. Складар, 1983; Г.В. Банченко, 1993; В.Я. Скиба, 1996; М.Ф. Данилевський, 1998).

Безумовно, пануюча в медицині, у тому числі і в стоматології, мікробна концепція етіології захворювань слизової оболонки порожнини рота, направляє зусилля лікарів на пошуки специфічних мікробних збудників стоматитів, серед яких фігурують віруси, бактерії, гриби (Л.В. Львова, 2001; В.В. Хазанова, 1996; И.М. Рабинович, 2002; Е.Г. Зеленова та співав., 2004; Е.А. Левончук, 2005). Для лікування стоматитів запропоновано потужні антимікробні засоби, проте ефективність їх лікування залишає бажати кращого (Н.О. Савичук та співав., 1997; В.І. Шматко та співав., 1998; А.А. Авраменко, 2002; П.І. Ткаченко, 2002; В.Н. Царев, 2006).

Криза антимікробної профілактики і терапії запально-деструктивних захворювань слизової оболонки порожнини рота, як і інших стоматологічних захворювань, обумовлені тією обставиною, що надмірне захоплення антисептичними засобами при лікуванні призводить до порушень стабільності фізіологічної мікробної системи макроорганізму, яка визначає найбільшою мірою захист від інвазії патогенних мікробів (А.П. Левицький, 2005; К. Скалли, А.А. Каусон, 2005).

Регуляція фізіологічної мікробної системи порожнини рота здійснюється багатьма адаптаційно-трофічними системами, серед яких важлива роль відводиться слинним залозам та ротовій рідині, клітинному циклу епітеліоцитів слизової оболонки порожнини рота, специфічним та неспецифічним антимікробним факторам.

Одним з найбільш багатих джерел біологічно активних речовин, у тому числі тих, що впливають на мікробіоценоз порожнини рота, є цикорій (И.М. Рабинович и соавт., 2001; Л.Ф.Сидельникова и соавт., 2004). Головною речовиною коренів цикорію, що становить майже 60 % всіх його речовин, є поліфруктозид інουλін, що відноситься до класу пребіотиків. Також до складу цикорію входять фруктоолігосахариди, біофлаваноїди, органічні кислоти, серед яких особливий інтерес представляє хлорогенова кислота (Р.В. Ушаков, 1998; В.Л. Біков, 1997; Л.Ю. Орехова, 2003; Л. Павленко, 2004). В той же час корені цикорію позбавлені токсичних речовин, якими є алкалоїди і сапоніни (Н.О. Полевая, 2005, В.В. Овчинникова, 2005).

З давніх пір коріння цикорію широко застосовуються в народній медицині при лікуванні захворювань шлунково-кишкового тракту, печінки і жовчовивідних шляхів, при різних запальних процесах. В останні роки експериментальні та клінічні дослідження визначили перспективу застосування коренів цикорію в якості лікувально-профілактичних засобів при цукровому діабеті, гепатитах і серцево-судинній патології.

Проте практично відсутня інформація про застосування препаратів із коріння цикорію в стоматології.

**Зв'язок з науковими програмами, темами, планами.** Дисертація виконана відповідно до планів 2 науково-дослідних робіт ДУ «Інститут стоматології АМН України», м. Одеса:

- "Дослідити регуляцію мікробіоценозу порожнини рота за допомогою про-, пре- і синбіотиків в нормі і при стоматологічній патології" (шифр АМН 052.04; № ДР 0104U000864).

- "Розробити принципи і засоби промікробної терапії і профілактики основних стоматологічних захворювань" (шифр АМН 059.05; № ДР 0105U000918).

Здобувач був виконавцем окремих фрагментів теми.

**Мета і завдання дослідження.** *Мета дослідження* - підвищення ефективності лікування захворювань слизової оболонки порожнини рота шляхом застосування препаратів з коренів цикорію, що впливають на основні ланки їх патогенезу та на мікробіоценоз порожнини рота.

Для досягнення поставленої мети були визначені наступні *завдання* :

1. Розробити рецептуру лікувально-профілактичних засобів з коренів цикорію для лікування захворювань слизової оболонки порожнини рота.

2. Вивчити лікувально-профілактичну дію засобів з коренів цикорію при експериментальному стоматиті.

3. Дослідити в експерименті антистресову та противиразкову дію засобів з кореня цикорію.

4. Провести клініко-лабораторне дослідження ефективності розроблених засобів з кореня цикорію при захворюваннях слизової оболонки порожнини рота.

**Об'єкт дослідження** – експериментальні тварини, тканини порожнини рота і сироватка крові експериментальних тварин; ротова рідина хворих із захворюваннями слизової оболонки порожнини рота.

**Предмет дослідження** – розробка рецептури, обґрунтування та оцінка ефективності застосування засобів з коренів цикорію у щурів з

експериментальним стоматитом та у хворих із захворюваннями слизової оболонки порожнини рота

**Методи дослідження:** Експериментальні на білих щурах (моделювання стоматиту, гематологічні, біохімічні, морфометричні методи) – для доклінічного вивчення лікувально-профілактичної дії засобів з коренів цикорію; клінічні – для оцінки стану СОПР хворих; функціональні – для визначення швидкості стимульованого та нестимульованого слиновиділення; біохімічні – для оцінки стану системи ПОЛ-АОС, протеолітичної активності в ротовій рідині хворих із захворюваннями СОПР, а також для підрахунку ступеня дисбіозу порожнини рота; статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше теоретично обґрунтовано, підтверджено в експерименті та клініці доцільність застосування лікувально-профілактичних засобів, що містять біологічно активні речовини з коренів цикорію, для профілактики й лікування захворювань слизової оболонки порожнини рота, що впливають на основні ланки їх патогенезу.

Розроблено рецептуру лікувально-профілактичного зубного еліксиру «Цикорій», що містить біологічно активні речовини з коренів цикорію, для корекції стану слизової оболонки порожнини рота у хворих із стоматитами.

Обґрунтовано рецептуру та розроблено й опрацьовано новий таблетований засіб «КальЦикор», який містить комплекс біологічно активних речовин коренів цикорію та цитрат кальцію, що чинить пребіотичну, антистресову та противиразкову дію (патент України на корисну модель № 27601 від 12.11.2007 р.)

Обґрунтовано та опрацьовано в експерименті та клініці у хворих новий спосіб лікування хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту із застосуванням зубного еліксиру «Цикорій» (висновок про видачу деклараційного патенту на заявку № u200812763 від 31.10.2008 р.) та кандидозного стоматиту з застосуванням розробленого засобу «КальЦикор» (висновок про видачу деклараційного патенту на заявку № u200812764 від 31.10.2008 р.)

Експериментальними дослідженнями доведена здатність розроблених засобів із вмістом біологічно-активних речовин з коренів цикорію нормалізувати стан прооксидантних і антиоксидантних систем, показників резистентності організму при моделюванні стоматиту.

В клініці доведена здатність засобів з коренів цикорію підвищувати нестимульовану та стимульовану саливацію, знижувати активність уреаз, збільшувати активність лізоциму та нормалізувати мікробіоценоз порожнини рота.

Для загальних клінічних обстежень і для скринінгу препаратів про- і пребіотиків запропоновано новий ферментативний експрес-метод визначення дисбіозу порожнини рота.

**Практичне значення одержаних результатів.** Для практичного використання запропоновано зубний еліксир «Цикорій» й таблетований засіб «КальЦикор», що містять біологічно активні речовини з коренів цикорію з метою профілактики та лікування захворювань слизової оболонки порожнини рота. Експериментально і клінічно доведено ефективність корекції цими препаратами метаболічних порушень, що відбуваються в слизовій оболонці порожнини рота та великих слинних залозах у хворих з хронічним афтозним рецидивуючим та кандидозним стоматитом.

Розроблені засоби впроваджені в роботу відділу терапевтичної стоматології ДУ «Інститут стоматології АМН України», Одеської обласної поліклініки, стоматологічних поліклініках м. Одеси.

Результати наукових досліджень використовуються в учбовому процесі Одеського державного медичного університету, на курсах інформації і стажування в ДУ «Інститут стоматології АМН України».

**Особистий внесок здобувача.** Автором особисто зроблено патентно-інформаційний пошук, аналіз наукової літератури з обраної теми, проведені усі експериментальні й клінічні дослідження, узагальнені та проаналізовані отримані результати, проведена їх статистична обробка. Спільно з науковим керівником визначені мета й завдання дослідження, сформульовані основні висновки роботи

Експериментальні та клініко-лабораторні дослідження виконані автором у відділі терапевтичної стоматології (зав. – д-р мед. наук, проф. В.Я. Скиба), в лабораторії біохімії (науковий керівник лабораторії – д-р біол. наук, проф. А.П. Левицький, зав. лаб. – канд. біол. наук, с.н.с. Макаренко О.А.), у віварії (зав. - І.В. Ходаков) Державної установи «Інститут стоматології АМН України».

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення роботи повідомлені на міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання дитячої стоматології та ортодонтії» (Одеса, 2005), Міжнародному форумі стоматологів «Современные достижения стоматологии» «Одесса-Дента 2006» (Одеса, 2006), Міжнародному науковому симпозиумі "Растительные полифенолы и неспецифическая резистентность" (Одеса, 2006), на ІХ Українському біохімічному з'їзді (Харків, 2006), на Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні методи лікування та профілактики в терапевтичній стоматології. Алергологія в стоматології» (Полтава, 2007), на науково-практичній конференції с міжнародною участю "Досягнення та

перспективи розвитку сучасної стоматології" з нагоди 80-річчя з дня заснування Інституту стоматології АМН України (Одеса, 2008), на III (X) з'їзді Асоціації стоматологів України «Інноваційні технології – в стоматологічну практику» (Полтава, 2008).

**Публікації.** Основні наукові й прикладні результати дисертаційної роботи опубліковані у вигляді 14 робіт, з них 6 наукових праць в журналах, ліцензованих ВАК України, 2 тез, 1 методичні рекомендації, 1 нововведення, 4 деклараційних патенти.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація викладена на \_\_\_ стор. та складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів досліджень, .. розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій і списку використаних джерел. Робота ілюстрована .. таблицями і .. малюнками. Список використаних літературних джерел містить 228 джерел, у тому числі .. іноземних авторів.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали і методи дослідження.** Вирішення поставлених завдань здійснювали за допомогою експериментальних, клінічних і лабораторних методів дослідження.

*Експериментальні дослідження* виконані з метою вивчення токсикологічних характеристик і специфічної ефективності зубного еліксиру «Цикорій» й таблетованого засобу «КальЦикор» згідно вимог ДержСанПіН (1999) і Державного фармакологічного центру МОЗ України (1996). Експерименти проводили на білих щурах місячного віку, які отримували повноцінний раціон віварію.

Специфічну дію зубного еліксиру «Цикорій» вивчали на «перекисній» моделі стоматиту (Левицький А.П. та співав., 2005). Стоматит отримували шляхом додавання до раціону віварію 5 % від маси раціону переокисленого соняшникового масла, що має прооксидантні властивості.

Антистресову дію таблетованого засобу «КальЦикор» вивчали на моделі іммобілізаційного стресу (**ссилка**).

По закінченню експерименту щурів під тіопенталовим наркозом піддавали евтаназії, проводили забір крові, виділяли зубо-щелепні блоки, одержували біоптати слизової оболонки порожнини рота для подальших біохімічних та морфометричних досліджень.

Оцінку карієсу зубів проводили відповідно до методичних вказівок (Терешина Т.П. та співав., 2003).

Ступінь атрофії альвеолярного відростка щелеп експериментальних тварин оцінювали за методом А.В. Ніколаєвої (1967).

З тканин слизової оболонки порожнини рота щурів готували гомогенати шляхом розтирання навішуваних заморожених тканин з товченим склом і суспендування в 0,85%-ном розчині NaCl. Після центрифугування при 2500 об/хв. протягом 15 хвилин при  $t = +4^{\circ} \text{C}$  для дослідження активності ферментів відбирали надосадову рідину.

У біоптатах слизової оболонки щоки, язика та сироватці крові визначали вміст малонового діальдегіду (МДА) (Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г., 1977); загальну протеолітичну активність (Барабаш Р.Д., Левицкий А.П., 1973); активність кислої фосфатази (Bessey O.A., Lowry O.N., 1946 в модифікації Левицького А.П. із співав., 1973). У сироватці крові тварин визначали вміст загального білку (Lowry O.H. et al., 1957); інгібітору трипсину (\_\_\_\_); активність лужної фосфатази (Bessey O.A., Lowry O.N., 1946 в модифікації Левицького А.П. із співав., 1973); еластази (Visser L., Blaut E.R., 1972); каталази (Каролюк М.А., Иванова Л.И., 1988); активність аспартаттрансамінази та аланінтрансамінази (АСТ й АЛТ) за методом S. Reitman, S.A. Frankel (1957).

На підставі результатів біохімічних досліджень підраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ) (Левицький А.П. та співав., 2006).

У клінічних дослідженнях взяли участь 72 особи, з них 52 хворих із захворюваннями слизової оболонки порожнини рота (хронічний рецидивуючий афтозний та кандидозний стоматит), які знаходилися на диспансерному обліку й амбулаторному лікуванні у відділі терапевтичної стоматології ДУ «Інститут стоматології АМН України», та 20 практично здорових людей, які склали контрольну групу. Термін захворювання складав 3-10 років.

У всіх пацієнтів проводили збір анамнезу, оцінку загального стану порожнини рота та виявлення патологічних змін слизової оболонки порожнини рота. При візуальному огляді визначали колір слизової оболонки, її зволоженість, наявність нальоту та елементів ураження, набряклість, складчастість, якість догляду за порожниною рота.

Після клінічного обстеження проводили збір стимульованої та нестимульованої слини для визначення швидкості саливації (мл/хв.) та подальших біохімічних досліджень.

Біохімічні дослідження ротової рідини пацієнтів включали визначення вмісту малонового діальдегіду за методом Стальної І.Д., Гарішвілі Т.Г. (1977); активності каталази за методом Каролюк М.А. із співав. (1988), вмісту загального білку (Lowry O.H. et al., 1957), загальної протеолітичної активності



за казеїнолітичним методом Кунітца в модифікації Барабаша Р.Д., Левицького А.П. (1973);

Активність лізоциму визначали спектрофотометричним методом (Gogin et al., 1971) в модифікації А.П. Левицького по швидкості просвітлення суспензії *M. Lysodeikticus*.

Активність уреазы визначали за гідролізом карбаміду шляхом вимірювання концентрації аміаку реактивом Несслера ([ссилка](#)).

Ступінь дисбіозу (дисбактеріозу) порожнини рота визначали за ферментативним методом А.П. Левицького та ін. (2007), заснованому на визначенні співвідношення активностей уреазы та лізоциму.

*Статистичні методи.* Всі отримані результати оброблялися методами математичної статистики з використанням t-критерію Стьюдента на персональному комп'ютері IBM PC у пакетах "Statgraphic-2.3" і "Statistica-5".

### **Результати досліджень та їх обговорення.**

В зв'язку з тим, що при захворюваннях слизової оболонки порожнини рота гігієна порожнини рота проводиться незадовільно, нами була розроблена рецептура зубного еліксиру «Цикорій», до складу якого включені фармакопейні засоби, що можуть сприяти корекції метаболічних порушень що відмічаються при цій патології, а саме біологічно активні речовини з коренів цикорію.

Проведені дослідження з вивчення нешкідливості розробленого нами еліксиру показали, що він не чинить жодної токсичної дії на організм тварин і може застосовуватися в клінічній практиці.

Результати дослідження стану процесів вільнорадикального окиснення ліпідів, активності кислої фосфатази та загально протеолітичної активності у слизовій оболонці щоки, язика та сироватці крові при моделюванні «перекисного» стоматиту свідчать про те, що вже через 2 тижні після відтворення патології у сироватці крові спостерігається достовірно збільшення вмісту малонового діальдегіду, кінцевого продукту перекисного окиснення ліпідів (табл. 1). Посилення процесів вільнорадикального окиснення ліпідів відбувається на тлі вірогідного зниження активності каталази сироватки крові, ферменту фізіологічного антиоксидантного захисту. Посилення процесів вільнорадикального окиснення ліпідів призводить до порушення метаболізму ліпідів, порушення проникності клітинних мембран та виникнення процесу запалення, про що свідчить збільшення загальної протеолітичної активності.

Щоденне полоскання порожнини рота щурів еліксиром «Цикорій» призводить до зниження процесів пероксидації ліпідів та підвищення антиоксидантного захисту як в тканинах слизової оболонки порожнини рота, так і в сироватці крові, про що свідчить зниження вмісту малонового

діальдегіду та підвищення активності каталази ( $p < 0,05$ ). Під дією розробленого еліксиру зменшується загальна протеолітична активність в тканинах слизової оболонки порожнини рота (табл. 1, 2).

Таблиця 1

**Вплив зубного еліксиру "Цикорій" на біохімічні показники слизової оболонки щоби щурів з "перекисним" стоматитом**

№ групи	Група	Загальний білок, г/кг	ЗПА, мккат/кг	КФ, мккат/кг	МДА, ммоль/кг
1	Контроль (інтактна)	52,4±3,0	0,35±0,04	9,51±0,91	29,3±4,2
2	"Перекисний" стоматит, 2 тижні, 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	"Перекисний" стоматит, 2 тижні, еліксир	49,0±2,2 $p > 0,2$ $p_1 > 0,05$	0,25±0,11 $p > 0,2$ $p_1 > 0,05$	14,3±1,25 $p > 0,1$ $p_1 < 0,05$	40,4±3,8 $p > 0,05$ $p_1 > 0,1$
4	"Перекисний" стоматит, 5 тижнів, вода	43,6±1,9 $p < 0,05$	0,39±0,05 $p > 0,3$	14,5±1,35 $p < 0,05$	42,2±4,7 $p < 0,05$
5	"Перекисний" стоматит, 5 тижнів, еліксир	57,5±6,0 $p > 0,3$ $p_1 < 0,05$	0,27±0,04 $p > 0,5$ $p_1 > 0,7$	11,5±0,80 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$	35,0±2,3 $p > 0,2$ $p_1 > 0,5$

Примітка:  $p$  – достовірність, розрахована відносно групи контролю;  $p_1$  – відносно групи порівняння («перекисний» стоматит + вода) відповідного терміну експерименту.

Таблиця 2

**Вплив зубного еліксиру "Цикорій" на біохімічні показники сироватки крові щурів з "перекисним" стоматитом**

№ групи	Група	МДА, ммоль/л	Каталаза, мкат/л	ЛФ, мккат/л	КФ, мккат/л
1	Контроль (інтактна)	0,96±0,12	0,56±0,02	3,18±0,23	1,23±0,10
2	"Перекисний" стоматит, 2 тижні, 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	"Перекисний" стоматит, 2 тижні, еліксир	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	"Перекисний" стоматит, 5 тижнів, 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	"Перекисний" стоматит, 5 тижнів, еліксир	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 $p > 0,7$ $p_1 > 0,1$

Примітка:  $p$  – достовірність, розрахована відносно групи контролю;  $p_1$  – відносно групи порівняння («перекисний» стоматит + вода) відповідного терміну експерименту.

Проведені експериментальні токсико-гігієнічні дослідження показали його абсолютну нешкідливість при тривалому застосуванні. При вивченні специфічної дії засобу на моделі іммобілізаційного стресу в експерименті встановлено, що при моделюванні стресу в тканинах слизової оболонки порожнини рота та сироватці крові збільшується вміст малонового діальдегіду, загальної протеолітичної активності, знижується активність антиоксидантного ферменту каталази та рівень інгібітору трипсину. Модельований нами стрес призводить до появи виразок у шлунку у 67 % випадків.

Попереднє введення «КальЦикору» експериментальним тваринам при моделюванні стресу нормалізує вміст малонового діальдегіду, підвищує активність каталази ( $p < 0,05$ ), попереджає виникнення виразок у шлунку у 87,2 %, що вказує на його антистресову дію.

Таким чином, "КальЦикор", що містить комплекс біологічно активних речовин з коренів цикорію та цитрат кальцію, чинить антистресову та противиразкову дію, нормалізує антиоксидантно-прооксидантну систему та систему протеази-інгібітори, що дало нам підставу рекомендувати "КальЦикор" для профілактики уражень слизової оболонки порожнини рота в клініці при різноманітних патологіях, обумовлених чрезмерною стресовою реакцією.

Виходячи з мети і задач дослідження було проведене клінічне обстеження 52 хворих з захворюваннями слизової оболонки порожнини рота та 20 практично здорових людей аналогічного віку без виявленої супутньої патології.

При вивченні швидкості салівації було встановлено, що при хронічному рецидивуючому афтозному стоматиті відмічається зниження як нестимульованої, так і стимульованої салівації. При полосканні порожнини рота зубним еліксіром «Цикорій» у цих хворих відмічається збільшення швидкості салівації (рис. 1).

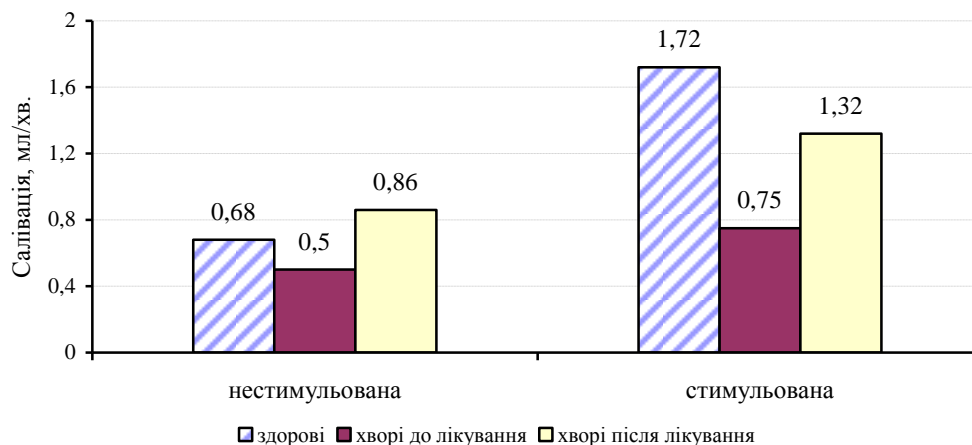


Рис. 1. Вплив зубного еліксіру "Цикорій" на швидкість салівації у хворих на хронічний афтозний рецидивуючий стоматит.

Дослідження рівня процесів перекисного окиснення ліпідів і активності ферментів антиоксидантного захисту в ротовій рідині хворих на хронічний рецидивуючий афтозний стоматит свідчать про те, що в ній відмічається майже дворазове збільшення вмісту малонового діальдегіду на тлі зниження активності ферменту антиоксидантного захисту - каталази (рис. 2). При цьому у ротовій рідині осіб, що страждають на хронічний рецидивуючий афтозний стоматит, визначається більш, ніж дворазове збільшення вмісту водорозчинного білку і збільшення активності маркерного ферменту лізосом - кислої фосфатази, що може призводити до порушення проникності клітин слизової оболонки та наявності у ній процесів запалення, про що свідчить різке підвищення загальної протеолітичної активності.

Полоскання ротової порожнини зубним еліксіром значно знижує концентрацію малонового діальдегіда, що вказує на його протизапальні властивості, які реалізуються через його антиоксидантну дію. Що стосується активності каталази, то вона мало змінюється при полосканні порожнини рота еліксіром та залишається нижче рівня показників у здорових людей. Більш чіткі позитивні зміни відмічаються в показниках, які характеризують стан антиоксидантно-прооксидантних систем порожнини рота – це антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ) (рис. 2), який достовірно збільшується, однак рівня контрольних показників не досягає.

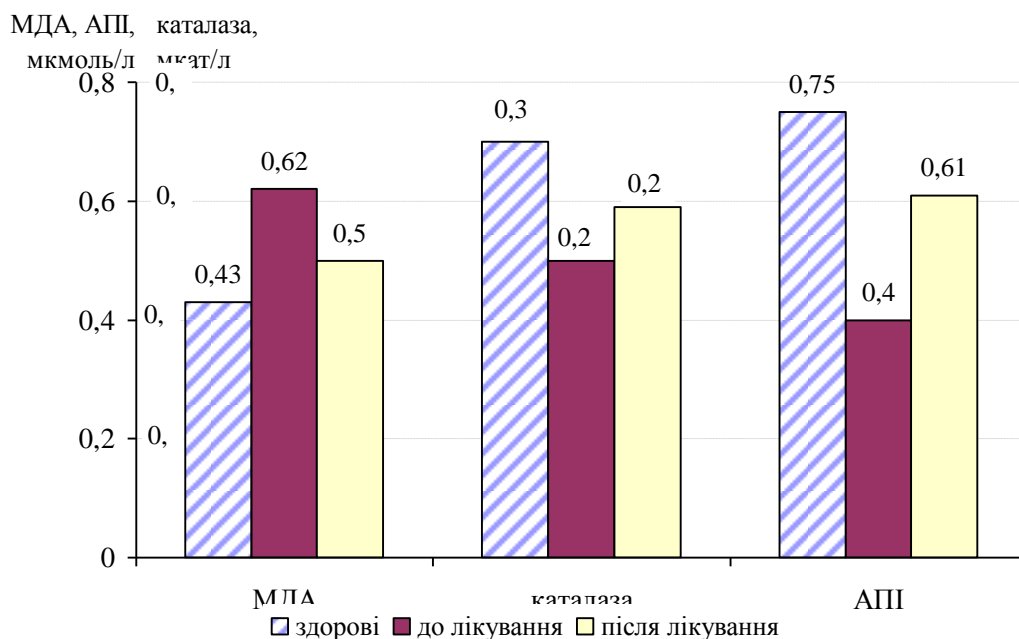


Рис. 2. Вплив зубного еліксіру "Цикорій" на концентрацію МДА і активність каталази в нестимульованій ротовій рідині хворих на хронічний рецидивуючий афтозний стоматит.

У здорових людей концентрація білку в нестимульованій ротовій рідині дорівнює 1,50 г/л, у хворих на хронічний рецидивуючий афтозний стоматит вона значно вища (2,04 г/л), і, на жаль, вона мало знижується після лікування (1,92 г/л). Збільшення кількості водорозчинного білку, яке відмічається нами в ротовій рідині хворих на хронічний рецидивуючий афтозний стоматит, може відмічатися за рахунок зниження рівня салівації, посилення десквамації клітин епітелію слизової оболонки порожнини рота, а також за рахунок ексудації білку із слизової оболонки порожнини рота.

Ще більш дивовижні результати отримано при визначенні активності уреазі ротової рідини, яка відображає рівень мікробного обсіменіння порожнини рота. Мікрофлора порожнини рота грає значну роль в формуванні неспецифічного захисту, а порушення видового складу мікрофлори в сторону збільшення патогенної мікрофлори відображає наявність імунобіологічних порушень, що погіршують перебіг захворювання.

Після проведеного нами лікування активність уреазі навіть збільшувалась, що може свідчити про ріст числа мікробів, можливо за рахунок сапрофітів, для яких екстракт цикорію, що містить пребіотики, виявився поживним середовищем.

Встановлено, що у хворих в період висипання елементів ураження на слизовій оболонці ротової порожнини вміст лізоциму в ротовій рідині знижувався в 2 рази по відношенню до даних у здорових людей (норма 51,5 мкг/мл).

Зниження рівня лізоциму в ротовій рідині може привести до надмірного росту як патогенної, так і умовно патогенної мікрофлори.

В результаті проведеного нами лікування цей показник збільшувався вдвічі, однак залишався нижче рівня показників контрольної групи.

Стимулююча дія еліксиру на активність лізоциму відіграє важливу роль в антимікробному захисті ротової порожнини, підвищенні неспецифічного місцевого імунітету при хронічному рецидивуючому афтозному стоматиті.

Як свідчать наші спостереження за хворими на хронічний рецидивуючий афтозний стоматит, вже на другий день після призначення полоскання зубним еліксіром „Цикорій” у хворих зменшувалась болісність афт при прийманні їжі, розмові, зменшувалась гіперемія та набряк слизової оболонки порожнини рота, прискорювалися процеси регенерації афт.

Аналізуючи отримані нами результати досліджень, можна зробити висновок, що хворі на хронічний рецидивуючий афтозний стоматит мають конституційний чи придбаний дефект лізосомальної системи, а, можливо, і стан імунодефіциту, що і обумовлює ризик розвитку стоматитів.

Біохімічно активні речовини з коріння цикорію, які володіють протизапальними властивостями, можуть виказати значний вплив на імунну систему організму, і ці обставини необхідно враховувати при лікуванні хворих з такою патологією, як хронічний рецидивуючий афтозний стоматит.

Нами також проведено клінічне обстеження та дослідження ротової рідини хворих на кандидозний стоматит.

Проведені нами дослідження показали, що при кандидозному стоматиті достовірно знижується швидкість нестимульованої ( $p < 0,02$ ) та стимульованої салівації ( $p < 0,001$ ).

В той же час включення в комплекс лікувально-профілактичних заходів таблетованого засобу "КальЦикор" призвело до достовірного підвищення як нестимульованого, так і стимульованого слиновиділення, при цьому нестимульована салівація після прийняття «КальЦикора» в 1,4 рази перевищувала показники нестимульованої салівації у здорових людей ( $p < 0,014$ ). Після проведеного нами лікування з включенням в базову терапію "КальЦикора" хворі не відмічали сухості в порожнині рота.

В ротовій рідині хворих на грибкові стоматити достовірно підвищується рівень всіх маркерів запалення, що вивчаються. Так, у хворих на грибкові стоматити в ротовій рідині відмічається 2-кратне збільшення загальної протеолітичної активності та вмісту малонового діальдегіду, кінцевого продукту перекисного окиснення ліпідів (табл. 3).

Таблиця 3

**Вплив «КальЦикора» на рівень маркерів запалення в нестимульованій ротовій рідині у хворих на кандидозний стоматит**

№ групи	Група		Білок, г/л	ЗПА, мкат/л	МДА, мкмоль/л
1	Контроль (здорові)		1,53 ± 0,16	2,91 ± 0,30	0,28 ± 0,03
2	Кандидозний стоматит (група порівняння)	до лікування	2,28 ± 0,17 $p < 0,05$	6,93 ± 1,12 $p < 0,002$	0,52 ± 0,05 $p < 0,001$
		після лікування	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	Кандидозний стоматит (основна група)	до лікування	2,26 ± 0,18 $p < 0,05$	7,00 ± 1,07 $p < 0,01$	0,56 ± 0,06 $p < 0,001$
		після лікування	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 $p > 0,7$ $p_1 < 0,02$ $p_2 > 0,12$

Примітка:  $p$  – показник вірогідності відмінностей з групою контролю;  $p_1$  – показник вірогідності відмінностей з групою до лікування;  $p_2$  – показник вірогідності відмінностей з групою порівняння (після лікування).

В ротовій рідині цих хворих відмічається збільшення кількості водорозчинного білку. Після проведеного базисного лікування ці показники знижуються, однак в усіх випадках  $p > 0,05$ .

При включенні в комплекс лікувальних заходів розробленого засобу «КальЦикор» відмічалось вірогідне зниження рівня маркерів запалення практично до норми. Так, у хворих основної групи в ротовій рідині кількість водорозчинного білку, вміст малонового діальдегіду та загальна протеолітична активність відповідали показникам у здорових людей.

Нами встановлено, що при кандидозному стоматиті більш ніж в 2 рази в ротовій рідині збільшується активність уреаз, яка відображає ступінь мікробного обсіменіння порожнини рота. Під впливом «КальЦикору» активність уреаз знижується в більшому ступені, ніж при застосуванні базового лікування.

Кальцій, який входить до складу «КальЦикору», підсилює пребіотичні властивості інуліну. Інулін через пробіотичну мікрофлору стимулює вироблення бактеріоцинів, котрі пригнічують ріст грибків, патогенної та умовно патогенної мікрофлори.

Навпроти, активність лізоциму в ротовій рідині, ферменту-індикатора стану неспецифічного антимікробного захисту порожнини рота, знижується більш ніж в 2 рази при стоматиті та збільшується при лікуванні, особливо при застосуванні «КальЦикора», коли активність лізоциму повністю повертається до норми.

При стоматиті спостерігається чітко виражений дисбіоз (показники ступеня дисбіозу (СД) збільшуються в 5 разів). Після базового лікування СД знижується в 2 рази, а після лікування з використанням «КальЦикора» в 4,5 рази (рис. 3).

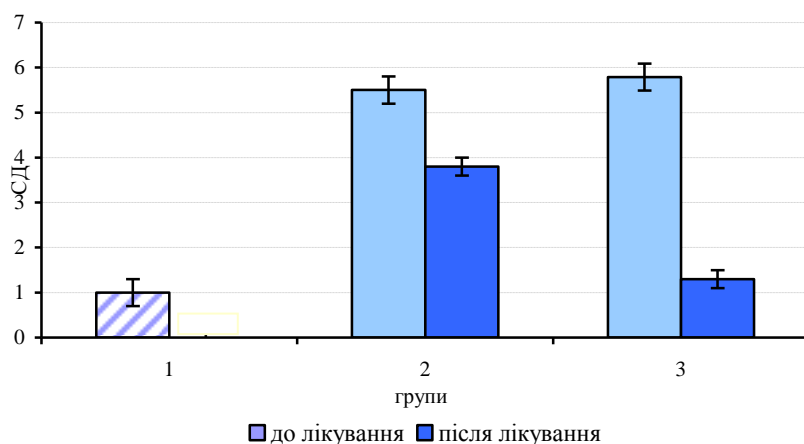


Рис. 3. Вплив засобу "КальЦикор" на ступінь дисбіоза (СД) порожнини рота у хворих на кандидозний стоматит: 1 – контроль; 2 – група порівняння; 3 – основна група.

Активність каталази, яка відображає стан антиоксидантних систем організму, знижується при кандидозному стоматиті (до  $0,29 \pm 0,036$  мкат/л,  $p < 0,05$ ), що свідчить про слабкість захисних систем порожнини рота при цьому захворюванні. При застосуванні «КальЦикора» цей показник збільшується ( $0,45 \pm 0,04$  мкат/л,  $p < 0,05$ ) практично до показників, що відмічаються в ротовій рідині здорових людей ( $0,50 \pm 0,04$  мкат/л).

Стан антиоксидантно-прооксидантних систем порожнини рота краще за все відображає індекс АПІ (рис. 4).

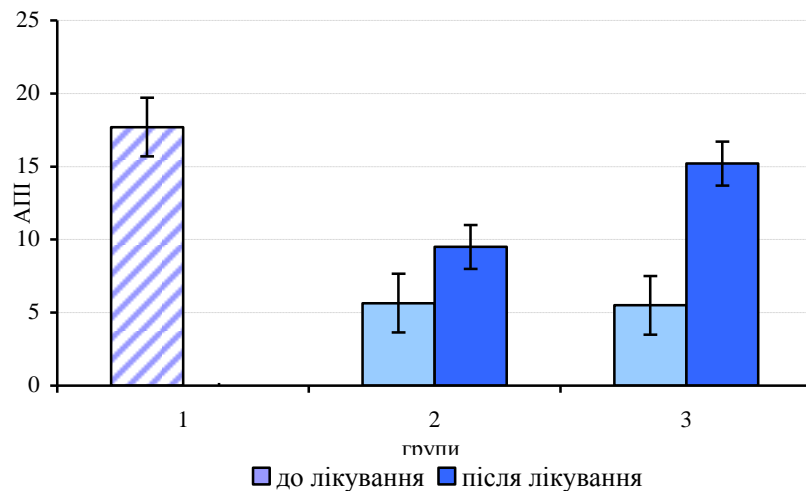


Рис. 4. Вплив "КальЦикора" на індекс АПІ в ротовій рідині хворих на кандидозний стоматит: 1 – контроль; 2 – група порівняння; 3 – основна група.

Включення в лікувально-профілактичний комплекс КальЦикора значно збільшує індекс АПІ, який знижується при кандидозному стоматиті.

Таким чином, клінічні дослідження розробленого засобу "КальЦикор" виявили його антиоксидантні, протизапальні та пробіотичні властивості. До цього слід додати і достатній клінічний ефект від застосування «КальЦикора», про що свідчить зникнення типових симптомів, які відмічалися при кандидозному стоматиті, в тому числі і зменшення сухості в порожнині рота.

## ВИСНОВКИ

В дисертації представлено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової задачі, пов'язаної з розробкою та обґрунтуванням застосування лікувально-профілактичних засобів з коренів цикорію для корекції встановлених структурно-метаболических змін при захворюваннях слизової оболонки порожнини рота.



1. Розроблено новий ферментативний метод визначення ступеня дисбіозу порожнини рота, заснований на співвідношенні відносних активностей ферментів уреазы і лізоциму, який дозволяє швидко встановлювати наявність дисбіоза та визначати його ступінь.

2. Розроблено рецептуру лікувально-профілактичного зубного еліксиру "Цикорій", що містить біологічно активні речовини з коренів цикорію, показано його терапевтичну ефективність при експериментальному стоматиті, про що свідчать результати визначення маркерів запалення в слизовій оболонці порожнини рота.

3. Розроблено рецептуру таблетованого засобу "КальЦикор", який містить біологічно активні речовини із коренів цикорію і цитрат кальцію. Встановлено його антистресові, протизапальні та остеопротекторні властивості, про що свідчить зниження більш ніж в 4 рази кількості виразок в шлунку, достовірне підвищення активності каталази і зниження вмісту малонового діальдегіда в сироватці крові ( $p = 0,02$ ) і слизовій оболонці порожнини рота.

4. Показана в клініці здібність засобів із коренів цикорію нормалізувати мікробіоценоз порожнини рота за рахунок зниження мікробного обміненія порожнини рота та збільшення активності лізоциму в ротовій рідині у хворих на хронічний рецидивуючий афтозний та кандидозний стоматит.

5. Показана здібність препаратів із коренів цикорію знижувати в ротовій рідині хворих з захворюваннями слизової оболонки порожнини рота рівень маркерів запалення (загальна протеолітична активність з  $7,0 \pm 1,0$  мккат/кг до  $3,64 \pm 0,55$  мккат/кг,  $p < 0,05$ ) та стимулювати антиоксидантні (активність каталази з  $0,25 \pm 0,036$  до  $0,45 \pm 0,04$  мккат/кг,  $p < 0,05$ ) та антипротеазні системи ротової порожнини і організму в цілому, прискорювати термін лікування.

## **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

Для профілактики і лікування захворювань слизової оболонки порожнини рота рекомендовані полоскання порожнини рота зубним еліксиром "Цикорій" в дозі 1 чайна ложка на чверть склянки води 3 рази в день після їжі.

Для профілактики і лікування захворювань слизової оболонки порожнини рота рекомендовано включати в схему комплексного лікування таблетований засіб "КальЦикор" по 1 таблетці 3 рази на день після прийняття їжі.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Гончарук С.В. Мембранопротекторные свойства зубного эликсера «Цикорій» при експериментальном стоматите / С.В. Гончарук, А.П. Левицкий, В.Я. Скиба, В.Н. Почтарь // Вісник стоматології. – 2006. – № 2. – С.12-15. *Здобувачем проведено експериментальне дослідження, зроблено аналіз отриманих результатів, написання статті.*

2. Гончарук С.В. Влияние на саливацию и состав слюны у лиц с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом комплексного лечения с включением зубного эликсера «Цикорій» / С.В. Гончарук, В.Н. Почтарь, А.Б. Македон, В.А. Дацюк, А.В. Дзяд // Вісник стоматології. – 2006. – № 1. – С. 53-55. *Участь здобувача полягає у проведенні лікування хворих, зборі клінічного матеріалу, обробці результатів та підготовці статті.*

3. Левицкий А.П. Антистрессовые свойства биологически активных веществ корней цикория / А.П. Левицкий, С.В. Гончарук, Л.Н. Россаханова, Ю.В. Цисельский // Фітотерапія. – 2008. – № 1. – С. 14-17. *Здобувач прийняв участь у проведенні досліджень та написанні статті.*

4. Деклараційний патент на корисну модель № 16048, Україна, МПК (2006), А61В5/00. Спосіб оцінки дисбактеріозу порожнини рота / А.П. Левицький, О.А. Макаренко, І.О. Селіванська, О.В. Деньга, В.М. Почтар, С.В. Гончарук. – № u200601643; Заявл. 17.02.2006; Опубл. 17.07.2006. – Бюл. № 7. *Здобувач прийняв участь у розробці методики та її апробації, підготовці матеріалів заявки.*

5. Патент на корисну модель № 27601, Україна, МПК (2006), А61К36/00. Лікувально-профілактичний засіб / А.П. Левицький, С.В. Гончарук, С.К. Ярославцев, І.О. Селіванська, О.А. Макаренко, Ю.В. Цісельський. – № u200706503; Заявл. 11.06.2007; Опубл. 12.11.2007. – Бюл. № 18. *Здобувач прийняв участь у розробці рецептури та її апробації, підготовці матеріалів заявки.*

6. Висновок про видачу деклараційного патенту на корисну модель № 16642/1 від 05.12.2008 р. Спосіб лікування хронічних рецидивних афтозних стоматитів / С.В. Гончарук, В.Я. Скиба, В.М. Почтар. – № u200812763; Заявл. 31.10.2008.

7. Висновок про видачу деклараційного патенту на корисну модель № 7/1 від 08.01.2009 р. Спосіб лікування хворих на хронічний кандидозний стоматит / С.В. Гончарук, В.Я. Скиба, А.П. Левицький. – № u200812764; Заявл. 31.10.2008.

8. Гончарук С.В. Мембранопротекторные свойства зубного эликсира «Цикорій» при експериментальном стоматиті / С.В. Гончарук, А.П. Левицкий, В.Я. Скиба, В.Н. Почтарь // Вісник стоматології. – 2006. – № 2. – С.12-15. *Здобувачем проведено експериментальне дослідження, зроблено аналіз отриманих результатів, написання статті.*

9. Скиба В.Я. Регуляція дисбактеріоза порожнини рота біофлавоноидами / В.Я. Скиба, В.Н. Почтарь, В.В. Голобородько, С.В. Гончарук, А.П. Левицький // Вісник стоматології, спеціальний випуск (Матеріали Міжнародного наукового симпозіуму «Рослинні поліфеноли та неспецифічна резистентність», Одеса, \_\_\_\_\_ 2006 р.). – 2006. – № 3. – С. 27-28. *Участь здобувача полягає у пошуку літератури, проведенні досліджень та їх аналізі, написанні статті.*

10. Левицкий А.П. Дисбактериоз полости рта и его коррекция биофлавоноидами / А.П. Левицкий, И.А. Селиванская, 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. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, написанні статті.*

11. 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. *Здобувач прийняв участь у підборі матеріалу до статті та її написанні.*

12. 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.

13. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков: метод. рекомендации / А.П. Левицкий, О.А. Макаренко, И.А. Селиванская, Л.А. Россаханова, О.В. Деньга, В.Н. Почтарь, К.В. Скидан, С.В. Гончарук. – Киев, 2007. – 22 с. *Здобувач прийняв участь у розробці методики та її апробації.*

14. Левицький А.П. Спосіб оцінки дисбактеріозу ротової порожнини: нововведення / А.П. Левицький, О.В. Деньга, О.А. Макаренко, І.О. Селіванська,

В.М. Почтар, С.В. Гончарук // Інформаційний бюлетень. Додаток до «Журналу Академії медичних наук України». – 2007. – Вип. 22. – С. 137-138. *Здобувач прийняв участь у розробці методики та її апробації, підготовці матеріалів.*

## АНОТАЦІЯ

**Гончарук С.В. Експериментально-клінічне обґрунтування застосування лікувально-профілактичних засобів з коренів цикорію при захворюваннях слизової оболонки порожнини рота.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія. – Державна установа «Інститут стоматології АМН України», Одеса, 2009.

Дисертація присвячена обґрунтуванню застосування лікувально-профілактичних засобів, що містять біологічно активні речовини з коренів цикорію, для корекції метаболічних змін, які відмічаються в слизовій оболонці та ротовій рідині при хронічному рецидивуючому афтозному та кандидозному стоматиті.

Обґрунтовано рецептури, розроблено й опрацьовано в експерименті та клініці нові лікувально-профілактичні засоби: зубний еліксир «Цикорій» і таблетований препарат «КальЦикор», який окрім БАР цикорію містить цитрат кальцію.

Встановлено, що біологічно активні речовини з коренів цикорію є інгібіторами процесів вільнорадикального окиснення ліпідів, що посилюється при захворюваннях слизової оболонки порожнини рота.

Проведені експериментальні та клінічні дослідження показали, що включення розроблених засобів в комплексне лікування хворих з захворюваннями слизової оболонки порожнини рота сприяє зниженню процесів вільнорадикального окиснення ліпідів, зростанню активності ферментів антиоксидантного захисту, прискорює швидкість слиновиділення, нормалізує мікробіоценоз порожнини рота, прискорює термін лікування, що дозволяє рекомендувати їх для використання хворими із хронічним рецидивуючим афтозним та кандидозним стоматитом.

**Ключові слова:** слизова оболонка порожнини рота, ротова рідина, стоматит, структурно-метаболічні порушення, перекисне окиснення ліпідів, зубний еліксир, «КальЦикор».

## АННОТАЦИЯ

**Гончарук С.В. Экспериментально-клиническое обоснование применения лечебно-профилактических средств из корней цикория при заболеваниях слизистой оболочки полости рта. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – стоматология. – Государственное учреждение «Институт стоматологии АМН Украины», Одесса, 2008.

Диссертация посвящена обоснованию применение лечебно-профилактических средств, содержащих биологически активные вещества из корней цикория, для коррекции метаболических нарушений, наблюдающихся в слизистой оболочке и ротовой жидкости при хроническом рецидивирующем афтозном и кандидозном стоматите.

Установлено, что биологически активные вещества из корней цикория есть ингибиторами процессов свободнорадикального окисления липидов, которое усиливается при заболеваниях слизистой оболочки полости рта.

Установлено, что при хроническом рецидивирующем афтозном и кандидозном стоматите снижается скорость слюноотделения, изменяется микробиоценоз полости рта, о чем свидетельствует 2-х кратное увеличение в ротовой жидкости активности уреазы, которая отображает степень микробного обсеменения полости рта, фермента, источником которого является микрофлора.

Обоснованы рецептуры, разработаны и апробированы в эксперименте и клинике новые лечебно-профилактические средства: зубной эликсир "Цикорий" и таблетированный препарат "КальЦикор", который кроме БАВ цикория содержит цитрат кальция, усиливающий пробиотические свойства инулина. Инулин через пробиотическую микрофлору стимулирует рост и выработку бактериоцинов, которые подавляют рост грибков, патогенной и условно патогенной микрофлоры.

Проведено обследование 72 пациентов (из которых 20 практически здоровых людей и 52 больных с заболеваниями слизистой оболочки полости рта, которым было проведено комплексное лечение).

Включение в схему комплексного лечения больных с заболеваниями слизистой оболочки полости рта разработанных средств, содержащих биологически активные вещества из корней цикория (зубной эликсир «Цикорий» и таблетированное средство «КальЦикор»), способствует снижению процессов свободнорадикального окисления липидов в тканях слизистой оболочки полости рта и ротовой жидкости, способствует увеличению

активности ферментов антиоксидантной защиты (о чем свидетельствует уменьшение содержания малонового диальдегида и увеличение активности каталазы), повышению активности лизоцима, снижению активности фермента уреазы, усилению скорости слюноотделения, нормализации микробиоценоза полости рта, уменьшению сроков лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта.

**Ключевые слова:** слизистая оболочка полости рта, ротовая жидкость, стоматит, структурно-метаболические нарушения, перекисное окисление липидов, эликсир.