

МИКРОБИОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Самойлова М.В.¹, Воропаева Е.А.², Затевалов А.М.², Косырева Т.Ф.¹, Жиленкова О.Г.², Тутуров Н.С.¹

ЛАБОРАТОРНО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИОКСИДАНТНОГО ГЕЛЯ С АСТАКСАНТИНОМ И ПОЛИПРЕНОЛОМ

¹ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы" Кафедра Стоматологии детского возраста и ортодонтии, 117198, г. Москва, Россия;

²ФБУН Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, Роспотребнадзора», 125212, г. Москва, Россия

Цель исследования - изучение антиоксидантного геля с астаксантином и полипренолом на лабораторных животных для оценки его противовоспалительного репаративного действия, а также изучение его бактериостатических свойств в отношении микрофлоры ротовой полости человека.

Проводили экспериментальное исследование противовоспалительной эффективности геля на лабораторных животных на модели каррагенинового воспаления. Использовали лабораторных крыс массой 180-210 г в количестве 20 особей. Воспалительный отек индуцировали инъекцией в правую заднюю лапу крыс 0,1 мл 1,0% водного раствора каррагенина. Исследуемым объектом являлся стоматологический гель, содержащий в себе астаксантин и полипренол в дозе 30 мг/см². Астаксантин с полипренолом в виде геля и препарат сравнения - гель Метрогил дента® для наружного применения наносили на кожу лап крыс до голеностопного сустава в количестве 50 мг, двукратно: за 30 минут до и непосредственно после инъекции индуцирующего воспаления агента. Эффект оценивали по изменению объема лапы крысы через 3 часа после применения противовоспалительного геля.

Репаративные свойства исследования антиоксидантного геля астаксантина с полипренолом проводилось на модели термического ожога. Использовали 30 нелинейных мышей самцов массой тела 20,0 – 22,0 г. Препаратом сравнения служил гель - Дентамет (АО «Алтайвитамины», Россия) в дозе 40 мг/см². Эффект оценивали по динамике площади ожога в течение 21 суток.

Оценку бактериостатического эффекта геля с астаксантином и полипренолом проводили на пациентах, обратившиеся в стоматологическую клинику г. Москвы в 2023 году с целью удаления зубов. Оценивали динамику частоты встречаемости и интенсивности обсемененности слюны у пациентов в течение 28 дней.

*Заключение: антиоксидантный гель с астаксантином и полипренолом проявляет противовоспалительную активность, которая составляет снижение объема конечности на 37,3 % по сравнению с контрольной группой, что в 1,54 раза выше активности препарат сравнения. Ранозаживляющее действие регистрировалось статистически значимым снижением площади ожога на 7 день эксперимента и полное заживление отмечалось на 21 день эксперимента. Применение геля у пациентов способствовало снижению частоты встречаемости условно-патогенных микроорганизмов в слюне в 1,5 раза и полной иллюминации *Staphylococcus spp.* на 28 сутки применения геля.*

Ключевые слова: астаксантин; полипренол; стоматологический гель; лабораторные животные; бактериологический анализ

Для цитирования: Самойлова М.В., Воропаева Е.А., Затевалов А.М., Косырева Т.Ф., Жиленкова О.Г., Тутуров Н.С. Лабораторно-экспериментальное обоснование применения антиоксидантного геля с астаксантином и полипренолом. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2024; 30 (2): 107-113.

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2024-29-2-107-113>

Для корреспонденции: Затевалов Александр Михайлович, д.б.н., главный научный сотрудник МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского, e-mail: zatevalov@gabrich.ru

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 25.04.2024

Принята к печати 27.05.2024

Опубликовано 15.06.2024

Samoylova M.V.¹, Voropaeva E.A.², Zatevalov A.M.², Kosyreva T.F.¹, Zhilenkova O.G.², Tuturov N.S.¹

LABORATORY AND EXPERIMENTAL RATIONALE FOR THE USE OF ANTIOXIDANT GEL WITH ASTAXANTHIN AND POLYPRENOL

¹Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Russian Peoples' Friendship University named after Patrice Lumumba" Department of Pediatric Dentistry and Orthodontics, 117198, Moscow, Russia;

²G. N. Gabrichevsky research institute for epidemiology and microbiology, Rosпотребнадзор, 125212, Moscow, Russia

The purpose of the study is to study the antioxidant gel with astaxanthin and polyphenol in laboratory animals to evaluate its anti-inflammatory reparative effect, as well as to study its bacteriostatic properties in relation to the microflora of the human oral cavity. An experimental study of the anti-inflammatory effectiveness of the gel was carried out on laboratory animals using a model of carrageenan inflammation. Laboratory rats weighing 180–210 g were used in the amount of 20 individuals. Inflammatory edema was induced by injection into the right hind paw of rats with 0.1 ml of a 1.0% aqueous solution of carrageenan. The object under study was a dental gel containing astaxanthin and polyphenol at a dose of 30 mg/cm². Astaxanthin with polyphenol in the form of a gel and a comparison drug - Metrogyl denta® gel for external use were applied to the skin of the paws of rats up to the ankle joint in an amount of 50 mg, twice: 30 minutes before and immediately after the injection of the inflammation-inducing agent. The effect was assessed by the change in the volume of the rat's paw 3 hours after application of the anti-inflammatory gel.

The reparative properties of the study of the antioxidant astaxanthin gel with polyphenol were carried out on a thermal burn model. We used 30 non-linear male mice weighing 20.0 – 22.0 g. The comparison drug was the gel Dentamet (JSC Altaivitamins, Russia) at a dose of 40 mg/cm². The effect was assessed by the dynamics of the burn area over 21 days.

The bacteriostatic effect of the gel with astaxanthin and polyphenol was assessed on patients who applied to a dental clinic in Moscow in 2023 for the purpose of tooth extraction. We assessed the dynamics of the frequency and intensity of saliva contamination in patients over 28 days.

Conclusion: antioxidant gel with astaxanthin and polyphenol exhibits anti-inflammatory activity, which amounts to a decrease in limb volume by 37.3% compared to the control group, which is 1.54 times higher than the activity of the comparison drug. The wound healing effect was recorded by a statistically significant decrease in the burn area on the 7th day of the experiment, and complete healing was noted on the 21st day of the experiment. The use of the gel in patients contributed to a 1.5-fold reduction in the incidence of opportunistic microorganisms in saliva and complete illumination of *Staphylococcus* spp. on the 28th day of using the gel.

Key words: astaxanthin; polyphenol; dental gel; laboratory animals; bacteriological analysis

For citation: Samoilova M.V., Voropaeva E.A., Zatevalov A.M., Kosyreva T.F., Zhilenkova O.G., Tuturov N.S. Laboratory and experimental rationale for the use of antioxidant gel with astaxanthin and polyphenol. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni* (Epidemiology and Infectious Diseases). 2024; 30 (2): 107–113 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2024-29-2-107-113>

For correspondence: Alexander Z. Mikhailovich, Dr. Sci. (Biol.), Chief Researcher at MNIIEM named after. G.N. Gabrichevsky, e-mail: zatevalov@gabrich.ru;

Acknowledgment. The study had no financial support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Information about authors:

Samoilova M.V., <https://orcid.org/0000-0001-6771-919X>;

Voropaeva E.A., <https://orcid.org/0000-0002-0463-0136>;

Zatevalov A.M., <https://orcid.org/0000-0002-1460-4361>;

Kosyreva T.F., <https://orcid.org/0000-0003-4333-5735>;

Zhilenkova O.G., <https://orcid.org/0000-0003-3206-6648>;

Tuturov N.S., <https://orcid.org/0000-0001-8048-5703>.

Received 25.04.2024

Accepted 27.05.2024

Published 15.06.2024

Введение. Инфекционно-воспалительные патологические процессы при различных заболеваниях сопровождаются усилением свободно-радикального окисления – оксидативного стресса. Наблюдается воспаление и повреждение тканей, гибель отдельных клеток, что приводит к увеличению интенсивности протеолитических процессов в сыворотке крови, разрушению биологически активных белков [1]. Для защиты от оксидативного стресса используют различные антиоксиданты [2]. Одним из сильнейших природных антиоксидантов считается Астаксантин. Препарат используется в ортодонтии, в хирургии в сочетании с другими ранозаживляющими средствами для более эффективного заживления ран в хирургии [3]. Наличие раны в полости рта может стать источником воспалительного процесса и размножения патогенной микрофлоры [4].

Микробиоценоз ротовой полости насчитывает более 200 видов условно-патогенных микроорганизмов, локализованных на слизистой щёк, языка, зубных бляшках, миндалинах, дёснах (*Enterococcus*, *Neisseria*, *Actinomycetales*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Borrelia*, *Mycoplasma*, *Streptococcus*,

Bacteroides, *Staphylococcus*, *Candida albicans*) [5]. Использование комплекса средств, включающего противовоспалительное, биорегулирующее и ранозаживляющее позволяет увеличить эффективность за счет синергетического действия компонентов.

Стоматологическое профилактическое средство на основе астаксантина и полипренола удобно в применении как для врачей стоматологов, так и для самих пациентов. Основными действующими веществами геля стали астаксантин и полипренол. Астаксантин, являясь мощнейшим антиоксидантом, входит в состав профилактического антиоксидантного геля. Другое действующее вещество геля стоматологического - полипренол, выступая в качестве природного биорегулянта и встречается в различных растениях. Он оказывает противовоспалительное и ранозаживляющее действие, повышая резистентность организма к вирусным инфекциям [6].

Изучение противовоспалительной и ранозаживляющей эффективности препаратов проводится на моделях лабораторных животных, а биорегулирующее действие необходимо изучать на микробиоценозе ротовой полости человека.

Цель работы - изучение антиоксидантного геля с астаксантином и полипренолом на лабораторных животных для оценки его противовоспалительного, репаративного действия, а также изучение его бактериостатических свойств в отношении микрофлоры ротовой полости человека.

Материалы и методы:

Противовоспалительную и ранозаживляющую эффективность геля изучали на лабораторных животных в моделях каррагенинового воспаления на задней лапе крыс и на модели термического ожога на депилированную поверхность кожи мышей.

Экспериментальное исследование противовоспалительной эффективности геля проводилось на лабораторных животных на базе вивария Российского университета дружбы народов.

Модель каррагенинового воспаления проводили на 20 крысах массой 180-210 г. Животные были разделены на 3 группы в зависимости от используемого препарата. В основной группе использовали препараты астаксантина с полипренолом для наружного применения. В группе сравнения использовали и Метрогил дента® гель для наружного применения. В контрольной группе не использовали противовоспалительных препаратов. Препараты наносили на кожу лап крыс до голеностопного сустава в количестве 50 мг, двукратно: за 30 минут до и непосредственно после инъекции индуцирующего воспаления агента. Общая масса геля, используемого на крысу - 100 мг, ~ 650 мг/кг в пересчете на астаксантин. Воспалительный отек индуцировали инъекцией в правую заднюю лапу крыс 0,1 мл 1,0 % водного раствора каррагенина.

Противовоспалительный эффект оценивали по степени ингибирования нарастания отека лапы при сочетании применения изучаемого препарата. Контрольной группе изучаемый препарат не вводили.

Замеры объемов лапы проводили до начала эксперимента через 1 час, 2 часа, 3 часа, 4 часа и 6 часов после инъекции провоспалительного раствора. Использовали цифровой безводный плетизмометр (НПК Открытая Наука, Россия). Противовоспалительный эффект рассчитывали по формуле:

$$\text{ПВА} = \frac{\Delta V_k - \Delta V_0}{\Delta V_k} \cdot 100\% ,$$

где ПВА - показатель противовоспалительной активности, %

ΔV_k и ΔV_0 - средний прирост объема отечной стопы в опытной и контрольной группах.

Репаративные свойства исследования антиоксидантного геля астаксантина с полипренолом проводилось на модели термического ожога.

Исследуемым объектом являлся стоматологический гель, содержащий в себе астаксантин и полипренол в дозе 30 мг/см². Препаратом сравнения служил гель - Дентамет (АО «Алтайвитамины», Россия) в дозе 40 мг/см².

При проведении эксперимента репаративной активности в опытах *in vivo* задействованы белые нелинейные мыши самцы массой 20,0-22,0 г в количестве 30 особей. Подопытных животных делили на 3 группы по 10 мышей. Первая группа – контрольные животные (ожог без лечения), вторая - стоматологический гель Астадент в дозе 30 мг/см², третья группа – препарат

сравнения стоматологическое средство Дентамет в дозе 40 мг/см² (расчёт доз произведен согласно инструкции по применению в пересчете на лабораторное животное, согласно с «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств» 2012 г.).

Термические ожоги вызваны воздействием на депилированную поверхность кожи животных специальной установкой, нагретой до 105 °С в течение 7 секунд. Исследуемые препараты наносили на ожоговую поверхность в виде аппликаций. Лечение начали сразу после воспроизведения модели. Препараты наносили 1 раз в сутки в течение 21 дня. Состояние ожоговой поверхности оценивали визуально. С использованием компьютерной программы Paint (Windows 7.0) измеряли площадь поверхности ожога в см², сравнили количество пикселей на ожоговой поверхности и контрольном квадрате площадью 1 см².

Исследование одобрено биоэтической комиссией ФГБНУ ВИЛАР (протокол № 118 от 22.01.2024). Исследования в условиях опытов *in vivo* выполняли согласно Решению Совета ЕЭК от 03.11.2016 №81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики ЕА-ЭС», Национальному стандарту Российской Федерации ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики». Исследования выполняли по согласованному письменному плану и в соответствии со Стандартными операционными процедурами исследователя (СОП); в соответствии с санитарными правилами по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев) [7-9].

Производитель животных – Филиал «Андреевка» ФГБНУ «НЦБТ» ФМБА России (Московская область). Животные содержались в виварии ФГБНУ ВИЛАР на стандартном рационе.

Количество животных составило 30 нелинейных мышей самцов массой тела 20,0 – 22,0 г и 20 крыс массой 180-210 г.

Обоснование выбора лабораторных животных: мыши и крысы являются стандартными объектами для изучения специфической фармакологической активности потенциальных лекарственных средств и рекомендуются нормативными документами в качестве одних из тест-систем для исследования фармакологической активности потенциальных фармацевтических препаратов [7].

Исследование биорегулирующего действия геля проводилось у пациентов, амбулаторного приема стоматологических клиник г. Москвы в течение 2023 года для удаления зубов. Исследовали образцы ротовой жидкости у 40 пациентов в возрасте 35-65 лет обоего пола. Пациенты были разделены на две группы. Основная группа численностью 20 человек с признаками вируса герпеса и наличием эрозий на слизистой рта. Группа сравнения (20 человек) состояла из пациентов без признаков заболеваний слизистой рта, которые пришли на профилактический осмотр. Пациенты с онкологическими, иммунодефицитными заболеваниями, сахарным диабетом и тяжелым соматическим состоянием, а также курящие, беременные исключались из исследования.

Забор отделяемого осуществлялся у пациентов в первое посещение. На второе посещение — через 7 дней и третье посещение через 21 день. Гель с астаксантином и полипренолом использовался только пациентами основной группы. Пациенты наносили гель на

место эрозий ежедневно, 7 дней с момента получения.

Забор биоматериала для бактериологического анализа осуществлялся натошак из полости рта стерильными зондами — тампонами со средой Amies с углем. Биоматериал и транспортировали в лабораторию в течение 30-60 минут после взятия материала.

Бактериологический анализ проводился в лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора в соответствии с рекомендациям МЗ РФ¹.

Для статистической обработки результатов использовали методы простой описательной статистики. Характер распределения данных определяли по критерию Шапиро-Уилка. Для характеристики выборки с нормальным распределением значений в выборках использовали среднеарифметические значения, а дисперсию значений характеризовали стандартным отклонением среднего ($M \pm m$). Для оценки статистической значимости различий между группами использовали критерий Стьюдента

для сравнения независимых выборок. При отсутствии нормального распределения выборку характеризовали медианным значением с интерквартильным разбросом ($Me (Q_1 - Q_3)$), а для оценки статистической значимости использовали U-критерий Манна-Уитни. Оценку статистической значимости разности частотных показателей определяли по критерию согласия Пирсона с χ^2 . Уровень статистической значимости для всех расчетов устанавливали 95 % ($p < 0,05$). Расчеты проводили с использованием программы Microsoft Excel 2019.

Результаты исследований:

Противовоспалительное действие.

Развитие воспалительного процесса лап крыс достигала своего пика через 3 часа после инъекции индуктирующего агента. Системное воспаление было зафиксировано и диагностировано у экспериментальных животных путем ректального измерения температуры тела. У животных, получавших за 30 мин. до введения провоспалительного агента, изучаемый препарат не наблюдалось резкого повышения температуры.

Таблица 1

Исследование противовоспалительной активности геля атаксантина с полипренолом на модели каррагенинового воспаления лапы крыс

№ п/п	Исследуемые группы	ΔV , уе. (3 часа)	Ректальная температура, через 3 часа, °C	Противо-воспалительная активность (ПВА),%
1	Опытная группа (n=7)	15,1 ± 0,07* **	37,6 ± 0,11* **	37,3 **
2	Группа сравнения (n=7)	18,3 ± 0,06*	38,9 ± 0,08*	24,1
3	Контрольная группа (n=6)	24,1 ± 0,04	39,3 ± 0,08	-

Примечание. * - обозначено статистически значимое отличие от контрольной группы; ** - обозначено статистически значимое отличие от группы сравнения. Использован t-критерий Стьюдента, $p < 0,05$.

Как следует из полученных экспериментальных данных, представленных в таблице 1 изменение объема лапы и ректальная температура крыс через 3 часа после введения инъекции водного раствора каррагенина в контрольной группе выше, чем в группе сравнения и опытной группе. Температура в контрольной группе животных повысилась до 39,3 ± 0,08 °C, а в группе сравнения до 38,9 ± 0,08 °C, что статистически значимо ниже, чем в контрольной. В опытной группе было зафиксировано повышение температуры до 37,6 ± 0,11 °C что статистически значимо ниже чем в контрольной и опытной группах.

Оценка противовоспалительной активности геля атаксантина с полипренолом, показала эффективность по изменению объема воспаленной конечности на 37,3 % по сравнению с контролем. Такой же показатель в группе сравнения – гель Метрогил дента® составил 24,1 %, что в 1,54 раза меньше чем в опытной группе. Разница противовоспалительной активности между опытной группой и группой сравнения имеет статистическую значимость.

Таким образом, на модели каррагенинового воспаления показана противовоспалительная эффективность геля атаксантина с полипренолом, которая в 1,54 раза выше, чем для геля Метрогил дента® и со-

ставляет 37,3%.

Ранозаживляющее действие.

В результате термического воздействия у экспериментальных животных сформировался ожог III Б степени с повреждением всех слоев кожи, составляющий 4 – 5% от общей площади поверхности тела. Срок наступления полного заживления ожоговых ран является критерием оценки противоожогового действия [8].

В таблице 2 показано, что в 1 сутки проведения эксперимента площадь ожога составляла 1 см² для животных всех групп.

Через 7 суток экспериментального термического ожога выявлено заживление 46% площадь ожоговой поверхности в основной группе, где использовали гель с атаксантином и полипренолом. В группе сравнения, где применяли стоматологическое средство Дентамет площадь ожоговой поверхности снизилась на 39 %, что статистически значимо меньше, чем в опытной группе. В контрольной группе животных площадь ожоговой поверхности снизилась на 38 %, что меньше, чем в опытной группе, но не отличается от группы сравнения.

На 14 день эксперимента в опытной группе выявлено заживление 97 % площади ожоговой поверхности. В группах сравнения и контрольной группах площадь ожоговой поверхности снизилась на 86 % и 85 % соответственно. Площадь ожоговой поверхности в группе сравнения статистически значимо ниже, чем в контрольной группе. В опытной группе отмечается снижение ожоговой поверхности в 5 раз по сравнению с контрольной группой.

¹Приложение к приказу МЗ СССР № 535 от 22.04.1985 г. «Методические указания по применению унифицированных микробиологических (бактериологических) методов исследования в клинико-диагностических лабораториях»

Таблица 2

Влияние стоматологического геля с астаксантином и полипренолом на скорость заживления термического ожога у мышей

Группы	Площадь ожога (см ²) при экспозиции			
	1 сутки	7 суток	14 суток	21 сутки
Опытная группа (n=10)	1,0	0,54±0,05* **	0,03±0,003* **	0* **
Группа сравнения (n=10)	1,0	0,61±0,06	0,14±0,01*	0*
Контрольная группа(n=10)	1,0	0,62±0,06	0,15±0,050	0,05±0,006

Примечание. * - обозначено статистически значимое отличие от контрольной группы; ** - обозначено статистически значимое отличие от группы сравнения. Использован t-критерий Стьюдента, $p < 0,05$.

На 21 сутки в опытной группе и группе сравнения отмечается полное заживление ран. В контрольной группе животных выявлено заживление ожога на 95%.

По результатам проведенного эксперимента установлено, что полное заживление ожоговых ран у животных опытной группы, которых лечили гелем с астаксантином и полипренолом, наступило на 17 сутки, что на 6 дней раньше, чем в контрольной группе (заживление на 23 сутки). Препарат сравнения - стоматологическое средство Дентамет вызвал полное заживление на 20 сутки. За время проведения эксперимента отмечено, что стоматологический гель с астаксантином и полипренолом не оказывал местно-раздражающего действия и аллергических проявлений.

Биорегуляторное действие.

Бактериологическим анализом слюны пациентов оценивали динамику биорегулирующего действия геля с астаксантином и полипренолом. Исследовали видовой состав микробиоты ротовой жидкости у

пациентов основной группы и группы сравнения по частотам встречаемости микроорганизмов в слюне в титре выше 4 Lg КОЕ/г. Методом посева штрихом определяли интенсивность обсемененности ротовой жидкости. Для характеристики интенсивности обсемененности в группе определяли среднее (медианное) значение из всех образцов где микроорганизмы были выделены, а дисперсию определяли по интерквартильному разбросу. Идентификация родовой, видовой и типовой принадлежности микроорганизмов осуществляли на основании изучения морфологических, тинкториальных, культуральных, ферментативных и антигенных свойств. В таблице 3 представлены результаты бактериологического анализа ротовой жидкости у пациентов основной группы и группы сравнения.

В таблице 3 представлены данные по частоте встречаемости микроорганизмов в слюне пациентов исследуемых групп и средние значения интенсивности обсемененности ротовой жидкости микроорганизмами.

Таблица 3

Интенсивность обсемененности и частота обнаружения микроорганизмов в ротовой жидкости у пациентов основной и контрольной групп

Экспозиция	Интенсивность обсемененности (И.О.) Частота встречаемости (ЧВ%)	Микроорганизмы						
		<i>Streptococcus spp. a-hem+</i>	<i>Nisseria spp.</i>	<i>Candida spp.</i>	<i>Citrobacter spp</i>	<i>Klebsiella spp.</i>	<i>Enterobacter.spp.</i>	<i>Staphylococcus spp.</i>
Опытная группа								
0 суток	ЧВ,%	100	66,67*	40*	46,67*	10*	10*	20*
	И.О.	6,5 (4-7)	5 (5-6)	3 (3-4)	4 (3-4)	3 (3-3)	3 (3-3)	4 (3-4)
7 суток	ЧВ,%	100	33,33*	0	0	0	0	0
	И.О.	7 (6-7)	7 (5-7)	0	0	0	0	0
28 суток	ЧВ,%	100	26,67*	46,67*	0	0	0	0
	И.О.	7 (5-7)	7 (6-7)	4 (3-7)	0	0	0	0
Контрольная группа								
0 суток	ЧВ,%	100	40	15	0	0	0	0
	И.О.	6,5 (4-7)	5 (4-5)	4 (4-4)	0	0	0	0
7 суток	ЧВ,%	100	50	20	0	0	0	0
	И.О.	6 (5-7)	6 (4-6)	4 (3-4)	0	0	0	0
28 суток	ЧВ,%	100	30	15	0	0	0	0
	И.О.	7 (4-6)	5 (4-5)	4 (3-4)	0	0	0	0

Примечание. * - обозначено статистически значимое отличие от контрольной группы. Используются U-критерий Манна-Уитни (интенсивность обсемененности) и критерий согласия Пирсона с χ^2 (частота встречаемости), $p < 0,05$.

Обсемененность слюны пациентов опытной группы до начала эксперимента отличалась увеличением частоты встречаемости *Nesseria spp.*, *Candanda spp.* и *Citrobacter spp.* по сравнению с контрольной группой на 27 %, 25 % и 47 % соответственно. Статистической значимости интенсивности обсемененности микроорганизмов не обнаружено. По условиям эксперимента гель на основе природного астаксантина и полипренола пациенты использовали в течение 7 суток. Для оценки устойчивости действия геля были выполнены посева ротовой жидкости пациентов основной группы и группы сравнения через 3 недели после отмены геля на 28 сутки для оценки отдаленных результатов действия геля.

На 7 сутки эксперимента в опытной группе частота встречаемости *Nesseria spp.* снизилась в 2 раза, на 28 сутки снизилась в 2,5 раза. Частота встречаемости и интенсивность обсемененности в 1 группе для *Streptococcus spp. a-hem+* не изменялись на всех этапах исследования и в отдаленных результатах и соответствовали значениям в группе сравнения. Микроорганизмы *Citrobacter spp.* не определялись в слюне пациентов опытной группы на 7 и 28 сутки эксперимента. Грибы рода *Candida* не определялись в слюне пациентов на 7 сутки эксперимента, а после отмены геля через 3 недели определялись в том же титре и с такой же частотой, что и в начале эксперимента. Микроорганизмы *Staphylococcus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter.spp.* присутствуют в посевах слюны достаточно редко, и с низким титром. После применения геля эти условно-патогенные микроорганизмы более не обнаруживаются в слюне.

Из данных представленных в таблице 3 видно, что типичные представители микробного сообщества полости рта, представленные микроорганизмами *Streptococcus spp. a-hem+* и *Nesseria spp.* присутствуют в посевах опытной группы вне зависимости от этапов применения геля с астаксантином и полипренолом в титрах 6-7 Ig КОЕ/г. Интенсивность обсемененности условно-патогенной микрофлорой в опытной группе до начала применения геля была на 2 порядка ниже, чем интенсивность обсемененности нормальной микрофлорой. Через 28 суток *Staphylococcus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter.spp.* и *Citrobacter spp.* больше не обнаруживались. Грибы рода *Candida* были идентифицированы у 47 % пациентов опытной группы через 28 суток, то есть через 3 недели после отмены геля. В контрольной группе интенсивность обсемененности и частота встречаемости через 7 и 28 суток была на том же уровне, что и до начала исследования.

Известно, что природный астаксантин обладает противовоспалительным и иммуностимулирующим действием, что подтверждается опытными данными бактериологического анализа слюны в отношении условно-патогенных микроорганизмов в опытной группе пациентов.

Заключение. По результатам проведенного экспериментального исследования эффективности противовоспалительного, ранозаживляющего и биорегуляторного действия стоматологического профилактического геля с астаксантином и полипренолом можно отметить, что литературные данные об эффективности астаксантина подтверждаются в экспериментах. Противовоспалительное действие геля с астаксантином и полипренолом, показало эффективность превы-

шающую проитивовоспалительную активность геля Метрогил Дента в 1,54 раза с показателем противовоспалительной активности 37,3 %. Отмечается незначительное повышение температуры животных в модели каррагенинового воспаления до 37,6 °С, что статистически значимо ниже по сравнению с действием геля Метрогил дента®.

Репаративная активность геля содержащего астаксантин и полипренол выше, чем у стоматологического средства Дентамет, так как заживление ожога у лабораторных мышей в модели экспериментального термического ожога происходит быстрее на 6 дней, а динамика изменения площади ожога так же интенсивнее для геля содержащего астаксантин и полипренол. Изучаемый гель не оказывает местно-раздражающего действия и аллергических проявлений.

Биорегуляторная функция геля содержащего астаксантин и полипренол предсказуема и следует из свойств описанных выше. Эффективность в отношении условно-патогенной микрофлоры подтверждается отсутствием *Staphylococcus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter.spp.* и *Citrobacter spp.* в посевах из ротовой жидкости пациентов основной группы через 7 дней применения геля и через 3 недели после прекращения его использования. Это объясняется тем, что гель убирает причину обсемененности – воспаление слизистой оболочки ротовой полости, что позволяет изменить условия обитания условно-патогенных микроорганизмов и сократить количество их экологических ниш.

ЛИТЕРАТУРА

1. Capelli B., Talbott S., Ding L. Astaxanthin sources: suitability for human health and nutrition Functional. *Foods in Health and Disease*. 2019; 9 (6): 430-445.
2. Данюк Н.В. Минюк Г.С., Дробецкая И.В., Чубчикова И.Н., Челебиева Э.С. Зеленая микроводоросль *Haemotococcus Pluvialis* как возобновленный источник природного астаксантина. *Морские биологические исследования: достижения и перспективы*. 2016; 3: 7370-373.
3. Самойлова, М.В., Косырева Т.Ф., Анурова А.Е., Абрамович Р.А., Воропаева Е.А., Жиленкова О.Г., Матвеевская Н.С., Затевалов А.М. Применение природного астаксантина для заживления тканей в полости рта при использовании имедиат протезов. *Российский стоматологический журнал*. 2016; 20(4): 198 -200.
4. Мануйлова Е.Б., Садеков Т.Ш., Мехтиев Э.Р.О., Затевалов А.М., Самойлова М.В., Миронов А.Ю. Микробиом-ассоциированная метабомика в клинической лабораторной диагностике тонзиллита. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023; 68 (9): 553-558. DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-9-553-558>
5. Швыдкая М.Г., Затевалов А.М., Митрохин С.Д., Джандарова Д.Т., Миронов А.Ю. Сочетанное действие пептида имунофана и моксифлоксацина in vitro на токсигенный штамм *Clostridium difficile*. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020; 65(8):516-20.
6. Каркищенко, Н.И. Асланянц Ж.К. Пиримидины. *Фармакология и токсикология*. 1989; 52(6): 100-103.
7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: *Гриф и К.*, 2012.
8. Спиридонова Т.Г. Консервативное лечение ожоговых ран. *Русский медицинский журнал*. 2002; 9(13-14): 560-561.
9. Сернов Л.Н. Гапура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии М.: Медицина, 2000.

REFERENCES

1. Capelli B., Talbott S., Ding L. Astaxanthin sources: suitability for human health and nutrition Functional. *Foods in Health and Disease*.

- 2019; 9 (6): 430-445. (In Russian)
2. Danciuk N. V. Minyuk G. S., Drobetskaya I. V., Chubchikova I. N., Chelebieva E. S. Green microalgae *Haemotococcus Pluvialis* as a renewed source of natural astaxanthin. *Marine biological research: achievements and prospects*. 2016; 3: 7370-7373. (In Russian)
 3. Samoylova, M.V., Kosyreva T.F., Anurova A.Ye., Abramovich R.A., Voropayeva Ye.A., Zhilenkova O.G., Matveyevskaya N.S., Zatevalov A.M. The use of natural astaxanthin for tissue healing in the oral cavity when using immediate dentures. *Rossiyskiy stomatologicheskiy zhurnal*. 2016; 20(4): 198 -200. (In Russian)
 4. Manuylova E.B., Sadekov T.Sh., Mekhiev E.R.O., Zatevalov A.M., Samoylova M.V., Mironov A.Yu. Microbiome-associated metabolomic in the clinical laboratory diagnosis of tonsillitis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2023; 68 (9): 553-558 (In Russian) DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-9-553-558>
 5. Shvydkaya M. G., Zatevalov A.M., Mitrokhin S. D., Dzhandarova D. T., Mironov A. Yu. Combined effect of imunofan peptide and moxifloxacin in vitro on the toxigenic strain of clostridium difficile. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2020; 65(8): 516-20. (In Russian)
 6. Karkishchenko, N.I. Aslanyants Zh. K. Pyrimidines. *Pharmacology and Toxicology*. 1989; 52(6): 100-103. (In Russian)
 7. Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Chast' pervaya. M.: *Grifi K.*, 2012. (In Russian)
 8. Spiridonova T.G. Conservative treatment of burn wounds. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2002; 9(13-14): 560-561. (In Russian)
 9. Sernov L.N. Gatsura V.V. Elements of experimental pharmacology. M.: *Meditsina*, 2000. (In Russian)