

АНОТАЦІЯ

Журенко Д.С. Дослідження фармакологічної активності нового комбінованого гелю, що містить екстракти *Aloe arborescens* та *Cortex Quercus*. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 «Фармація (22 – Охорона здоров'я). – Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2020.

Дисертаційна робота присвячена теоретичному та експериментальному обґрунтуванню доцільності розробки нового гелю, що містить сухий екстракт алое та густий екстракт кори дуба для терапії деструктивно-запальних захворювань пародонту та слизової оболонки порожнини рота.

Деструктивно-запальні захворювання пародонту (стоматит, гінгівіт та пародонтит) мають надзвичайно широке розповсюдження серед населення, негативно впливають на загальний функціональний та психологічний стан людини та є недооціненою проблемою сучасної медицини. Деструктивно-запальні захворювання пародонту у багатьох випадках є непереборною проблемою медицини, та у більшості випадків позитивно корелюють із хронічними системними патологіями.

На сьогоднішній день актуальним є пошук нових лікарських засобів із полімодальною фармакологічною активністю з метою створення нового лікарського засобу, що буде чинити багатоспрямовану фармакологічну дію, не буде токсичним за умов тривалого застосування, із зручною лікарською формою, ефективний при лікуванні деструктивно-запальних захворювань порожнини рота.

У роботі розглянуто *Aloe arborescens* та *Cortex Quercus*, як перспективні компоненти для розробки нового стоматологічного засобу при лікуванні деструктивно-запальних захворювань порожнини рота (ДЗЗП).

Обґрунтовано поєднання в одній лікарській формі двох компонентів: *Aloe arborescens*, що виявляє протизапальну і знеболюючу дію, є потужним біогенним стимулятором, прискорює процеси регенерації, чинить антисептичну дію; *Cortex Quercus*, що має такі фармакологічні активності, як в'яжуча, протизапальна, антимікробна та противірусна, а також властивість вповільнювати процеси, пов'язані з клітинним «кворумом зондування» (QS).

На моделі спонтанного гемолізу еритроцитів за Jager F.C. встановлена оптимальна мембранопротекторна доза сухого екстракту алое 3 г/кг, яка зменшувала ступінь гемолізу еритроцитів у 1,8 рази ($p < 0,001$) відносно групи контрольної патології, та вірогідно на 28 % ($p < 0,05$) перевищувала антиоксидантну, та відповідно мембраностабілізуювальну дію еталонного антиоксиданта токоферолу ацетату.

Антимікробна активність густого екстракту кори дубу за впливом на розмноження еталонних тест-штамів (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* ATCC 885/653) була максимальною у дозі 5% на 100 г гелевої основи).

Вивчення фармакодинаміки нового гелю, що містить ГЕКД та СЕА включало дослідження протизапальної, ранозагоювальної та антимікробної дії. На моделі гострого карагенінового набряку лапи у щурів доведено потужну протизапальну активність нового гелю, максимум якої приходить на перші години запалення.

Дослідження репаративної дії нового гелю, що містить екстракти *Aloe arborescens* та *Cortex Quercus* проведено на моделі лінійних різаних ран. Встановлено, що новий гель збільшує міцність рубця у 1,6 рази ($p < 0,001$) відносно групи контрольної патології, та за репаративною активністю вірогідно перевищує на 23% препарат порівняння Календули мазь.

Досліджена фармакологічна активність нового гелю щодо впливу на референс-культури *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853,

Candida albicans NCTC 885-653 та специфічні патогени для порожнини рота *Escherichia faecalis* ATCC 29212 та *Staphylococcus mutans* ATCC35668. Підтверджена значна антимікробна активність нового гелю.

Встановлено оптимальний склад нового гелю, що містить екстракти *Aloe arborescens* та *Cortex Quercus*, доведена його протизапальна, репаративна та антимікробна активності.

Встановлено, що новий гель, що містить екстракт кори дуба та екстракт алое, вірогідно знижує клінічну симптоматику пародонтиту (гіперемія, набряк, ерозивно-некротичні зміни, лейкоцитоз, підвищення ШОЕ) на рівні препарату порівняння Метрогілу дента. Значною перевагою нового гелю перед препаратом порівняння Метрогіл дента є його здатність впливати на активність еластази та відновлювати дисбаланс системи ПОЛ-АОС.

Новий гель, за умов протамінового пародонтиту чинить імуномодулюючий вплив, та нормалізує вміст ЦК середнього розміру до значень фізіологічної норми на відміну від препарату порівняння Метрогіл дента.

Значною перевагою нового гелю перед препаратом порівняння Метрогіл дента є його здатність нормалізувати функціональну діяльність нервової системи, що підтверджено: на експериментальному протаміновому пародонті, набув психосоматичний характер захворювання. Потужний позитивний вплив нового гелю на соматичні показники дозволив відновити фізіологічну діяльність нервової системи.

Новий гель, що містить екстракт кори дуба та екстракт алое чинить виражену пародонтопротекторну дією та позитивно впливає на всі провідні патогенетичні ланки пародонтиту.

Нанесення нового гелю, що містить екстракт кори дуба та екстракт алое у лікувальному режимі за умов експериментального афтозного стоматиту сприяло нормалізації всіх клінічних та біохімічних показників, зменшенню

виразності деструктивно-запальних змін та більш швидкому загоєнню слизової оболонки порожнини рота.

Лікування новим гелем на тлі афтозного експериментального стоматиту перешкоджає розвитку деструктивно-запальних змін у слизовій оболонці нижньої губи та ясен у 83,3% щурів, виразкові пошкодження повністю загоєні. У яснах деструктивно-запальні зміни епітелію і власної пластинки слизової оболонки також відсутні, або мали місце незначні залишки запальної реакції субепітеліально. Лікувальний ефект нового гелю на даній експериментальній моделі не тільки не поступався такому у препарату порівняння Метрогіл дента, а навіть дещо перевищував останній.

Новий гель на основі екстракту алое та екстракту кори дуба є перспективним для подальшого дослідження та розробки нового лікарського засобу для лікування захворювань слизової оболонки порожнини рота.

Встановлено, що новий гель, що містить екстракт кори дуба та екстракт алое не чинить токсичного впливу на органи та системи дослідних тварин. Фармакологічно активні складові гелю екстракт кори дуба та екстракт алое за умов внутрішньошлункового введення відносяться до VI класу токсичності «Відносно нешкідливі речовини», для них неможливо встановити середньосмертельну дозу ЛД₅₀, тому що вона перевищує максимальну дозу для введення 15100 мг/кг. При внутрішньоочеревинному введенні досліджувані екстракти відносяться до V класу токсичності «Практично нетоксичні речовини», ЛД₅₀ екстракту кори дуба становить 2580 (1930-3220) мг/кг, ЛД₅₀ екстракту алое -2180 (1460-2900) мг/кг.

За показником вивчення гострої токсичності новий гель за умов внутрішньошлункового та наскірного нанесення відносяться до VI класу токсичності «Відносно нешкідливі речовини».

Встановлено, що новий гель, який містить екстракт кори дуба та екстракт алое за умов тривалого нанесення (1 місяць) у дозах 0,5мл та 5 мл не чинить токсичного впливу на функції життєво важливих органів та систем організму

дослідних тварин. Поряд із встановленою раніше парадонтопротекторною, антимікробною та іншими активностями відсутність токсичної дії нового гелю за умов тривалого застосування є підставою для проведення поглиблених доклінічних досліджень з метою створення нового лікарського засобу пародонтопротекторної дії.

Ключові слова: гель, захворювання пародонту, стоматит, екстракт алое вера, екстракт кори дуба, слизова оболонка ротової порожнини

Список публікацій за темою дисертації

Статті

1. Цубанова Н.А., Хохленкова Н.В., Журенко Д.С., Метью І.І. Дослідження ефективності нового гелю, що містить екстракт кори дуба та екстракт алое, за умов протамінового парадонтиту. *Український біофармацевтичний журнал*. 2016. № 2 (43). С.27-31.
2. Журенко Д.С., Стрілець О.П., Хохленкова Н.В., Метью І.І. Дослідження антимікробної активності гелю “Алоедентал” для лікування захворювань парадонта. *Ліки України плюс*. 2016. № 3 (28). С. 34-36.
3. Tsubanova N., Zhurenko D., Sakharova T. Research of the toxicological profile of the new gel, which contains an extract of the oak bark and aloe extract. *Scientific Journal «ScienceRise: Pharmaceutical Science»*. 2018. № 1 (11). С. 21-25.
4. Tsubanova N.A., Zhurenko D.S., Khokhlenkova N.V. Screening Study for Finding the Optimal Combination Gel Composition for the Treatment of Periodontal Disease, Which Contains Extracts of Aloe Vera and Oak Bark. *Asian Journal of Pharmaceutics*, 2017. № 11(2). P. 353-357. E-ISSN: 1998-409X.
5. Tsubanova N.A., Zhurenko D.S., Sakharova T.S. The study of the effect of a new gel containing the extract of oak bark and aloe extract on the mucous membrane of the oral cavity under the conditions of the experimental stomatitis. *Clinical Pharmacy*. 2018. Vol. 22. № 3. P. 4-10.

6. Tsubanova N., Zhurenko D. Pharmacological effect of a new gel, which contains oak bark extract and aloe extract under the condition of experimental stomatitis in rats. *Ukrainian biopharmaceutical journal*. 2018. №. 4 (57). P. 22-27.

Патент

1. Патент № 109792 України на корисну модель МПК А61К 36/49, А61К 36/889, А61К 129/00, А61Р 1/02; / Н.А. Цубанова, Н.В. Хохленкова, Д.С. Журенко, І.І. Метью. Фармацевтична композиція у формі стоматологічного гелю з пародонтопротекторною дією, заявник та патентовласник НФаУ. № U 2016 01693; заяв. 23.02.2016; опубл. 12.09.2016, Бюл. № 17. 5 с.

Тези

1. Журенко Д.С., Цубанова Н.А. Экстракт коры дуба как перспективный компонент в создании новых лекарственных препаратов. *Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку*: матеріали І наук.-практ. інтернет-конференції з міжнародною участю, м. Харків, 24-25 березня 2016 р. Х. : НФаУ, 2016. С. 258.

2. Журенко Д.С., Цубанова Н.А. Актуальність пошуку перспективної лікарської рослинної сировини з пародонтопротекторною дією. *Актуальні питання діагностики, лікування і профілактики неінфекційних захворювань в практиці сімейного лікаря*: матеріали IV Всеукр. наук.-практ. конференції, м. Тернопіль, 16-17 березня 2017 р. Тернопіль : ТДМУ, 2017. С. 43.

3. Zhurenko D.S., Tsubanova N.A. Study of antimicrobial activity of new gel for treatment of periodontal diseases. *Topical issues of new drugs development: Abstracts of XXIV International Scientific And Practical Conference Of Young Scientists And Student*. Kharkiv. April 20, 2017. Kh. : Publishing Office NUPh 2017. P. 385.

4. Журенко Д.С., Цубанова Н.А. Влияние нового стоматологического геля, на основе экстракта коры дуба и экстракта алое на клинические

показатели при экспериментальном протаминовом пародонтите. *Роль молодежи в развитии медицинской науки: материалы XII наук.-практ. конференции молодых ученых с международным участием, г. Душанбе, 28 апреля 2017 г.* С.299.

5. Журенко Д.С., Цубанова Н.А., Севаст'янова Т.В. Дослідження дозозалежної мембрано-стабілізувальної дії екстракту алое. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матеріали I міжнар. наук.-практ. конф., в 2-х. т., м. Харків, 30-31 березня 2017 р. Х.: НФаУ. 2017. Т. 2. С. 116.

6. Журенко Д.С. Скринінгові дослідження з пошуку оптимального складу нового гелю для лікування захворювань пародонту, що містить екстракти *aloe arborescens* та *cortex quercus*. *"BIMCO Journal"* – Збірник матеріалів Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, BIMCO. 2018. С. 421.

7. Журенко Д.С., Цубанова Н.А., Шульга Л.І. Вивчення токсичності гелю, що містить екстракт кори дуба та екстракт алое на щурах за умов тривалого введення. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів*: матеріали II Міжнар. наук.-практ. конф. 28-29 березня 2018 року. у 2-х т. Х. : НФаУ, 2018. Т. 2. С. 360.

8. Журенко Д.С., Цубанова Н.А. Перспективи розробки нового препарату для лікування пародонтиту. *Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку*: матер. II наук.-практ. інтернет-конф. з між нар. участю, м. Харків, 27 квітня 2018 р. ред. кол.: О.Ф, Пімінов та ін. Х. : НФаУ, 2018. С. 464.

9. Zhurenko D.S. Toxicological study of the new gel, which contains an extract of aloe and extract of oak bark. *Topical issues of new drug development: Abstracts of XXV International Scientific And Practical Conference Of Young Scientists And Student.* Kharkiv: NUPh, April 2018. P. 554.

10. Zhurenko D.S., Tsubanova N.A. Study of the effect of a new dental gel on the oral cavity under the conditions of the experimental stomatitis. *Lithuanian University of Health Sciences, 9th International Conference Of Pharmacy Science And Practice*. Kaunas Lithuania; 9th of November. P. 76.

11. Zhurenko D.S. Aloe as promising object for the creation of new drugs. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин: матеріали III міжнар. наук.-практ. internet-конф. X.* : Вид-во НФаУ, 2018. С. 241.

12. Журенко, Д.С., Цубанова Н.А. Аналіз фармацевтичного ринку стоматологічних препаратів на основі лікарської рослинної сировини. *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України, м. Харків, 19-20 верес. 2019 р.* : у 2 т. Харків : НФаУ, 2019. Т. 2. С. 213-214.

13. Журенко Д.С. Влияние нового геля на основе растительных экстрактов в условиях экспериментального стоматита. *Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації* : матеріали наук.-практ. internet-конф., м. Харків, 22-23 жовтня 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. С. 279-281.

Інформаційний лист

Цубанова Н.А., Журенко, Д.С. Перспективи використання нового гелю із парадонтопротекторною дією, що містить екстракти алое та кори дуба – Інформаційний лист № 187. 2017. К., 2017. 4 с.