

УДК 615.33.014 22.015.4:616.31

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕХНОЛОГИИ ГИДРОГЕЛЯ С НАТИВНЫМ ПРОПОЛИСОМ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

© 2013 Т.Ф. Маринина, Л.Н. Савченко, И.Я. Куль

Пятигорский медико-фармацевтический институт -
филиал Волгоградского государственного медицинского университета

Поступила в редакцию 26.09.2013

Разработан состав и технология гидрогеля с нативным прополисом. Избрана оптимальная композиция основы геля, обеспечивающая выраженную антимикробную, репаративную активность, что позволяет рекомендовать гидрогель для профилактики и лечения воспалительных заболеваний пародонта.

Ключевые слова: *прополис, стоматологический гидрогель, антимикробная, репаративная активность*

Одним из факторов экологического неблагополучия человека на фоне стресса, хронической усталости и снижения иммунитета является постоянно существующая опасность развития различных заболеваний и осложнений, которые обусловлены бактериальной, вирусной и рядом других инфекций. При остром воздействии наибольшую опасность представляют бактериальные токсины, такие как, стафилококк золотистый, патогенные штаммы кишечной палочки, энтеробактерии рода *Salmonella*. Широкое использование антибиотиков и синтетических химиотерапевтических препаратов приводит к постоянному росту антибиотикорезистентности патогенной флоры, а также к нежелательным побочным эффектам. Известно, что способность иммунной системы отвечать (или не отвечать) на конкретное антигенное воздействие находится под контролем специальных генов (Ig-генов). Вместе с тем на фенотипичное проявление той или иной степени специфического реагирования на один и тот же антиген оказывает влияние целый комплекс факторов, от чего в свою очередь, зависит течение, тяжесть и прогноз болезни, в том числе и полости рта. Наиболее частой причиной снижения реактивности организма являются экологические факторы среды обитания, которые действуют постоянно, оказывая выраженное влияние на иммунную систему и на

местный иммунитет полости рта. К таким экологическим факторам необходимо отнести прежде всего, климатические условия и сезоны года, химическое загрязнение среды, биотические и физические факторы, особенно такие, как электромагнитные волны, шумы, облучение и, наконец, стрессовые и психические травмы. Климатические условия создают известный иммунологический стереотип, и, соответственно, при переходе человека в другие климатические условия отмечается снижение реактивности организма и повышение частоты возникновения у этих людей кариеса, пародонтита и других заболеваний полости рта. Природные аллергены, содержащиеся в воде, почве, пище, попадая в желудочно-кишечный тракт, могут прямым или опосредованным путем воздействовать на уровень иммунологической реактивности организма. В условиях сложившихся биоценозов особое значение имеет содержание в организме микроэлементов (йод, железо, цинк, медь, молибден, фтор и т.д.), которые действуют через регуляторные механизмы иммуногенеза, благодаря их влиянию на синтез белка и клеточную энергетику. Всё вышеперечисленное приводит к снижению реактивности организма и более частому развитию различных заболеваний, в том числе и стоматологических[1].

В настоящее время для профилактики и лечения экологозависимых и связанных с ними различных осложнений применяют синтетические лекарственные средства, но их применение зачастую приводит к развитию целого ряда побочных эффектов. Кроме того, при росте антибиотикорезистентности среди различных патогенов возникает необходимость поиска

Маринина Тамара Филипповна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры технологии лекарств. E-mail: marininatoma@mail.ru

Савченко Людмила Николаевна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры технологии лекарств. E-mail: fleur-l2012@yandex.ru

Куль Ирина Яковлевна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической химии

эффективных антимикробных средств природного происхождения. Фитопрепараты обладают мягким физиологически безопасным действием на организм. В пользу поиска антибактериальных средств растительного происхождения для профилактики и лечения стоматологических заболеваний свидетельствует наличие широкого спектра действия фитопрепаратов, что весьма важно для создания стоматологических лекарственных форм.

Объектом исследования нами был избран прополис. В стоматологической практике используют 2-4% спиртовой экстракт прополиса для лечения мягких тканей полости рта (афт, грибковых заболеваний, язвенных и абсцидирующих процессов на деснах, для лечения повышенной чувствительности твердых тканей зубов; лечения альвеолитов, местного обезболивания во время препаровки зубов и после их экстракции; как антигеморрагическое средство после экстракции и др.) [2]. Прополис состоит из смоло-бальзамических веществ (50-55%), воска (30%), эфирномасличных компонентов (10%) и механических частиц (5-10%) [3]. Сложный комплекс полифенольных соединений включает флавоноиды, оксикоричные кислоты, фенолоскислоты, кумарины, некоторые дубильные вещества, кроме того, в состав прополиса входят различные полисахариды, ненасыщенные кислоты жирного ряда, сесквитерпеновые эфирномасличные вещества – преимущественно азуленовой природы. Прополис содержит более 50 органических компонентов и минеральных элементов, таких как калий, кальций, фосфор, натрий, магний, цинк, медь, кремний, селен и др, а также свыше 10 жизненно важных витаминов группы В, витамины А, Е, никотиновую и пантотеновую кислоты, аминокислоты. Такой химический состав и обуславливает широкий спектр действия прополиса. Импонирует и наличие противовирусной активности в отношении коронавирусов [4, 5].

Цель исследований: установление состава, разработка технологии и анализа гидрогеля с прополисом, определение антимикробной, ранозаживляющей активности.

В стоматологической практике используют ряд препаратов прополиса, которые представляют собой спиртовые извлечения или масляные: масло прополисное «Промаст», «Пропо-сол» и другие [6, 7]. Применяются для лечения поражений слизистой ротовой полости – катаральных гингивитов, афтозных и язвенных стоматитов, осложнений кариеса и др. Принимая во внимание физико-химические свойства прополиса, в частности, его растворимость,

исследования по разработке гидрогеля осуществляли с определения растворимости прополиса в различных полимерах, подбирая оптимальное количество полимера, позволяющего получить раствор прополиса и необходимую консистенцию геля. Установлено, что достаточно полно прополис растворяется в полиэтиленоксиде (ПЭО).

Далее осуществляли выбор состава гидрогеля. С этой целью были приготовлены модельные образцы геля с использованием полимеров в различных количественных и качественных сочетаниях: полиэтиленгликоль (ПЭГ) с М.м. 1500, ПЭГ с М.м. 4000; коллаген, ПЭГ с М.м. 6000, ПЭО с М.м. 400. Выбор синтетических полимеров обусловлен их основным свойством: выраженное дегидратирующее действие на ткани. В силу высокой способности к гидратации полиэтиленоксидный гель активно абсорбирует раневой экссудат; а вместе с ним и микробные токсины, продукты распада тканей, а также различные биологически активные вещества – липосомальные ферменты и другие медиаторы воспалительного процесса, «обрывая» таким образом его прогрессирующее течение. Модельные образцы гелей включали 5,0 прополиса. Из 7 модельных композиций были избраны для дальнейших исследований 4. Составы композиций: №1 – ПЭО 400 – 70,0+ПЭГ 1500-20,0+глицерин 10,0; №2 – ПЭО 400 80,0+ПЭГ 4000-15,0 + глицерин 5,0; №3 – ПЭГ 6000-15,0+ПЭО 400-70,0+глицерин-15,0; №4-ПЭО 400-75,0+ПЭГ 6000-15,0+глицерин 10,0, воды очищенной до 100,0 массы основы.

Технология геля: прополис расплавляли на водяной бане, вносили ПЭО 400, перемешивали до полного его растворения и получения однородной смеси. Осуществляли горячее фильтрование. Расплавляли ПЭГ и вносили горячий профильтрованный раствор прополиса, перемешивали до получения однородной массы. Выбор оптимальной основы геля осуществляли методом равновесного диализа через полупроницаемую мембрану. Модельной средой для диализа служил 95% спирт этиловый (с учетом растворимости полифенолов). Критерием оценки степени высвобождения прополиса был избран полифенольный комплекс. Количественное определение суммы полифенольных веществ в диализатах осуществляли спектрофотометрически при длине волны 290 нм [8]. Результаты представлены в табл. 1. Данные таблицы 1 свидетельствуют о том, что наибольший процент высвобождения полифенольных веществ обеспечивает гидрогель состава ПЭГ 6000-15,0+ПЭО-400-75,0+глицерин-10,0.

Таблица 1. Зависимость степени высвобождения суммы полифенольных веществ от используемой основы

Образцы гелей	Экспозиция, мин. / содержание полифенольных веществ, %			
	30	60	90	120
№1	14,70	23,92	34,50	37,82
№2	26,17	37,42	44,51	46,12
№3	22,19	28,16	39,75	44,35
№4	26,95	41,20	51,46	53,90

Следующим этапом исследований было определение осмотической активности геля с прополисом. В результате проведенных экспериментальных исследований установлено, что

дренажная способность гидрогеля с прополисом составляет свыше 300% через 4 часа, затем постепенно снижается.

Определение антимикробной активности стоматологического геля с нативным прополисом проводили методом диффузии в агар (способ «колодцев»). В качестве тест-культур были использованы: 1 – *Staphylococcus aureus* (209), 2 – *Staphylococcus aureus* (Макаров); 3 – *Staphylococcus aureus* (Type); 4 – *Staphylococcus epidermidis* Wood-46; 5 – *Escherichia coli* 675; 6 – *Salmonella gallinarum*; 7 – *Bacillus anthracoides* 96; 8 – *Bacillus subtilis* L₂; 9 – *Proteus vulgaris*. Полученные результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2. Антимикробная активность геля

Состав лунок	Диаметр зоны задержки роста тест-культур микроорганизмов, мм								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
гель с прополисом	12 б/ц	12 б/ц	13 б/ц	16 б/ц	11 б/ст	10 б/ст	13 б/ц	14 б/ц	14 б/ст

Результаты микробиологического исследования показали, что стоматологический гель с прополисом обладает выраженным антибактериальным действием в отношении всех используемых в эксперименте штаммов (широкий спектр антимикробного действия). Но в отношении кокковой и спорообразующей флоры гель полностью подавляет рост тест-культур и имеет бактерицидное действие (б/ц), а в отношении кишечных (*Escherichia coli* 675, *Salmonella gallinarum*) бактерий, протея наблюдается неполное просветление зон вокруг колодца – бактериостатическое действие (б/ст).

Изучение репаративной активности гидрогеля с прополисом проводили на белых крысах-самках, в осенне-зимний период на модели линейных ран. Препаратом сравнения был «Пропосол». В динамике воспаления наблюдали следующее: на 8-ой день у всех крыс, которых лечили гелем с прополисом, отмечали отторжение корочек, на их месте – сухую, розовую, нежную ткань, без следов кровотечения, полностью восстановившуюся к 16 дню наблюдений. В других группах к этому времени были единичные случаи отторжения корочек, а к 16 дню единичные случаи эпителизации. При применении «Пропосола» воспалительный эффект протекал в некоторых случаях гнойно, в серии животных, которым наносили гель с нативным прополисом – раны были чистыми. В контрольной группе у большинства крыс раны были более глубокими, с грубыми корочками, дважды насыхающими, с ярко выраженным гнойным

воспалением. Их самозаживление наблюдали на 24-й день. На фоне «Пропосола» полная эпителизация была на 18-й день. Эпителизация раны на фоне геля с прополисом наблюдалась быстрее на 2-3 дня, чем при применении стандарта – «Пропосола», и на 8 дней раньше, чем в группе нелеченных животных. Таким образом, в ходе эксперимента была установлена высокая ранозаживляющая активность геля.

Выводы: разработаны состав, технология, методика анализа стоматологического гидрогеля. Установлена высокая осмотическая активность геля, выраженное антимикробное действие и репаративная активность геля, что позволяет рекомендовать его использование в стоматологии, как с целью профилактики, так и лечения ряда воспалительных заболеваний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Боровский, Е.В. Биология полости рта / Е.В. Боровский, В.К. Леонтьев. – М.: Медкнига, Н.Новгород: НГМА, 2001. 301 с.
2. Грохольский, А.П. Нетрадиционные методы лечения в стоматологии / А.П. Грохольский, Н.А. Кодола, В.Г. Бургонский др. – Киев, «Здоров'я», 1995. 375 с.
3. ВФС 42-1084-81. Прополис. 6 с.
4. Мамонтова, Н.С. Химический состав фенольно-полисахаридного комплекса препарата прополиса / Н.С. Мамонтова, А.И. Тихонов, В.А. Соболева // Химия природных соединений. 1998. №5. С. 877-878.
5. Лавренова, Г.В. Прополис – целительные рецепты. – СПб.: Нева, 2003. 96 с.

6. Бакун, В.Л. Стандартизация лекарственного препарата «Прополис в оливковом масле 2:10» / В.Л. Бакун, В.П. Дорофеев, А.А. Коновалов и др.// Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: Материалы междунар. конф. – СПб, 2002. С. 173-175.
7. Машковский, М.Д. Лекарственные средства. 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: 2008. 1206 с.
8. Гужва, Н.Н. Содержание и состав полифенолов, кумаринов астрагала серпоплодного произрастающего в Пятигорском флористическом районе// Научные ведомости БелГУ: серия медицина и фармация. 2012. Вып. 20/2. № 22 (141). С. 27-34.

PROSPECTS OF DEVELOPMENT THE HYDROGEL TECHNOLOGY WITH NATIVE PROPOLIS FOR PROPHYLAXIS AND TREATMENT THE STOMATOLOGIC DISEASES

© 2013 T.F. Marinina, L.N. Savchenko, I.Ya. Kul

Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute -
Branch of Volgograd State Medical University

The structure and technology of a hydrogel with native propolis is developed. The optimum composition of a basis of the gel is chosen, providing the expressed antimicrobial, reparative activity that allows to recommend hydrogel for prophylaxis and treatment the inflammatory paradont diseases.

Key words: propolis, stomatologic hydrogel, antimicrobial, reparative activity

Tamara Marinina, Candidate of Pharmacy, Associate Professor at the Department of Drugs Technology. E-mail: marininatoma@mail.ru
Lyudmila Savchenko, Candidate of Pharmacy, Associate Professor at the Department of Drugs Technology. E-mail: fleur-l2012@yandex.ru
Irina Kul, Candidate of Pharmacy, Associate Professor at the Pharmaceutical Chemistry Department