

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ В ЗУБНЫХ ПАСТАХ.

Савельев В.Н.

Бұл мақалада, клиникалық зерттеу сараптамасынан отпен, жаңадан өңделген тіс жегісіне қарсы тіс пастасына протеолитикалық препараты қолдану жобасы келтірілген. Көрсетілгендей, профитикалық тиімді тіс жегісіне қарсы «Северал Минт» тіс пастасының құрамына «Имозимоза» және «Декстраназа» 2,9 және 2,0 есеге ферменттік препараттарды өсіргенге сәйкес келеді.

In this article the results of enzym clinic test made for anticaries teeth pastes with enrym medication are given. There is said that if ferment medication «Имозимаза» and «Декстраназе» are added into basic teeth paste «Северал минт» and its effectiveness will increase 2,9 and 2,0 times.

Среди разнообразных средств, вырабатываемых косметической промышленностью для гигиенического и лечебно-профилактического ухода за полостью рта ведущее место занимает зубная паста. При этом предпочтение отдается лечебно-профилактическим зубным пастам, обладающим комплексным действием против болезней твердых тканей зубов и слизистой оболочки рта.

Зубные пасты, как правило, считаются простыми косметическими препаратами для чистки зубов. Однако, в течение последних двадцати лет зубные пасты стали включаться в комплексную терапевтическую систему, приближаться, а иногда и классифицироваться в качестве фармацевтических препаратов.[1].

Современные зубные пасты должны удовлетворять одну или одновременно несколько следующих функций:

- против кариеса;
- против зубного камня;
- против зубного налета;
- для чувствительных зубов;
- для профилактики заболеваний десен;
- для освежения полости рта.

В настоящее время очень популярны многофункциональные зубные пасты, в которых совмещаются по крайней мере три из вышеперечисленных функций. Новое поколение абразивов и загустителей на основе фосфатов и силикатов, отвечает новым требованиям, выдвигаемым производителями зубных паст[2]. Поскольку силикаты и фосфаты достаточно инертны, они дают возможность использовать в зубной пасте широкий спектр активных веществ. Действительно, многие активные вещества не могут использоваться в рецептурах совместно с такими традиционными абразивами как мел, глинозем и т.д. В данной статье представлены результаты разработки современных зубных паст с использованием в качестве абразивного наполнителя дикальцийфосфата тонкодисперсного хорошо совместимого с активной добавкой в виде монофторфосфата, с использованием таких терапевтических средств, как иммобилизованные протеолитические ферментные препараты «Имо-зимоза» и «Декстраназа».

В состав большинства зубных паст включены соединения фтора, обладающие антикариесным действием. Причины возникновения кариеса полностью не выяснены, хотя установлено, что большую роль в его развитии играют наследственность, режим питания, физико - химические особенности слюны, состав микроорганизмов полости рта, биохимические условия местности.

Лечение кариеса предполагает удаление нежизнеспособных тканей зуба и пломбирование образованной полости. Давно было известно, что ионы фтора (свободные) препятствуют развитию кариеса, но только в последнее время водорастворимые неорганические соли фтори-стыводородной кислоты стали активно использовать в составе гигиенических средств для ухода за полостью рта, придавая им, преимущественно зубным пастам, профилактическую активность против кариеса [3].

Кариес, гингивиты, пародонтит и пародонтоз являются ведущими патологиями полости рта и имеют широкое распространение, а их профилактика – серьезная социальная задача.

В арсенале современных средств медикаментозного лечения заболевания кариесом одно из ведущих мест занимают препараты на основе протеолитических ферментов (протеиназ)[4]. Применение ферментных препаратов для предотвращения развития кариеса основано на расщеплении углеводов, с помощью которого происходит определенное торможение развития микрофлоры мягких зубных отложениях. Ферменты «Имозимаза» и «Декстраназа» не обладают аллергогенными свойствами, не подвергаются действию эндогенных ингибиторов протеолиза, стимулируют грануляцию и эпителизацию, обладают непрямым бактериостатическим действием, так как лизируют некротизированные ткани, которые являются питательной средой для патогенных микроорганизмов.

Эффективность очищения кариозной полости зуба «Имозимазой», основанная на способности препарата, не теряя активности, длительное время строго избирательно расщеплять нежизнеспособные ткани кариозной полости зуба, не повреждая его живые ткани, а также устранять питательную среду для патогенных микроорганизмов, разрушающих дентин, что, в свою очередь, предупреждает дальнейшее развитие кариеса и явилось объективной предпосылкой целесообразности разработки рецептур зубной пасты лечебного направления с противокариесной функциональной направленностью, в состав которых входили бы протеолитические ферментные препараты. Положительному решению поставленной задачи способствовала многолетняя совместная работа разработчиков рецептур зубных паст и ведущих стоматологов ЦНИИстоматологии (г.Москва), Ленинградского института стоматологии, Алма-Атинского стоматологического института, Кубанской медицинской академией (г. Краснодар), Одесского НИИ стоматологии.

При постановке задачи по разработке лечебных рецептур зубных паст с применением протеолитических ферментов большое значение имел и тот факт, что в Республике Казахстан находится Национальный центр биотехнологии, в состав которого входит институт фармацевтической биотехнологии (И.Ф.Б). Институт фармацевтической биотехнологии является единственным в Казахстане производителем лекарственных препаратов на основе энзимов,

получаемых методами биотехнологии (Гос.лицензия № 0000230- РК). В И.Ф.Б. разработаны оригинальные технологии и организован промышленный выпуск протеолитического ферментного препарата «Имозимоза» и «Декстраназа». Оба препарата имели показания к применению в стоматологии для профилактики и лечения кариеса и ряда других заболеваний полости рта человека. Исключительное значение имел и тот факт, что препарат «Имозимаза» на момент принятия решения по разработке рецептур зубных паст лечебного назначения, прошел все стадии доклинического и клинического испытания в области стоматологии, имел действующую фармакопейную статью и зарегистрирован в реестре лекарственных средств Р.К. Энзим «Декстраназа» целевым образом разработан для применения в зубных пастах в рамках договора ИФБ-99/01 «О проведении научно- исследовательских работ по разработке рецептур зубных паст лечебного назначения», заключенного между институтом фармацевтической биотехнологии и АО «Каскор- Дикфа» (г. Актау).

Цель договора – комплексное обеспечение рынка Республики Казахстан отечественными лечебными лечебно – профилактическими препаратами гигиены полости рта с многофункциональными потребительскими свойствами при использовании продуктов современной биотехнологии.

При создании оригинальных рецептур многофункциональных лечебных зубных паст за базовую основу были взяты ранее разработанные фторсодержащие лечебно – профилактические зубные пасты «Северал Минт», прошедшие длительные клинические испытания на кафедре госпитальной терапевтической стоматологии и кафедре профилактики стоматологических заболеваний Московского медицинского стоматологического института им. Н.А.Семашко под руководством профессоров Кузминой Э.М. и Барер Г.М.[5]. В частности, зубная паста «Северал-Минт–против кариеса» по заключению ММСИ им. Н.А.Семашко рекомендована к использованию у взрослого населения в качестве лечебно–профилактического средства противокариозного и против-воспалительного действия (индекс гигиены – 58,7%, индекс РМА – 48,4%, индекс кровоточивости - 31,8%).

Опытно – экспериментальные образцы разработанных лечебно – профилактических зубных паст с добавлением оптимального количества ферментных препаратов «Имозимаза» и «Декстраназа» в количестве 300 штук были переданы по акту в ИФБ для последующей передаче в Карагандинскую Государственную Медицинскую Академию (КарГМА) с целью проведения клинических испытаний. Для сравнимости результатов исследований экспериментальных образцов зубных паст с результатами клинических испытаний базовой рецептуры, полученными в ММСИ им. Н.А.Семашко в КарГМА была передана методика по экспериментальному и клиническому испытанию профилактических и лечебных зубных паст, применяемая в ММСИ им. Н.А.Семашко. Клинические испытания опыт-ных образцов зубных паст были проведены в клинике КарГМА под научным руководством доктора медицинских наук, профессора А.Е.Гуляева [6].

Испытания зубной пасты проведены в соответствии с требованиями «Методических указаний МЗ СССР по экспериментальному (фармокологическому) и клиническому испытанию профилактических

лечебных зубных паст» (1983) и «Временного перечня показателей, подлежащих обязательному контролю при проведении гигиенической сертификации средств гигиены полости рта и парфюмерно– косметических средств». Клинические испытания включали в себя:

- Оценка органолептических свойств.
- Изучение очищающего действия.
- Изучение возможного аллергизирующего и местно-раздражающего действия.
- Клинико – микробиологические исследования.
- Биохимические исследования.

Исследования проведены на соматически здоровых добровольцах (пробанты) в возрасте 20- 25 лет обоего пола. Отобранные лица имели одинаковый уровень гигиенических навыков, обеспечивались одинаковыми зубными щетками. Чистка зубов с помощью исследуемой пасты проводилась два раза в день (утром и вечером) в течение 3-х минут по комбинированной методике самостоятельно. Отсутствие контроля за пробантами по нашей оценке – недостаток испытаний, с которым связана возможность внесения в процесс испытания дополнительной погрешности.

Перед началом исследования всем аprobanteам была проведена профессиональная гигиена полости рта: удалены мягкие зубные отложения. При изучении органолептических свойств паст учитывали оценку пробантами внешнего вида, цвета, вкуса и запаха. Исследуемые пасты по отзывам пробантов обладают приятным вкусом и ароматом, хорошо пенятся и дезодорируют полость рта. Оценка органолептических свойств паст данная пробантами совпадает с оценкой дегустационного совета завода – изготовителя, которая равна 4,8 балла по пятибалльной шкале.

Очищающее действие. Общепринятым критерием оценки очищающих свойств зубных паст является наличие после чистки мягкого зубного налета. Для количественного определения его предложены, так называемые индексы гигиены, которые определяют до и после пользования зубными пастами. С целью исследования очищающих свойств пасты в мировой практике наиболее широко используется упрощенный индекс гигиены полости рта – Грин–Вермиллион (Green, Vermillion, 1960). Очищающий эффект зубных паст оценивали по различию индексов контрольной (использование базовой пасты) и опытной группы (применение исследуемой пасты) [7, с 26]

Определение разового очищающего действия пасты проводили после двукратной (один день) чистки зубов в течение 3 минут. Гигиенический индекс определяли до и после чистки. На основании полученных результатов редукция зубного налета и очищающий эффект за два месяца предоставлены в табл.1.

Эффективность очищающего действия зубной пасты за 1 месяц использования определен путем сравнения первого и последнего осмотра. Как следует из результатов, представленных в таблице 1, очищающее действие зубной пасты с применением ферментов значительно выше по сравнению с контрольной зубной пастой не содержащей ферментных препаратов. Очищающий эффект зубной пасты «Северал Минт антикариесная» равный 48,6% по данным ММСИ им. Н.А.Семашко достигается только через 2 месяца её использования [8].

Таблица 1. Показатели очищающего эффекта исследуемых зубных паст.

№ Р/п	Название средств	Осмотр через	Разовый очищающий эффект (%)	Очищающий эффект (%)
1	Зубная паста SM+I (Имозимоза)	1 день 15 день 30 день	31,09 23,28 13,97	51,94
2	Зубная паста SM+Д (Декстраназа)	1 день 15 день 30 день	23,96 16,37 10,47	56,61
3	Зубная паста SM – антикариесная (контрольная)	1 день 15 день 30 день	9,38 9,04 8,82	29,18 - 34,6 *
5	Зубная паста «мятная» (г. Москва, ПО «Свобода»)	–	–	7,0*

* данные испытаний ММСИ им. Н.А.Семашко

Противовоспалительные свойства испытываемой зубной пасты оценивали путем определения индекса РМА (папиллярно- маргинально – альвеолярный индекс). Исследования проведены при контролируемой чистке зубов (необходимость корректировки в методику испытаний в этой части стоматологами была принята) в течение одного месяца (ММСИ им. Н.А.Семашко – в течение двух месяцев).

Индекс РМА рассчитывали по формуле [7, с 28]:

$$РМА(\%) = \frac{\text{суммапоказателей} * 100}{\text{числозубов} * 3},$$

в которой показатели определяли по 3-х бальной шкале:

- воспаление десневого сосочка – 1;
- воспаление края десны – 2;
- воспаление альвеолярного отростка – 3.

Индекс РМА получали путем сложения оценки состояния пародонта у каждого зуба, при этом было учтено, что среднее число зубов у пробантов в возрасте старше 15 лет – 30. Оценка противовоспалительного действия проведена на основании динамики индекса РМА, который определяли при контрольных осмотрах три раза в течение одного месяца (ММСИ им. Н.А.Семашко – один раз в 14 дней в течение двух месяцев). Противовоспалительный эффект зубных паст представлен в табл. 2.

Как следует из данных, представленных в таблице 2, противовоспалительный эффект, определенный как редукция индекса РМА, составил для образца зубной пасты с «Имозимазой – 74,79%, что значительно выше по сравнению с контрольной зубной пастой, не содержащей ферментных добавок (30,98 по данным КарГМА и 34,5 по данным ММСИ им. Н.А.Семашко)

Таблица 2. Противовоспалительный эффект зубных паст

№ п/п	Название средства	Номер осмотра			Противовоспалительный эффект, %
		1	2	3	
1	Зубная паста SM+I	49,2	27,8	12,4	74,79
2	Зубная паста «Северал мент» (контрольная) г. Актау	38,4	32,6	26,5	30,98
3	Зубная паста «Северал Мент» антикариесная	—	—	—	34,5 *
4	Зубная паста «Мятная» П.О.Свобода, г. Москва	—	—	—	20,9*

*данные ММСИ им. Н.А.Семашко

Зубные пасты с добавками ферментов «Имозимоза» и «Декстраназа» обладают хорошими органолептическими и гигиеническими свойствами. В период испытаний не выявлено раздражающего и аллергизирующего действия испытанной зубной пасты. Клинико–микробиологические исследования подтвердили ожидаемый разработчиками рецептур зубных паст эффект снижения бактериальной колонизации за счет способности протеиназ расщеплять углеводы, которые являются питательной средой микроорганизмов. Исследование на адгезивные свойства показали, что после применения в течение двух недель зубной пасты в группе лиц, получивших зубные пасты SM+I и SM+D адгезивные свойства кариесогенных стрептококков были утрачены. Такая же закономерность обнаружена и в отношении адгезивных свойств у золотистых стафилококков.

За счет уменьшения адгезивности микрофлоры ротовой полости и снижения степени колонизации микрофлорой, а также за счет наличия антиоксидантного эффекта зубные пасты с добавлением ферментов «Имозимазы» и «Декстраназы» оказывают не только профилактические, но и лечебные свойства в отношении кариеса, что, вероятно, позволит предотвратить образование кариозной полости при постоянном использовании таких зубных паст и избежать необходимости пломбирования.

Можно считать, что зубная паста, полученная на основе дикальцийфосфата тонкодисперсного, содержащая монофторфосфат с добавками ферментов обладает значительным противокариесным потенциалом и противовоспалительным действием. При этом противовоспалительный эффект зубных паст SM+I и SM+D соответственно в 2,5 и 2,1 раза выше чем у базовой пасты «Северал Мент антикариесная». Эффективность профилактического противокариесного действия базовой зубной пасты «Северал Мент» возрастает при введении в её состав протеолитических ферментов «Изоимозаза» и «Декстраназа» в 2,9 и 2,0 раза соответственно.

Разработанные совместно с Институтом фармацевтической биотехнологии в рамках Республиканской целевой научно – технической программы «Разработка технологии получения ферментного препарата декстраназа и состава лечебно – профилактической зубной пасты, содержащей фермент» зубные пасты «Северал Мент + Имозимоза» и «Северал Мент + Декстраназа» экспонировались на:

- международной выставке «Наука Казахстана от прошлого в будущее» Париж, Франция – апрель 2000г.
- выставке продукции ИФБ в Доме Правительства (г. Астана) июль 1999г.
- международной конференции «Лекарственное сырье и фитопрепараты для медицины» г. Караганда – октябрь 1999г.

На всех выставках разработанные лечебно – профилактические зубные пасты «Северал Минт + Имозимаза» и «Северал Минт + Декстраназа» пользовались большим интересом и заинтересованностью со стороны участников выставки и, в первую очередь, у стоматологов – терапевтов.

Литература:

1. Мартенссон Б.Создание рецептур современных терапевтических зубных паст// Тез. Докл. Международной научно – практически конф. «Биологически активные вещества и новые продукты в косметике», 26-28 ноября 1996 г.- Москва, 1996- С.7-8.
2. Савельев В.Н., Ким В.Е. Адсорбция компонентов косметических отдушек на поверхности гидрофосфата кальция. Журнал «Вестник АКТГУ им. Ш.Есенова»- 2002-№1.-С 82-88.
3. Яковлева В.И.,Трофимова Е.К. диагностика, лечение и профилактика стоматологических заболеваний. Минск: «Вышэйшая школа», 1996, с. 219-259.
4. Применение иммобилизованных протеолитических ферментных препаратов «Имозимоза» и «Стоматозим» в стоматологической практике. Новосибирск, АОЗТ Научная фирма «Биосиб» 1998, 20 с.
5. Заключение оклинической апробации зубной пасты «Антикариесная Северал Минт» №960820 от 200898- ММСИ им. Н.А.Семашко.
6. Клинические испытания лечебно – профилактических зубных паст с добавлением ферментов «Экстраназы» и «Имозимазы»: Отчет о НИР/ КГМА – Караганда, 2000,- 20 с.- Регистрац.№ 000209 Шифр 04.01.01.32.01
7. Методические указания по экспериментальному и клиническому испытанию профилактических и лечебных зубных паст – М.Минздрав СССР, 1983,с 26
8. Клиническая апробация зубной пасты «Северал Минт - антикариесная»: Отчет о НИР/ММСИ им. Н.А.Семашко – Москва, 1998,- 30 с. Инв. №960814.