



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **112434** (13) **U**  
(51) МПК (2016.01)  
**A61K 31/00**  
**A61K 9/08** (2006.01)  
**A61P 1/02** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2016 09493</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Воловик Ірина Анатоліївна (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>14.09.2016</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>Воловик Ірина Анатоліївна,</b> вул. Будівельників, 36, кв. 28, м. Київ, 02100 (UA)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>12.12.2016</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>12.12.2016, Бюл.№ 23</b>	

**(54) ФАРМАКОЛОГІЧНА КОМПОЗИЦІЯ "ЦИТОГЕКСИЗОЛ"**

**(57)** Реферат:

Фармакологічна композиція містить Метронідазол, Хлоргексидин та Цитофлавін®. При наступному їх відсотковому співвідношенні: розчину Метронідазолу (5 мг/мл) - 5 %, розчину Хлоргексидину (0,05 %) - 5 %, розчину Цитофлавину® - 80 %, дистильовану воду або фізіологічний розчин - 10 % та допоміжну речовину - білу глину, що додається до утворення потрібної консистенції пасти.

UA 112434 U



Корисна модель належить до медицини, а саме до стоматології, зокрема до нової фармакологічної композиції комбінованого складу з антигіпоксичною, метаболічною, цитопротекторною, протимікробною та протипротозойною активністю. Може бути використана в комплексному лікуванні захворювань пародонта, а саме для місцевого лікування запальних та дистрофічно-запальних процесів: гінгівіт, генералізований пародонтит, пародонтоз.

Найбільш близької до корисної моделі, що заявляється, та вибраної як прототип композиції не існує. Існують препарати, що мають подібні лікувальні властивості, але випускаються окремими фармакологічними засобами. Недоліком цього є незручність застосування різних препаратів у різний час.

Незважаючи на стрімкий розвиток сучасної пародонтології, надзвичайно актуальною й невирішеною залишається проблема підвищення ефективності комплексного лікування хворих на генералізований пародонтит [6, 23]. Найчастіше для лікування захворювань пародонта застосовують такі фармакологічні препарати, як антибактеріальні та протизапальні. На сьогодні сучасні протимікробні препарати дуже різноманітні за хімічною структурою та спектром дії, є одними з основних засобів, що ефективно впливають на пародонтопатогенну мікрофлору. Проте необхідно зазначити, що більшість із них, залежно від концентрації та часу експозиції, мають певну побічну цитотоксичну дію на клітини тканин пародонту і слизової оболонки ротової порожнини.

Передумовою успішного лікування захворювань пародонта є глибинне розуміння етіологічних і патогенетичних механізмів, що призводять до їх розвитку [2, 4, 5, 18, 22]. Згідно з науковими даними, в складних механізмах розвитку генералізованого пародонтиту важлива роль належить внутрішньосудинним гемодинамічним змінам, які зумовлені порушеннями реологічних властивостей крові. Вони визначають стан функції, метаболічний процес та енергетичний потенціал клітинних структур тканин пародонта. Адже відомо, що першим захисним бар'єром на шляху реалізації дії пародонтопатогенних факторів є епітеліальні клітини зубоясенневої борозни та ясен. Тому саме повноцінна їх структура та функція є вирішальним моментом у можливості реалізації пошкоджуючої дії пародонтопатогенних чинників різного ґенезу. Оскільки відомо, що практично всі біохімічні процеси у клітинах є кисень-залежними, то ефективність лікування захворювань пародонта в значній мірі буде залежати від проведення ефективної терапії гемореологічних порушень, направленої на нормалізацію кисневотранспортної функції крові та адекватного кисневого забезпечення, оптимізацію механізмів клітинного дихання та енергозабезпечення тканин пародонта [21]. Проблеми порушення кисень-залежних енергетичних механізмів та розвитку тканинної гіпоксії при запальних та дистрофічно-запальних процесах у тканинах пародонту висвітлені численними науковими дослідженнями [3, 7, 8, 24, 10, 13, 19].

Отже, постає потреба в застосуванні фармакологічних препаратів, які б чинили не тільки протимікробну дію, але й призводили до повноцінного відновлення структури клітинних елементів тканин пародонту, ліквідації явищ гіпоксії та нормалізації всіх метаболічно-енергетичних функцій. Це зумовило подальший пошук і розробку ефективної фармакологічної композиції багатоспрямованої дії з мінімальними побічними ефектами для лікування хворих на генералізований пародонтит, до складу якої входили б протимікробний та антигіпоксичний препарати. Перспективним у цьому напрямку може бути застосування хлоргексидину, метронідазолу та цитофлавіну.

В основу корисної моделі поставлена задача - розробити нову фармакологічну композицію місцевої дії для комплексного лікування хворих на генералізований пародонтит, у склад якої входить протимікробний компонент Хлоргексидин, протипротозойний компонент Метронідазол, антигіпоксичний компонент метаболічного типу дії Цитофлавін, та обґрунтувати вибір оптимальних концентрацій, еквівалентних співвідношень і часу експозиції даних компонентів у новій фармакологічній композиції.

Метою є підвищення ефективності комплексного лікування хворих на генералізований пародонтит шляхом застосування нової фармакологічної композиції з протимікробними та антигіпоксичними властивостями.

Поставлена задача вирішується тим, що розроблена фармакологічна композиція для комплексного лікування хворих на генералізований пародонтит включає три основних компоненти: Метронідазол (5 мг/мл), Хлоргексидин-КР (0,05 % р-н), Цитофлавін® (амп). Саме в цьому і полягає відмінність запропонованої корисної моделі. Згідно зі способом, до складу композиції додають допоміжну речовину - білу глину медичного призначення до утворення потрібної консистенції пасти. Використовують для місцевого аплікаційного лікування у формі пасти.

Фармакологічна композиція місцевої дії для комплексного лікування хворих на генералізований пародонтит містить Метронідазол, Хлоргексидин та Цитофлавін® при наступному їх відсотковому співвідношенні: розчину Метронідазолу (5 мг/мл) - 5 %, розчину Хлоргексидину (0,05 %) - 5 %, розчину Цитофлавіну® - 80 %, дистильовану воду або фізіологічний розчин - 10% та допоміжну речовину - біла глина, що додається до утворення потрібної консистенції пасти.

Із активних та допоміжних речовин готують пасту *ex tempore* у співвідношенні: розчин Метронідазолу (2,5 мг/мл), розчин Хлоргексидину (0,025 % розчин) та розчин Цитофлавіну®, як 1:1:8; білої глини до потрібної консистенції. Для цього беруть готові лікарські препарати по 0,25 мл Хлоргексидину, 0,25 мл Метронідазолу, 0,5 мл дистильованої води (чи фізіологічного розчину) та 4 мл Цитофлавіну, перемішують з додаванням необхідної кількості білої глини до утворення пасти потрібної консистенції. Застосовують місцево у вигляді аплікації на ділянки ураження тканин пародонта та інстиляції в пародонтальні кармани. Оптимальна тривалість аплікації складає 5-10 хвилин 1-2 рази на день, в залежності від ступеню тяжкості та характеру перебігу захворювання. Курсом 5-7 днів до повного купірування запальних процесів, підтвердженого клінічними та лабораторними даними.

Експериментальним шляхом було розроблено склад нової заявленої фармакологічної композиції [1]. Суть дослідження полягала в тому, що необхідно експериментально підібрати такі оптимальні концентрації та співвідношення компонентів у композиції, при яких би дана запропонована фармакологічна композиція не чинила цитотоксичної дії на епітеліальні клітини. А також у визначенні оптимального часу експозиції фармакологічної композиції для місцевого лікування.

Досліджувані препарати, як окремо, так і в їх поєднанні, оцінювали на культурі клітин епітеліального походження HeLa з використанням МТТ-тесту, згідно з методом [17], у власній модифікації. Принцип методу полягає в тому, що в реакції відновлення клітинами в культурі тетразолієвого барвника МТТ до МТТ-формазану його інтенсивність відображає ступінь життєздатності клітин у результаті відновлення барвника мітохондріальними, а також частково цитоплазматичними дегідрогеназами.

Корисна модель пояснюється кресленнями (фіг. 1, 2, 3, 4).

Як свідчать результати проведеного МТТ тесту, які представлені на фіг. 1 (стовпчики 2) при одночасному внесенні у середовище інкубації епітеліальних клітин еквімолярних концентрацій Метронідазолу (2,5 мг/мл) та Хлоргексидину (0,025 %) кількість живих клітин становила лише 15 % та 4 %, у той час як загиблих – 85 % та 96 %, порівняно із контролем, при інкубації клітин HeLa протягом 5 та 20 хв відповідно. Це свідчить про цитотоксичну дію цих препаратів. За умов зменшення концентрацій Метронідазолу та Хлоргексидину кількість живих клітин збільшується - фіг. 2 (стовпчики 3, 4, 5, 6). Ці дані свідчать про те, що за сумісної дії Метронідазолу та Хлоргексидину більш низьких концентрацій, життєздатність клітин епітеліального походження досягає рівня контролю. Однак їх антимікробна та протипротозойна дія нівелюється, оскільки ці препарати, за даними літературних джерел, застосовують у значно вищих терапевтичних концентраціях [11, 12, 14]. Концентрований розчин Цитофлавіну має виражену цитопротекторну дію та не має цитотоксичної дії на епітеліальні клітини, фіг. 1 (стовпчики 7). При розведенні препарату у 2 та 4 рази він також був ефективним, фіг. 1 (стовпчики 8, 9), лише при його розведенні у 8 разів цитопротекторна дія у незначній мірі знизилася, фіг. 1 (стовпчики 10). Встановлена виражена цитопротекторна дія Цитофлавіну реалізується за рахунок компонентів, що входять до його складу. Препарат має значну антиоксидантну та цитопротекторну дію за досліджуваної тривалості інкубування культури клітин епітеліального походження.

Як свідчать результати, представлені на фіг. 2, при внесенні в середовище інкубації 100 мкл трикомпонентної композиції, починаючи із 90 мкл (Метронідазол та Хлоргексидин у співвідношенні 1 до 1) та 10 мкл Цитофлавіну виявилось, що така композиція була цитотоксичною. Однак при послідовному збільшенні вмісту Цитофлавіну до 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 та 90 мкл у складі фармакологічної композиції спостерігали зниження її цитотоксичної дії, а при 80 мкл Цитофлавіну життєздатність клітин епітеліального походження практично повністю відновлювалася. Також виявилось, що при короткому терміні інкубації, а саме 5 хв, позитивний ефект композиції був більш вираженим у порівнянні із терміном інкубації 20 хв. Саме протягом цього строку часу, методично підібраних і науково обґрунтованих співвідношень, препарати, що входять у склад створеної фармакологічної композиції, будуть проявляти позитивну лікувальну дію.

Зазначені співвідношення активних компонентів обумовлені тим, що при введенні протимікробних компонентів в кількості меншій, ніж зазначені, рівень їх вмісту буде недостатнім.

А введення цих компонентів в кількості більшій, ніж зазначені, призводить до цитотоксичної дії на епітеліальні клітини.

Також було проведено дослідження запропонованої фармакологічної композиції в умовах експериментальної кобальт-індукованої гіпоксії. Для визначення ефективності розробленої фармакологічної композиції, а саме її антигіпоксичних властивостей, було проведеного МТТ тест при інкубації епітеліальних клітин зі створенням умов гіпоксії хлоридом кобальту протягом 24 год. [9, 15, 16, 17, 20], фіг. 3 та 4.

Часова експозиція в 24 години призвела до розвитку гіпоксії, при якій кількість живих клітин знизилася на 37 %-38 % за обох термінів часу експозиції аплікації. Ці дані відображені на фіг. 3 та фіг. 4 (стовпчики 2). На фіг. 3 та фіг. 4 (стовпчики 3) наведені результати дослідження окремо препарату Цитофлавіну. Дані свідчать, що він має виражену антигіпоксичну дію, оскільки кількість живих епітеліальних клітин зростає на 12 %-17 % у порівнянні з контроль-гіпоксією за обох термінів часу експозиції аплікації (5 хв та 10 хв) відповідно. На фіг. 3 та фіг. 4 (стовпчики 4) наведені результати дослідження препаратів Метронідазолу з Хлоргексидином та фізрозчином у співвідношенні 1:1:8 відповідно. При цьому було виявлено їх значну токсичну дію на клітини. На фіг. 3 та фіг. 4 (стовпчики 5) наведені результати дослідження розробленої фармакологічної композиції із трьох препаратів. Отримані дані демонструють збільшення кількості живих епітеліальних клітин лінії HeLa за обох термінів часу експозиції аплікації, що свідчить про значну антигіпоксичну ефективність за умов гіпоксії. Таким чином, при часі експозиції аплікації 5 хв кількість живих клітин збільшилась на 12 %, а при часі експозиції 10 хв. - кількість живих клітин збільшилась на 25 %. Експериментальні дані свідчать про значні антигіпоксичні властивості фармакологічної композиції на культурі епітеліальних клітин за умов гіпоксії.

Використання Цитофлавіну для отримання фармакологічної композиції дозволяє обумовити ряд важливих біологічних властивостей. Цитофлавін - це метаболічний препарат з цитопротекторними властивостями. Фармакологічні ефекти обумовлені комплексним впливом компонентів, що входять до його складу: кислоти янтарної, нікотинаміду, рибоксину (інозину), рибофлавіну мононуклеотиду (рибофлавіну). Важливими аспектами у фармакологічній дії препарату є те, що він:

- стимулює процеси клітинного дихання та енергоутворення;
- підвищує здатність клітин утилізувати глюкозу та кисень;
- активує внутрішньоклітинний синтез білка;
- активує метаболічні процеси;
- сприяє ресинтезу в нейронах гамма-аміномасляної кислоти GABA через шунт Робертса;
- бере участь в процесах швидкої утилізації жирних кислот;
- відновлює активність факторів антиоксидантного захисту організму;
- підвищує стійкість мембран нервових та гліальних клітин до впливу ішемії, що виявляється у зниженні концентрації нейроспецифічних білків, які характеризують рівень деструкції основних структурних компонентів нервової тканини.

Фармакологічні дії визначаються активними речовинами препарату:

- кислота янтарна чинить антиоксидантну, метаболічну та загальнотонізуючу дію. Механізм дії пов'язаний із збільшенням синтезу АТФ, гальмуванням гліколізу і активацією процесів аеробів у клітинах, посиленням глюконеогенезу;

- нікотинамід у формі нікотинамідаденіннуклеотиду (НАД) і його фосфату (НАДФ) входить до складу багатьох ферментів, що беруть участь у метаболізмі протеїдів, необхідних для клітинного дихання, гліколізу і синтезу жирів. Механізм дії нікотинаміду пов'язаний з підвищенням рівня НАД, що запобігає дегенерації нервових клітин;

- рибоксин (інозин) за типом дії належить до речовин анаболізму (що посилює синтез білка). Інозин, як і нуклеозид, має здатність проникати в клітини, виявляючи позитивний вплив на обмінні процеси в міокарді і покращуючи коронарний кровообіг;

- рибофлавін регулює окисно-відновні процеси, оскільки в поєднанні з білком входить до складу ферментів, які регулюють ці процеси, бере участь в обміні білків і жирів, регулює функцію органів зору. Біохімічний механізм дії рибофлавіну пов'язаний з його участю в процесах біологічного окиснення і енергетичного обміну.

Внутрішньоклітинна взаємодія нікотинаміду, рибоксину і рибофлавіну мононуклеотиду стимулює утворення важливих ендогенних окислювально-відновних ферментів - флавінаденіннуклеотиду (ФАД) і нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат (НАДФ), які відіграють важливу роль в клітинному і тканинному диханні.

Що стосується лікарської взаємодії Цитофлавіну, то такі його складові як янтарна кислота, інозин та нікотинамід являються речовинами повністю сумісними з іншими лікарськими

препаратами. А ось рибофлавін зменшує активність доксицикліну, тетрацикліну, окситетрацикліну, еритроміцину та лінкоміцину; несумісний зі стрептоміцином.

Використання Хлоргексидину для отримання фармакологічної композиції дозволяє обумовити антисептичні властивості з переважно бактерицидною дією. Хлоргексидину біглюконат - це місцевий антисептик, що за хімічною структурою близький до бігумалю та є дихлорвмісним похідним бігуаніду.

Механізм дії заснований на його здатності проникати вглиб внутрішньоклітинних мембран мікроорганізмів, змінюючи їх властивості та порушуючи засвоєння кисню, що призводить до зменшення рівня АТФ та загибелі клітин. Руйнує ДНК та порушує її синтез у бактерій. Після дисоціації солей хлоргексидину, катіони, що утворюються, вступають в реакцію з оболонками бактерій, які мають негативний заряд. При цьому ліпофільні групи препарату призводять до дезагрегації ліпопротеїнової мембрани бактерій, внаслідок чого порушується осмотична рівновага та втрата калію і фосфору із клітини бактерій. Під дією препарату відбувається руйнування цитоплазматичної мембрани бактерій та порушення її осмотичної рівноваги, що супроводжується загибеллю бактерій.

Важливо, що препарат не абсорбується в системний кровотік при місцевому застосуванні та не викликає системної дії. Забезпечує тривалу персистуючу антимікробну активність, ще протягом 6-ти годин після застосування препарату. Протимікробна активність препарату зберігається в присутності гною, крові та інших фізіологічних та органічних рідин.

В показаннях зазначено його застосування для лікування різних уражень шкіри та слизових оболонок бактеріальної та грибової етіології (стоматит, пародонтит, гінгівіт, афти), спричинених мікроорганізмами чутливими до дії препарату.

Що стосується лікарської взаємодії Хлоргексидину, то при рН середовища понад 8 відмічається випадіння осаду. Використання жорсткої води для приготування розчину знижує його бактерицидні властивості. Небажано одночасне застосування з препаратами йоду. Хлоргексидину диглюконат є катіонною речовиною та не сумісний з милом та іншими аніонними речовинами (колоїди, гуміарабік, карбоксиметилцелюлоза). Сумісний з препаратами, які містять катіонну групу (бензалконію хлорид, центримонію бромід). Не сумісний з карбонатами, хлоридами, фосфатами, боратами, сульфатами та цитратами, утворюючи важкорозчинний осад через 24 години. Підвищує чутливість мікроорганізмів до дії канаміцину, неомицину, цефалоспорину та хлорамфеніколу. Етиловий спирт підвищує бактерицидну дію хлоргексидину.

Використання Метронідазолу для отримання фармакологічної композиції дозволяє обумовити протипротозойну, протианаеробну та антибактеріальну дію. Препарат є похідним імідазолу.

Механізм дії полягає в біохімічному відновленні 5-нітрогрупи метронідазолу внутрішньоклітинними транспортними протеїнами анаеробних мікроорганізмів та найпростіших. Відновлена 5-нітрогрупа взаємодіє з ДНК клітини мікроорганізмів, інгібуючи синтез нуклеїнових кислот, що призводить до загибелі бактерій. Основний метаболіт (2-оксиметронідазол) має протипротозойну, протимікробну активність, а також стимулює репаративні процеси.

Що стосується лікарської взаємодії Метронідазолу, то він підсилює дію пероральних антикоагулянтів. З етанолом спричинює дисульфірамоподібні реакції. Сумісне застосування з дисульфірамом може спричинити розвиток неврологічних реакцій (інтервал має бути 2 тижні). Циметидин пригнічує метаболізм метронідазолу, що призводить до підвищення його концентрації в крові та розвитку побічних реакцій. Індуктори печінкових ферментів (фенітоїн, фенобарбітал) можуть прискорити виведення метронідазолу, тобто знизити його концентрацію в плазмі. При одночасному прийомі з продуктами літію, рівень літію в крові може збільшуватись, а значить розвиватись токсичні ефекти. Антимікробна дія підсилюється в комбінації з антибіотиками та сульфаніламидами. Застосовувати одночасно суміш 10% декстрози, пеніциліну G, калію, лактози та розчину Рінгера протипоказано, оскільки ці речовини є хімічно несумісними.

Отже, враховуючи всі вище згадані можливі лікарські взаємодії Хлоргексидину, Метронідазолу та Цитофлавіну, можна зробити висновок про хімічну сумісність цих препаратів.

Таким чином, заявлена корисна модель фармакологічної композиції місцевої дії із трьох основних препаратів, що обумовлюють протимікробні, протипротозойні, протианаеробні, антигіпоксичні, антиоксидантні, цитопротекторні та метаболічні властивості, дозволяє застосовувати її для корекції гіпоксії в комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит.

Джерела інформації.

1. А. В. Борисенко, Т. М. Кучмеровська, І. А. Воловик. Обґрунтування використання нового засобу місцевої дії в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту (експериментальне дослідження) // *Современная стоматология*. - 2016. - № 2. - С. - 116-119
- 5 2. Araújo C. A., Gusmão E. S., Batista J. E., Cimões R. Impact of periodontal disease on quality of life // *Quintessence Int.* - 2010. - V. 41. - P. e111-118.
3. Artese L., Piattelli A., de Gouveia Cardoso L. A., Ferrari D. S., Onuma T., Piccirilli M., Favari M., Perrotti V., Simion M., Shibli J. A. Immunoexpression of angiogenesis, nitric oxide synthase, and proliferation markers in gingival samples of patients with aggressive and chronic periodontitis // *Journal of Periodontology*. - 2010. - V. 81, № 5. - P. 718-726.
- 10 4. Brennan D. S., Spencer A. J., Roberts-Thomson K. F. Quality of life and disability weights associated with periodontal disease // *J. Dent. Res.* - 2007. - V. 86. - P. 713-717.
- 5 5. Cunha-Cruz J., Hujoel P. P., Kressin N. R. Oral health-related quality of life of periodontal patients // *J. Periodontol Res.* - 2007. - V. 42. - P. 169-176.
- 15 6. Da Rocha H. A., Silva C F., Santiago F. L., Martins L. G., Dias P. C., De Magalhães D. Local Drug Delivery Systems in the Treatment of Periodontitis: A Literature Review // *J. Int. Acad. Periodontol.* - 2015. - V. 17, № 3. - P. 82-90.
- 7 7. D'Aiuto F., Nibali L., Parkar M., Patel K., Suvan J., Donos N. Oxidative Stress, Systemic Inflammation, and Severe Periodontitis // *Dent. Res.* - 2010. - V. 89, № 11.- 1241-1246, doi: 10.1177/0022034510375830.
- 20 8. Gözl L., Memmert S., Rath-Deschner B., Jäger A., Appel T., Baumgarten G., Götz W., Frede S. Hypoxia and *P. gingivalis* synergistically induce HIF-1 and NF-κB activation in PDL cells and periodontal diseases // *Mediators Inflamm.* - 2015: 438085, doi: 10.1155/2015/438085
- 9 9. Goel R. K., Bagga P. Cobalt chloride induced cytotoxic cerebral hypoxia: A new experimental model to study neuroprotective effect // *J. Pharm. Educ. Res.* - 2010. - V. 1, № 2. - P. 88-95.
- 25 10. Greijer A. E., Vanderwall L. E. The role of hypoxia inducible factor 1 (HIF-1) in hypoxia induced apoptosis // *J. Clin. Pathol.* - 2007. - V. 57. - P. 1009-1014.
- 11 11. Grudianov A. I., Ovchinnikova V. V., Dmitrieva N. A. Comparison of antibacterial efficacy of 1 and 25% concentration of Metrogil-denta for inflammatory periodontal disease treatment // *stomatologija (Russian)*. - 2006. - V. 85, № 4. - P. 26-29.
- 30 12. Gupta D., Jain A. Effect of Cinnamon Extract and Chlorhexidine Gluconate (0.2%) on the Clinical Level of Dental Plaque and Gingival Health: A 4-Week, Triple-Blind Randomized Controlled Trial // *J. Int. Acad. Periodontol.* - 2015. - V. 17, № 3. - P. 91-98.
- 35 13. Huang L. E., Bunn H. F. Hypoxia-inducible factor and its biomedical relevance // *J. Biol. Chem.* - 2003. - V. 278. - P. 19575-19578.
- 14 14. Karpinski T. M., Szkaradkiewicz A. K. Chlorhexidine-pharmaco-biological activity and application // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* - 2015. - V. 19, №7. - P. 1321-1326.
- 15 15. Kong D., Zhang F., Shao J., Wu L., Zhang X., Chen L., Lu Y., Zheng S. Curcumin inhibits cobalt chloride-induced epithelial-to-mesenchymal transition associated with interference with TGF-β3/Smad signaling in hepatocytes // *Lab. Invest.* - 2015. - V. 95, № 11. - P. 1234-1245, doi: 10.1038/labinvest.2015.107.
- 40 16. Li G., Zhao Y., Li Y., Lu J. Up-Regulation of Neuronal Nitric Oxide Synthase Expression by Cobalt Chloride Through a HIF-1 a Mechanism in Neuroblastoma Cells // *Neuromolecular Med.* - 2015. - V. 17, № 4. - P. 443-453, doi: 10.1007/s12017-015-8373-7.
- 45 17. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays // *Immunol. Methods.* - 1983. - V. 65, № 1-2. -P. 55-63.
- 18 18. Patel R. R., Richards P. S., Inglehart M. R. Periodontal health, quality of life, and smiling patterns - an exploration // *J. Periodontol.* - 2008. - V. 79. - P. 224-231.
- 19 19. Pugh C W., Ratcliffe P. J. Regulation of angiogenesis by hypoxia: role of the HIF system // *Nat. Med.* - 2003. - V. 9. - P. 677-684.
- 50 20. Rath S., Anand A., Ghosh N., Das L., Kokate S. B., Dixit P., Majhi S., Rout N., Singh S. P., Bhattacharyya A. Cobalt chloride-mediated protein kinase Ca (PKCa) phosphorylation induces hypoxia-inducible factor 1a (HIF1a) in the nucleus of gastric cancer cell // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 2016. - V. 471, № 1.- P. 205-212, doi: 10.1016/j.bbrc.2016.01.140.
- 55 21. Semenza G. L. Life with oxygen // *Science.* - 2007. - V. 318. - P. 62-64.
- 22 22. Sivakumar A., Raju M. A., Sunny J., Cyriac R., Bhat S., Mohandas A. A., Divya B. Collaborative management of a young patient with generalized aggressive periodontitis // *Int. J. Orthod. Milwaukee.* - 2014. - V. 25, № 4. - P. 27-31.

23. Wong R. M., Ng S. K., Corbet E. F., Keung Leung W. Non-surgical periodontal therapy improves oral health-related quality of life // J. Clin. Periodontol. 2012. - V. 39, № 1. - P. 53-61, doi: 10.1111/j.1600-051X.2011.01797.

24. Yu X. J., Xiao C J., Du Y. M., Liu S., Du Y., Li S. Effect of hypoxia on the expression of RANKL/OPG in human periodontal ligament cells in vitro // Int. J.Clin. Exp. Pathol. - 2015. - V. 8, № 10. - P. 12929-12935.

Фіг. 1. Вплив препаратів на життєздатність клітини Hela,  $M \pm m$ .

Умовні позначення: 1 - Контроль; 2 - Метронідазол 2,5 мг/мл + Хлоргексидин 0,025 %; 3 - Метронідазол 1,25 мг/мл + Хлоргексидин 0,0125 %; 4 - Метронідазол 2,5 мг/мл + Хлоргексидин 0,0025 %; 5 - Метронідазол 1,25 мг/мл + Хлоргексидин 0,00125%; 6 - Метронідазол 0,625 мг/мл + Хлоргексидин 0,000625 %; 7 - Цитофлавін® конц.; 8 - Цитофлавін® розв. у 2 рази; 9 - Цитофлавін® розв. у 4 рази; 10 - Цитофлавін® розв. у 8 раз.

Примітки:

\* -  $p < 0,05$  відносно контролю, після аплікації протягом 5 хв.;

# -  $p < 0,05$  відносно контролю, після аплікації протягом 20 хв.

Фіг. 2. Вплив фармакологічної композиції із трьох препаратів:

Метронідазол, Хлоргексидин та Цитофлавін® у різних співвідношеннях на життєздатність клітин Hela,  $M \pm m$ .

Примітки:

\* -  $p < 0,05$  відносно контролю, після аплікації протягом 5 хв.;

# -  $p < 0,05$  відносно контролю, після аплікації протягом 20 хв.

Фіг. 3. Вплив препаратів Метронідазол, Хлоргексидин та Цитофлавін® на життєздатність клітини Hela за умов кобальт-індукованої гіпоксії (24 год.), при аплікації 5 хв. (А) та 5 хв. (Б).  $M \pm m$ .

Умовні позначення: 1 - Контроль; 2 -  $CoCl_2$ -індукована гіпоксія; 3 - Цитофлавін®; 4 - Метронідазол + Хлоргексидин + фіз. розчин, як 1:1:8; 5 - Фармакологічна композиція.

Примітки:

\* -  $p < 0,05$  відносно контролю;

# -  $p < 0,05$  відносно  $CoCl_2$ -індукованої гіпоксії;

@ -  $p < 0,05$  відносно аплікації композитів Метронідазол + Хлоргексидин + фіз. розчин.

Фіг. 4. Вплив препаратів Метронідазол, Хлоргексидин та Цитофлавін® на життєздатність клітини Hela за умов кобальт-індукованої гіпоксії (24 год.), при аплікації 5 хв. (А) та 10 хв. (Б).  $M \pm m$ .

Умовні позначення: 1 - Контроль; 2 -  $CoCl_2$ -індукована гіпоксія; 3 - Цитофлавін®; 4 - Метронідазол + Хлоргексидин + фіз. розчин, як 1:1:8; 5 - Фармакологічна композиція.

Примітки:

\* -  $p < 0,05$  відносно контролю;

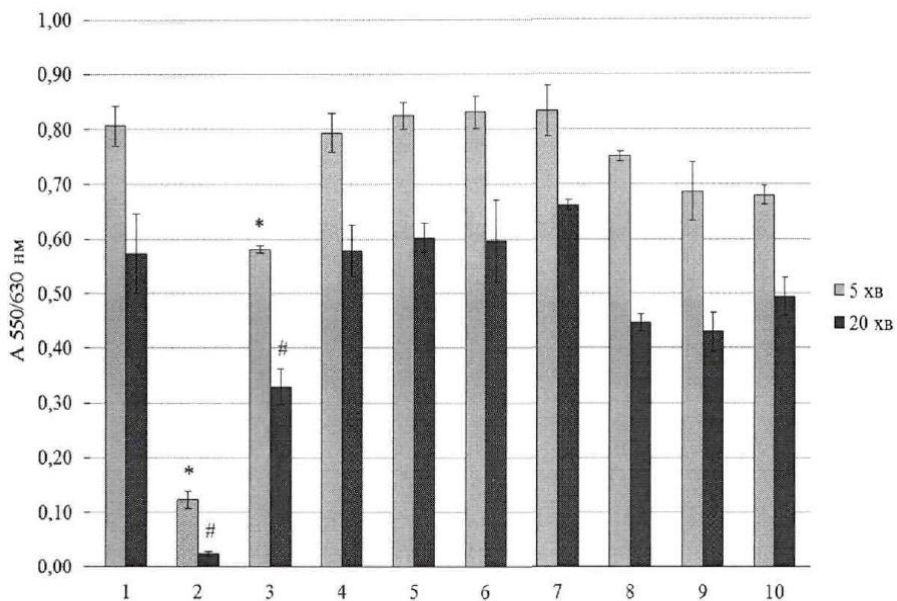
# -  $p < 0,05$  відносно  $CoCl_2$ -індукованої гіпоксії;

@ -  $p < 0,05$  відносно аплікації композитів Метронідазол + Хлоргексидин + фіз. розчин.

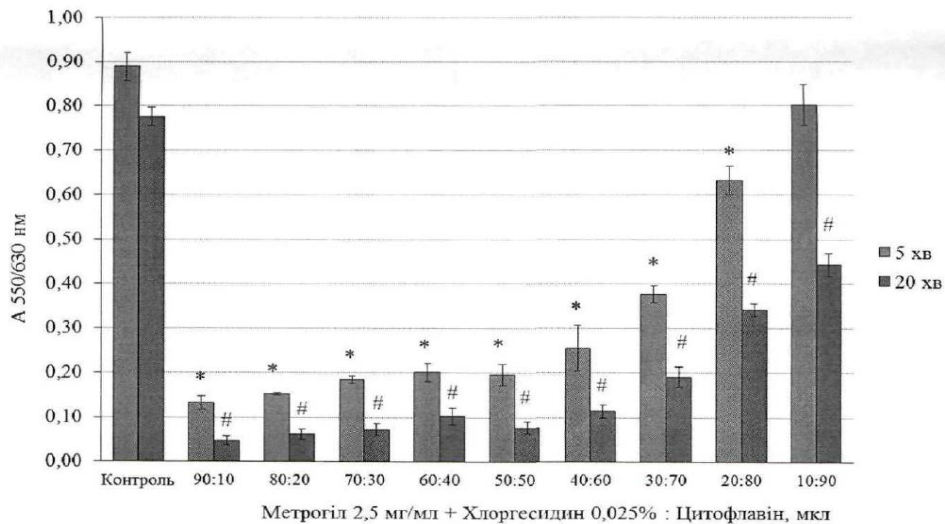
#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Фармакологічна композиція, яка характеризується тим, що містить Метронідазол, Хлоргексидин та Цитофлавін® при наступному їх відсотковому співвідношенні: розчину Метронідазолу (5 мг/мл) - 5 %, розчину Хлоргексидину (0,05 %) - 5 %, розчину Цитофлавіну® - 80 %, дистильовану воду або фізіологічний розчин - 10 % та допоміжну речовину - білу глину, що додається до утворення потрібної консистенції пасти.

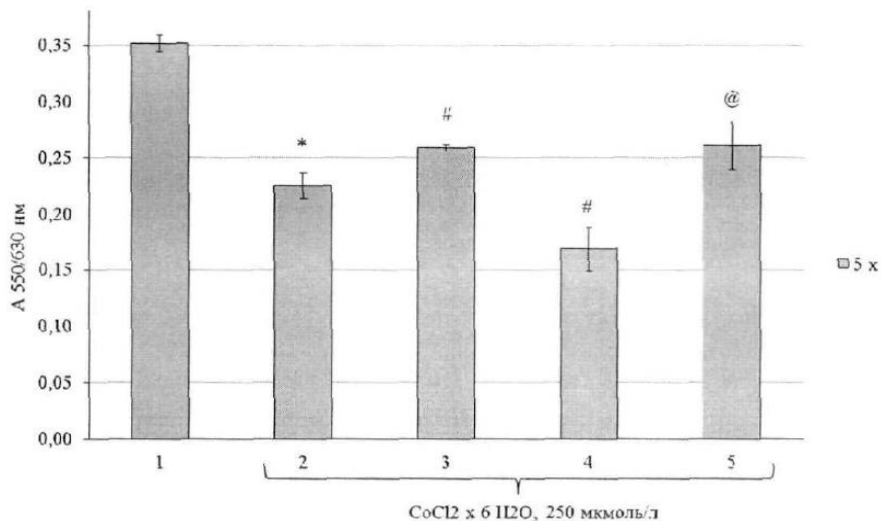




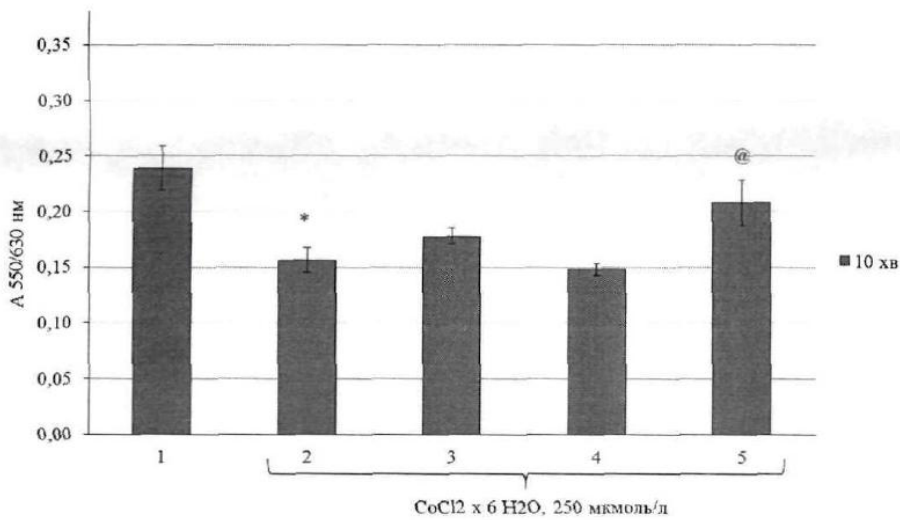
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

Комп'ютерна верстка Д. Шеврун

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601