

DOI: 10.18481/2077-7566-20-16-3-11-17
УДК: 616.31-002-085:615.454.1

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТРАНСМУКОИДНЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СИСТЕМ В ВИДЕ ПЛЕНОЧНЫХ КОМПОЗИЦИЙ В ПАРОДОНТОЛОГИИ

Саблина С.Н., Еловицова Т.М., Григорьев С.С., Епишова А.А., Шимова М.Е., Бушуева Е.Ю.

Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия

Аннотация

Предмет. Актуальность исследования связана с широкой распространенностью воспалительных заболеваний пародонта и многообразием лекарственных препаратов, используемых системно при лечении указанной патологии. Поиск эффективных подходов, направленных на достижение необходимого и адекватного терапевтического эффекта, исключающего осложнения, связанными с нежелательными воздействиями и токсическими побочными реакциями лекарственных веществ системного назначения, предполагает приоритетное использование систем локальной доставки.

Цель — изучение имеющихся литературных данных о системах локальной доставки лекарственных веществ в пародонтологии в виде трансмукоидных терапевтических систем, представленных пленочными композициями.

Методология. Исследование проводили на основе поиска и изучения научных публикаций о трансмукоидных терапевтических системах, представленных пленочными композициями, в базах данных PubMed, eLIBRARY, Scopus, Web of Sciens, Medline. Отбор материалов осуществлялся по ключевым словам.

Результаты. В обзоре представлены научные данные различных авторов, раскрыто понятие «трансмукоидные терапевтические системы», предложены основные классификации, описаны способы изготовления полимерных пленочных систем, их характеристики, приведены варианты носителей мембранных матриц и наиболее популярных соединений полимерной основы.

Выводы. Изучение литературы позволило выявить разнообразие ассортимента, свойств, характеристик и преимуществ применения трансмукоидных терапевтических систем, используемых для лечения воспалительных заболеваний пародонта. Дальнейшие подробные исследования полимерной индустрии, направленные на поддержание стабильности химической структуры, особенностей диффузии, метаболизма, растворимости и дозолимитирующей токсичности, призваны повысить безопасность и эффективность применения систем локальной доставки в виде пленочных полимерных продуктов, позволять достичь необходимого и адекватного терапевтического эффекта при лечении воспалительных заболеваний пародонта.

Ключевые слова: лечение заболеваний пародонта, трансмукоидные терапевтические системы, система локальной доставки лекарственных веществ, пленочные композиции в пародонтологии

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Светлана Николаевна САБЛИНА

ассистент кафедры терапевтической стоматологии и протезтики стоматологических заболеваний, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург
9122541494@mail.ru

Татьяна Михайловна ЕЛОВИЦОВА

д. м. н., профессор кафедры терапевтической стоматологии и протезтики стоматологических заболеваний, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург
tgma-elovik@yandex.ru

Сергей Сергеевич ГРИГОРЬЕВ

д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапевтической стоматологии и протезтики стоматологических заболеваний, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург
sergeygrig28@gmail.com

Анна Андреевна ЕПИШОВА

к. м. н., доцент кафедры терапевтической стоматологии и протезтики стоматологических заболеваний, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург
yerichova9@mail.ru

Маргарита Ефимовна ШИМОВА

к. м. н., доцент кафедры терапевтической стоматологии и протезтики стоматологических заболеваний, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург
mschimova@yandex.ru

Елизавета Юрьевна БУШУЕВА

ассистент кафедры терапевтической стоматологии и протезтики стоматологических заболеваний, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург
abramovaelizaveta07@mail.ru

Адрес для переписки: Светлана Николаевна САБЛИНА

620028, г. Екатеринбург, ул. Токарей, д. 29а

Тел.: +79126848484

9122541494@mail.ru

Образец цитирования:

Саблина С.Н., Еловицова Т.М., Григорьев С.С., Епишова А.А., Шимова М.Е., Бушуева Е.Ю.
СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТРАНСМУКОИДНЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СИСТЕМ В ВИДЕ ПЛЕНОЧНЫХ КОМПОЗИЦИЙ В ПАРОДОНТОЛОГИИ
Проблемы стоматологии, 2020, т. 16, № 3, стр. 11–17
© Саблина С.Н. и др. 2020
DOI: 10.18481/2077-7566-20-16-3-11-17

Поступила 15.08.2020. Принята к печати 31.08.2020

DOI: 10.18481/2077-7566-20-16-3-11-17

THE MODERN VIEW ON THE USE OF FILM FORMING TRANSMUCOID THERAPEUTIC SYSTEMS IN PERIODONTOLOGY

Sablina S.N., Elovikova T.M., Grigorjev S.S., Epishova A.A., Shimova M.E., Bushueva E.J.

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

Abstract

Thing. The significance of the study is associated with high prevalence of inflammatory diseases of paradontium and a variety of medications used for systemic treatment of the said pathology. Searching effective approaches aiming to achieve a required and adequate therapeutic effect excluding complications from unwanted effects and toxic side effects of systemic medications assumes the priority application of local delivery systems.

Objective — to study available literature data on local drug delivery systems as film forming transmucoïd therapeutic systems in periodontology.

Methodology. The study was based on searching and examination of scientific publications on film forming transmucoïd therapeutic systems in databases of PubMed, eLIBRARY, Scopus, Web of Sciens, Medline. The materials were searched by the key words.

Results. The review presents research data of different authors, explains the definition of transmucoïd therapeutic systems, offers main classifications, describes methods of manufacture of polymer film systems and their characteristics, gives some variants of matrix membrane transport and the most popular representatives of the basement membrane.

Conclusions. Studying literature helped to identify the diversity of the range, characteristics and advantages of applying transmucoïd therapeutic systems used to treat inflammatory diseases of paradontium. Further detailed polymer researches focused to maintain chemical stability, specifics of diffusion, metabolism, solubility and dose-limiting toxicity are intended to increase safety and efficacy of applied local polymeric film delivery systems.

Keywords: *treatment of paradontium diseases, transmucoïd therapeutic systems, local drug delivery, film compositions in periodontology*

The authors declare no conflict of interest.

Svetlana N. SABLINA

*Teaching Assistant, Department of Preventive Dentistry and Propedeutics of Dental Disease, Ural State Medical University, Yekaterinburg
9122541494@mail.ru*

Tatiana M. ELOVIKOVA

*Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Preventive Dentistry and Propedeutics of Dental Disease, Ural State Medical University, Yekaterinburg
ugma-elovik@yandex.ru*

Sergei S. GRIGORJEV

*Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Preventive Dentistry and Propedeutics of Dental Disease, Ural State Medical University, Yekaterinburg
sergeygrig28@gmail.com*

Anna A. EPISHOVA

*Candidate of Sci. (Med.), AP, Department of Preventive Dentistry and Propedeutics of Dental Disease, Ural State Medical University, Yekaterinburg
yepichova9@mail.ru*

Margarita E. SHIMOVA

*Candidate of Sci. (Med.), AP, Department of Preventive Dentistry and Propedeutics of Dental Disease, Ural State Medical University, Yekaterinburg
mschimova@yandex.ru*

Elizaveta J. BUSHUEVA

*Teaching Assistant, Department of Preventive Dentistry and Propedeutics of Dental Disease, Ural State Medical University, Yekaterinburg
abramovaelisaveta07@mail.ru*

Correspondence address: Svetlana N. SABLINA

620028, Yekaterinburg, str. Tokarey, 29a

Phone: +79126848484

9122541494@mail.ru

For citation:

Sablina S.N., Elovikova T.M., Grigorjev S.S., Epishova A.A., Shimova M.E., Bushueva E.J.

THE MODERN VIEW ON THE USE OF FILM FORMING TRANSMUCOID THERAPEUTIC SYSTEMS IN PERIODONTOLOGY

Actual problems in dentistry, 2020, vol. 16, № 3, p. 11–17

© Sablina S.N. et al. 2020

DOI: 10.18481/2077-7566-20-16-3-11-17

Received 15.08.2020. Accepted 31.08.2020

Введение

Среди всех стоматологических заболеваний, по данным Всемирной организации здравоохранения, распространенность воспалительных явлений в тканях пародонта у 15—19-летних граждан составляет 55—89 %, к 38—44 годам она возрастает до 98 %. При этом для 10—15 % населения характерна тяжелая степень развития процесса вследствие поражения всех поддерживающих структур [1—5].

Комплексное терапевтическое лечение и последующая реабилитация пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта (ВЗП) подразумевают назначение лекарственных препаратов местного и системного действия, которые составляют основу программы этиотропной, патогенетической и саногенетической медикаментозной коррекции [3—5, 13—15]. Поиск новых методов лечения указанной патологии является актуальным до сих пор и ставит новые задачи по организации помощи населению, предполагая внедрение эффективных подходов не только при применении лекарственных препаратов в различных фармакологических формах, но и способов их доставки. Данные задачи успешно реализуются благодаря современным достижениям полимерной индустрии, мировые тенденции которой свидетельствуют об интенсивном развитии отрасли, инновационных открытиях, активной разработке и динамичном продвижении различных медицинских технологий ввиду модернизации как ранее созданных, так и вновь синтезируемых полимеров [2, 4, 10—13].

Цель данного литературного обзора — изучение продуктов полимерной науки в виде систем локальной доставки лекарственных веществ, представленных биоразлагаемыми трансмукоидными терапевтическими системами (ТТС), используемыми при лечении воспалительных заболеваний пародонта.

Материалы и методы

Исследование проводили на основе поиска и изучения научных публикаций о системах локальной доставки лекарственных веществ в пародонтологии в виде трансмукоидных терапевтических систем, представленных пленочными композициями. Критерии включения: публикации с исследованиями в области разработки, синтеза, лабораторного и клинического применения трансмукоидных терапевтических систем, зарегистрированные в базах данных PubMed, eLIBRARY, Scopus, Web of Sciens, Medline. Критерии исключения: системы локальной доставки лекарственных веществ, представленные другими полимерными лекарственными формами, не ограничивающимися использованием в пародонтологии. Отбор материала осуществлялся по ключевым словам.

Результаты и их обсуждение

Наибольшую популярность сегодня в пародонтальной терапии приобретают методы локально направленного воздействия ввиду серьезных преимуществ, связанных с минимизацией общего неспецифического влияния лекарственных средств и побочных эффектов со стороны органов и систем организма пациента, но прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта [13, 21—26]. Эти методы имеют ряд преимуществ, поскольку не требуют ограничений в необходимом использовании других лекарственных веществ, а также способствуют созданию депо вводимого лекарственного препарата в заданной концентрации и без выраженного повышения его уровня в циркуляции крови [17, 18, 31].

Широко востребованной лекарственной формой в пародонтологии признаны растворимые (биоразлагаемые) пленки, или трансмукоидные терапевтические системы (ТТС) [3—7]. ТТС — это альтернативный метод направленного воздействия, являющийся одной из многочисленных систем локальной доставки лекарственных веществ (СЛДЛВ) [3, 12, 16—18].

Применение ТТС в качестве СЛДЛВ позволяет быстро создать необходимую терапевтическую концентрацию, а в случае проявления побочных действий — немедленно прекратить введение лекарственного средства, обеспечивая контроль за высвобождением [12, 17, 18]. При этом основным ограничением для приема ТТС признана необходимость введения лекарственных веществ в диапазоне их терапевтической активности в малых концентрациях, с заведомо легким проникновением. Немаловажная роль при создании ТТС отводится приятным органолептическим характеристикам, предполагающим одобрительное или комплиментарное использование ТТС пациентами на протяжении назначенного периода пародонтальной терапии, независимо от этапа лечения (этиотропное, патогенетическое, симптоматическое) [13, 16, 21, 28].

В настоящее время существуют многочисленные классификации ТТС, в основу которых положены технологический, фармакокинетический и другие принципы [3, 17, 18, 28, 21]. По технологическому принципу ТТС дифференцируют на системы резервуарного типа, дисперсионного с адгезионным и не адгезионным полимерами, микрорезервуарного и др. [17]. Фармакокинетический принцип позволяет ориентировать ТТС согласно особенностям всасывания лекарственных веществ, распределению, депонированию, метаболизму и их выведению [16—18, 24].

Последние достижения в системе полимерной индустрии позволили синтезировать биологически активные материалы на основе различных соединений. Большой популярностью в стоматологии пользуются природные полимеры (крахмал, целлюлоза), полиамиды (шелк), полимерные смолы на основе изопрена (каучук, гуттаперча), полимеры синтетиче-

ского и полусинтетического происхождения. Многие из вышеперечисленных полимеров, обладая высокой мукоадгезивной активностью и самостоятельным лечебным эффектом (рыбий желатин, коллаген, хитозан, тизоль, целлюлоза, поливинилпирролидон, диацетат и др.), способны к модификации в соответствии с фармакологическими и биологическими требованиями [10].

Структура полимерной основы ТТС обладает универсальностью и технологичностью свойств, а разработанные варианты доставки лекарственных препаратов в пародонтологии с ее помощью (нити, чипы, волокна, полоски и пленки) осуществляют направленное введение различных лекарственных веществ в зависимости от зоны применения, цели терапевтического и фармакологического воздействия [28—31].

Современная фармакологическая индустрия предлагает для клинического применения при лечении ВЗП различные по наполненности ТТС: с хлоргексидином, линкомицином, метронидазолом, лидокаином, метилурацилом, иммобилизованной протеазой, диклофенком, корой дуба, тысячелистником, зверобоем, БАД, фитопрепаратами, хлорофиллиптом, аминокaproновой кислотой и многие другие варианты, сочетающие комбинации перечисленных препаратов [1—4, 11, 13, 24, 15, 22—31].

Принимая во внимание особенности рельефа слизистой оболочки полости рта, тканей пародонта, десневой борозды или пародонтального кармана, которые представляют собой естественные резервуары, омываемые десневой жидкостью, становится очевидным доступность и удобство размещения СЛДЛВ и преимущества введения лекарственных препаратов на пленочной полимерной матрице в подобные ниши [31]. При этом реализуются такие задачи здравоохранения, как многокомпонентность композиций, фармакологическая безопасность, эффективность лечения, отсутствие смывания или проглатывания, регулируемость фармакокинетики, сокращение сроков лечения, доступность, простота использования пациентами и врачами, а также экономическая составляющая — выгодная стоимость [15, 21—31].

Изготовление полимерных пленок выполняется различными способами: за счет отлития в виде растворов или суспензий, методом прямого фрезерования, а их модификация в виде СЛДЛВ с гидрофильными или гидрофобными поверхностями расширяет ассортимент для практического применения. При этом толщина пленок может варьироваться от однослойных (особо тонкие формы — 12—100 мкм) до многослойных (на основе суспензий — 0,3—1,27 см) [10, 15, 21].

Научно-исследовательские лаборатории продолжают работу над характеристиками полимерных пленок, совершенствуя полимерную пленочную прозрачность, поверхностные свойства, толщину, тепловые особен-

ности, упругость, а также механическую прочность в период высвобождения, мукоадгезию и эластичность. Активно анализируется свойство деградации — способности полимерными пленками утрачивать массу в первые несколько часов, дней или недель в зависимости от назначения. Но длительность высвобождения лекарственных препаратов СЛДЛВ в виде ТТС — это одно из самых привлекательных характеристик, поскольку пролонгированное и последовательное высвобождение лекарственных препаратов, встроенных в полимерную основу, позволяет эффективно доставлять нужные компоненты в поврежденные ткани, воздействуя на патогенные микроорганизмы в субгингивальном и перигингивальном пространстве. Помимо изучения характеристик и воздействия полимеров на пародонтальные ткани, их разработка и синтез сами по себе являются областью научных исследований полимерной науки [12—15].

Однако следует отметить крайне мало изученный эффект, связанный с воздействием ТТС на субгингивальную микробиоту, о чем свидетельствуют незначительные данные за последние 5 лет в поисковых международных библиографических базах (PubMed, eLIBRARY), в сравнении с характеристиками и воздействием ТТС на ткани пародонта [20—24, 28—31].

Анализ данной категории СЛДЛВ показал, что большинство пленкообразующих матриц ТТС выполнены на основе хитозана, целлюлозы, коллагена, пектина, поливинилпирролидона, желатина и их сочетаний [10, 16, 17, 21]. Хитозан — в последнее время наиболее широко применяемый компонент — это деацетилированное производное хитина, линейный поликатионный гетерополисахаридный сополимер XXI века, который присутствует во внешнем панцире ракообразных, моллюсков, насекомых и некоторых грибов и является доступным сырьем, образующимся в избытке при их переработке из β-хитина. Превосходная антимикробная активность хитозана хорошо изучена и достигается по-разному: так, например, природный полимер может проникать через бактериальные клетки и взаимодействовать с ДНК, ингибируя ее транскрипцию. Кроме того, за счет адгезии бактерий к хитозану происходят нарушение строения клеточной мембраны, увеличение межклеточных пространств, околклеточной проницаемости, возникает утрата внутриклеточных компонентов. Антимикробная эффективность хитозана зависит от нескольких факторов, включая pH окружающей среды, степень деацетилирования и молекулярной массы, что позволяет использовать неповторимые свойства хитозана в различных областях. Хитозан проявляет антимикробную активность в отношении пародонтопатогенов (*P. gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *A. Actinomycetemcomitans*) и характеризуется быстрой и эффективной бактерицидной активностью (Arancibia et al.). В результате эксперимента

Sarasem et al. обнаружен интересный факт, подтверждающий опосредованное антибактериальное влияние хитозана, которое является контактно-зависимым и проявляется в виде снижения антибактериального действия его соединений с другими компонентами, например, полилактопролоном (PCL). Кроме этого, взаимодействие кислотных остатков клеточных элементов крови с аминок группами хитозана объясняет выраженные гемостатическое и коагуляционное свойства полимера. Хитозану свойственно активизировать синтезирующую активность фибробластов, что приводит к росту коллагеновых волокон и обеспечивает ускорение процессов регенерации эпителия. Одним из уникальных свойств хитозана является его способность индуцировать устойчивость к вирусным заболеваниям, предотвращать развитие фаговых инфекций среди зараженных микроорганизмов [8, 10, 13, 16, 19, 26, 29].

Целлюлоза — самый распространенный природный полимер, имеющий богатую историю использования в фармацевтической промышленности. В настоящее время изучение доставки лекарственных средств осуществляется на основе таких ее производных матриц-носителей, как ацетат целлюлозы (АЦ), натрий карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ) или гидроксипропилметилцеллюлозы (ГМЦ). Данные соединения отличаются широкими возможностями благодаря простоте применения, биосовместимости и биоразлагаемости, что демонстрирует быстрое набухание пленок на основе целлюлозы за счет способности поглощать и удерживать воду при относительно умеренных мукоадгезивных характеристиках. Поскольку целлюлоза не обладает самостоятельным антибактериальным действием, применяются всевозможные антимикробные агенты, такие как сорбиновая кислота, хлорид бензалкония, препараты меди, хлорид серебра, а также антибактериальные препараты — метронидазол, тетрациклин, миноциклин, которые в сочетании с этилцеллюлозой свидетельствуют о положительных результатах ее применения. Опыт лечения воспалительных заболеваний тканей пародонта препаратами на основе коллагена и дигестазы также повсеместно распространен и популяризован [8, 10, 21].

Пектин — гетерогенный высокомолекулярный полимер, подобно целлюлозе, имеет цепное строение и представлен большей частью полигалактуроновой кислотой, карбоксильные группы которой частично этерифицированы метиловым спиртом. Уникальным представителем данной группы является метоксилированный пектин, обладающий выраженными иммуномодулирующими свойствами и антибактериальной активностью в отношении грамотрицательных и грамположительных представителей: *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*. Вышеизложенные особен-

ности успешно позволяют использовать данный полимер как в виде матричной основы ТТС, так и самостоятельно в качестве лекарственного препарата на коллагеновой пленке [10, 11, 13, 16—18, 28—31].

Поливинилпирролидон — синтетический полимер, широко применяемый в фармации и медицине за счет своих выраженных адгезивных свойств, однородности, низкой токсичности, удобства использования в ТТС, практически нейтральных органолептических характеристик, гидрофильности, слабокислой реакции в виде раствора (рН-5) и высокой комплексообразующей способности. В этом отношении поливинилпирролидон занимает исключительное место среди высокомолекулярных соединений. Особое практическое значение имеют полимеры и сополимеры N-винилпирролидона [8, 10, 17, 18, 25—30].

Желатин, являясь основой для многих матриц-носителей в ТТС, обеспечивает за счет собственной адгезивной характеристики прочную фиксацию к поверхности, особенно при набухании в присутствии ротовой или десневой жидкости. Однако установлено, что повышение его концентрации в пленках, применяемых для лечения тканей пародонтального комплекса, приводит к ухудшению технологических показателей вследствие увеличения их толщины, высокой липкости и контаминации. При уменьшении его содержания в составах возникает, напротив, другой нежелательный эффект — снижение эластичности полимерных пленочных продуктов. Среди важных особенностей желатиновой основы признанной остается выраженная вязкость, способствующая длительному высвобождению лекарственных препаратов, что положительно сказывается на сокращении количества терапевтических процедур при клиническом применении [10, 21, 25—30].

Выводы

Таким образом, СЛДЛВ в виде полимерных ТТС — это перспективное направление как в консервативной, так и хирургической пародонтологии. Удобство формы пленочных ТТС, прямой доступ к очагу воспаления, безболезненность применения, неинвазивность, вариабельность состава и концентрации препаратов, структурная совместимость с липидным слоем клеточных мембран при контролируемом проникновении лекарственных веществ полимерной матрицы в область доставки — уникальные преимущества биоразлагаемых ТТС перед другими лекарственными формами. Дальнейшие исследования, разработка, синтез и внедрение таких систем позволят достичь необходимого и адекватного терапевтического эффекта при лечении ВЗП, избежав проблем, связанных с нежелательным системным воздействием и образованием токсичных побочных реакций, расширяя ассортимент терапевтических подходов при их применении.

Литература

1. Аверьянов, С. В. Стоматологические пленки для лечения травматических поражений слизистой оболочки рта / С. В. Аверьянов, К. А. Хайрзаманова, М. В. Галиуллина // Исторические вехи развития стоматологической службы республики Башкортостан: сборник научных трудов, посвященный 100-летию юбилею со дня образования Республики Башкортостан. – Уфа, 2019. – С. 12–17.
2. Ищенко, Е. В. Пленки на основе водорастворимых полимеров медицинского назначения / Е. В. Ищенко, В. П. Плаван, И. А. Ляшок // Инновационные технологии в текстильной и легкой промышленности: материалы докладов международной научно-технической конференции, посвященной Году науки. – Витебск, 2017. – № 2. – С. 214–217.
3. Еловицова, Т. М. Трансмуктоидные системы доставки лекарственных средств в комплексном лечении заболеваний пародонта / Т. М. Еловицова, Л. Н. Олешко // Материалы конференции стоматологов СНГ (№-5 июня 1992). – Екатеринбург, 1992. – С. 40–42.
4. Еловицова, Т. М. Комплексный препарат травы шалфея пролонгированного действия в лечении обострившихся заболеваний пародонта / Т. М. Еловицова, Г. И. Ронь // Материалы II съезда Общероссийской стоматологической ассоциации (Волгоград, 23-25 мая 1994 года). – Екатеринбург, 1995. – С. 121–122.
5. Еловицова, Т. М. Тизол как система локальной доставки лекарственных веществ в лечении пародонтита: опыт применения / Т. М. Еловицова, А. С. Емельянов // Проблемы стоматологии. – 2009. – № 4. – С. 10–13.
6. Профессионально ориентированный подход личностного развития студентов-стоматологов на клинической кафедре: качество выполнения профессиональной гигиены полости рта / Т. М. Еловицова, С. С. Григорьев, С. Н. Саблина, Д. В. Сорокумова, А. А. Епишова, А. С. Кошчев, А. А. Чагай // Проблемы стоматологии. – 2019. – № 4. – С. 177–184.
7. Качественные и количественные характеристики фторидсодержащей зубной пасты с антисептическим эффектом / Т. М. Еловицова, С. Н. Саблина, С. С. Григорьев, А. С. Кошчев, А. В. Гостеева, Р. В. Денисенко // Стоматология Большого Урала: материалы Международного конгресса: молодежная научная школа по проблемам фундаментальной стоматологии. – Екатеринбург, 2019. – С. 46–48.
8. Камская, В. Е. Хитозан: структура, свойства и использование / В. Е. Камская // Научное обозрение. Биологические науки. – 2016. – № 6. – С. 36–42.
9. Католла, В. М. Влияние микробиоты полости рта на развитие воспаления и соматических заболеваний / В. М. Католла, С. В. Тарасенко, В. Е. Комогорцева // Российский стоматологический журнал. – 2018. – № 3. – С. 162–165.
10. Латипова, А. Д. Разработка состава пленок для стоматологии / А. Д. Латипова, Е. В. Сысоева, М. А. Сысоева // Вестник технологического университета. – 2016. – № 22. – С. 168–170.
11. Ножкина, Н. Н. Обоснование состава стоматологической лекарственной пленки пролонгированного действия с кислотой янтарной и цетилпиридиния хлоридом / Н. Н. Ножкина, Е. В. Симонян, А. И. Силицкий // Сборник Материалов IV Всероссийской научно-практической Конференции с международным участием «Инновации и здоровье нации» Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия. – 2016. – № 2. – С. 459–462.
12. Применение трансмуктоидных систем доставки лекарственных средств при лечении пародонтита / Л. Н. Олешко, О. Н. Холодкова, Т. М. Еловицова, Л. В. Труфанова, В. М. Вяткин // Тезисы докладов 48 научной конференции студентов и молодых ученых (27-28 апреля 1993 года). – Екатеринбург, 1993. – С. 48–52.
13. Орехова, Л. Ю. Системы локальной доставки лекарственных препаратов в пародонтологии / Л. Ю. Орехова, Т. В. Кудрявцева, Ю. С. Буракова // Пародонтология. – 2016. – № 1. – С. 34–39.
14. Субанова, А. А. Особенности эпидемиологии и патогенеза заболеваний пародонта (обзор литературы) / А. А. Субанова // Вестник КРСУ. – 2015. – № 7. – С. 152–157.
15. Сампилова, А. М. Современное состояние исследований в области создания стоматологических пленок / А. М. Сампилова, Е. Б. Никифорова, А. В. Соповская // Международный журнал прикладных фундаментальных исследований. – 2016. – № 3. – С. 293–297.
16. Опыт лечения воспалительных заболеваний тканей пародонта препаратами на основе коллагена и дигестазы / А. В. Тимошин, А. В. Севбитов, Е. В. Ергешева, Ю. Л. Васильев // Медицинский алфавит. – 2018. – № 2. – С. 6–10.
17. Харенко, Е. А. Укоадгезивные лекарственные формы: количественная оценка взаимодействия пленок из синтетических и природных полимеров со слизистой тканью / Е. А. Харенко, Н. И. Ларионова, Н. Б. Демина // Химико-фармацевтический журнал. – 2008. – № 7. – С. 17–23.
18. Харенко, Е. А. Укоадгезивные лекарственные формы (Обзор) / Е. А. Харенко, Н. И. Ларионова, Н. Б. Демина // Химико-фармацевтический журнал. – 2009. – № 4. – С. 21–29.
19. Effects of chitosan particles in periodontal pathogens and gingival fibroblasts / R. Arancibia, C. Muturana, D. Silva, N. Tobar [et al.] // J Dent. Res. – 2013. – № 92. – P. 740–745.
20. Porphyromonas gingivalis in saliva associates with chronic and aggressive periodontitis / C. Damgaard, A. Danielsen, C. Enevold [et al.] // J Oral Microbiol. – 2019. – Vol. 11, № 1. – P. 39–45.
21. Advanced drug delivery approaches against periodontitis / J. Deeksha, G. Tarun, K. G. Amit, R. Goutam // Drug Deliv. – 2016. – Vol. 23, № 2. – P. 363–377.
22. Local drug delivery systems in the management of periodontitis: a scientific review / H. R. Dhamecha, D. Jagwani, M. Jadhav, K. Shaikh [et al.] // J. Control. Release. – 2019. – № 307. – P. 393–409.
23. Biofilm formation on the surface of modern implant abutment materials / S. Hahen, A. Wieser, R. Lang [et al.] // Clin Oral Implant. – 2014. – Vol. 12, № 26. – P. 1297–1301.
24. Antimicrobial polymers / A. Jain, L. S. Duvvuri, S. Farah, N. Beyth [et al.] // Adv. Healthc. Mater. – 2014. – № 3. – P. 1969–1985.
25. Combating multidrug-resistant Gram-negative bacteria with structurally nanoengineered antimicrobial peptide polymers / S. J. Lam, N. M. O. Brien-Simpson, N. Pantarat, A. Sulistio // Nat Microbiol. – 2016. – № 1. – P. 161–164.
26. Mucoadhesive thin films for the simultaneous delivery of microbicide and anti-inflammatory drugs in the treatment of periodontal disease / S. Y. Lim, M. Dafydd, J. Ong, L. Ord-McDermott [et al.] // Int. J. Pharm. – 2020. – № 573. – P. 37–44.
27. Novel Bioactive and Therapeutic dental polymeric materials to inhibit periodontal Pathogens and biofilms / C. Minghan, Q. Manlin, A. Lan, W. Ping [et al.] // Int J Mol Sci. – 2019. – № 2. – P. 278–285.
28. A multifunctional polymeric membrane with osteogenic and antibacterial characteristics / A. Nasajpour, S. Anasari, C. Rinoldi [et al.] // Drug. Deliv. – 2017. – Vol. 23, № 1. – P. 25–27.
29. Pichayakom, W. P. Evaluation of cross-linked chitosan micro particles containing metronidazole for periodontitis treatment / W. Pichayakom, P. Boonme // Mater Sci Eng. – 2013. – № 33. – P. 1197–1202.
30. Modified polymeric nanoparticles extern in vitro antimicrobial activity against oral bacteria / M. Torendo-Osorio, J. Babu, O. Osorio [et al.] // Materials. – 2018. – № 11. – P. 1013. doi: 10.3390/ma11061013.
31. Polymeric carriers for delivery systems in the treatment of chronic periodontal disease / M. Zieba, P. Chaber, K. Duale, M. Martinka Maksymiak [et al.] // Polymers (Basel). – 2020. – Vol. 12, № 7. – P. 1574–1579.

References

1. Averjanov, S. V., Hajrzamanova, K. A., Galiullina, M. V. (2019). Stomatologicheskiye plenki dlya lecheniya travmaticheskikh porazheniy slizистой оболочки рта [Dental films for treatment of traumatic injuries of the oral mucosa. Pages of history of the dental service of the Republic of Bashkortostan]. *Istoricheskiye vekhi razvitiya stomatologicheskoy sluzhby respubliky Bashkortostan: sbornik nauchnykh trudov, posvyashchenny 100-letnemu yubileyu so dnya obrazovaniya Respubliki Bashkortostan [Collection of scientific works devoted to the 100-anniversary of the Republic of Bashkortostan]*, Ufa, 12–17. (In Russ.)
2. Ischenko, E. V., Plavan, V. P., Ljashok, I. A. (2017). Plenki na osnove vodorastvorimyykh polimerov meditsinskogo naznacheniya [Water soluble polymer medical films. Innovative technologies of textile and consumer goods manufacturing]. *Innovatsionnyye tekhnologii v tekstil'noy i legkoj promyshlennosti: materialy dokladov mezhdunarodnoy nauchno-tekhnicheskoy konferentsii, posvyashchenny Godu nauki [Reports of international scientific and technical conference devoted to the Year of Science]*, Vitebsk, 2, 214–217. (In Russ.)
3. Elovikova, T. M., Oleshko, L. N. (1992). Transmuktoidnyye sistemy dostavki lekarstvennykh sredstv v kompleksnom lechenii zabolevaniy parodonta [Transmucoid drug delivery systems for complex treatment of periodontal disease]. *Materialy konferentsii stomatologov SNG (№-5 iyunya 1992) [Materials of the conference of CIS dental practitioners (Number 5, June 1992)]*, Ekaterinburg, 40–42. (In Russ.)
4. Elovikova, T. M., Ron, G. I. (1995). pleknsnyy preparat travy shalfeya prolongirovannogo deystviya v lechenii obostrivshikhysya zabelevaniy parodonta [Complex long-acting sage medicine for treatment of aggravated periodontal disease]. *Materialy II s'yezda Obsheerossiyskoy stomatologicheskoy assotsiatsii (Volgograd, 23-25 maya 1994 goda) [Materials of the II Congress of the All-Russian Dental Association (Volgograd, May 23-25 1994)]*, Ekaterinburg, 121–122. (In Russ.)
5. Elovikova, T. M., Emeljyanov, A. S. (2009). Tizol' kak sistema lokal'noy dostavki lekarstvennykh veshchestv v lechenii parodontita: opyt primeneniya [Tizol as the local drug delivery system for treatment of periodontal disease: experience in application]. *Problemy stomatologii [Actual problems in Dentistry]*, 4, 10–13. (In Russ.)
6. Elovikova, T. M., Grigorjev, S. S., Sablina, S. N., Sorokoumova, D. V., Epishova, A. A., Koscheev, A. S., Chagay, A. A. (2019). Professional'no oriyentirovanny podkhod lichnostnogo razvitiya studentov-stomatologov na klinicheskoy kafedre: kachestvo vypolneniya professional'noy gigiyeny polosti rta [Professional-oriented approach of

- the personal development of dental students at the Clinical Department: quality of the professional oral hygiene]. *Problemy stomatologii [Actual problems in Dentistry]*, 4, 177–184. (In Russ.)
7. Elovikova, T. M., Sablina, S. N., Grigorjev, S. S., Koscheev, A. S., Gosteeva, A. V., Denisenko, R. V. (2019). Kachestvennyye i kolichestvennyye kharakteristiki fluoridsoderzhashchey zubnoy pasty s antisepticheskim efektom [Qualitative and quantitative characteristics of fluoride antiseptic toothpaste]. *Stomatologiya Bol'shogo Urala : materialy Mezhdunarodnogo kongressa: molodezhnaya nauchnaya shkola po problemam fundamental'noy stomatologii [Congress Dentistry of the Great Urals: on problems of fundamental dentistry with school of science for youth]*. Ekaterinburg, 46–48. (In Russ.)
 8. Katola, V. M., Tarasenko, S. V., Komogortseva, V. E. (2018). Khitozan: struktura, svoystva i ispol'zovaniye [The role of oral microbiome in the development of inflammation and somatic pathology]. *Nauchnoye obozreniye. Biologicheskiye nauki [Scientific review. Biological Sciences]*, 3, 162–165. (In Russ.)
 9. Kharenko, E. A., Larionova, N. I., Demina, N. B. (2008). Vliyaniye mikrobioty polosti rta na razvitiye vospaleniya i somaticheskikh zabolevaniy [Influence of the oral cavity microbiota on the development of inflammation and somatic diseases]. *Rossiyskiy stomatologicheskiy zhurnal [Russian dental journal]*, 7, 17–23. (In Russ.)
 10. Kharenko, E. A., Larionova, N. I., Demina, N. B. (2009). Razrabotka sostava plenok dlya stomatologii [Development of the composition of films for dentistry]. *Vestnik tekhnologicheskogo universiteta [Bulletin of the Technological University]*, 4, 21–29. (In Russ.)
 11. Nozhkina, N. N., Simonyan, E. V., Sinitskiy, A. I. (2016). Obosnovaniye sostava stomatologicheskoy lekarstvennoy plenki prolongirovannogo deystviya s kislotoy yantarnoy i tsetilpiridiniya khloridom [Substantiation of the composition of a dental medicinal film of prolonged action with succinic acid and cetylpyridinium chloride]. *Sbornik Materialov IV Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy Konferentsii s mezhdunarodnym uchastiyem «Innovatsii i zdorov'ye natsii» Sankt-Peterburgskaya gosudarstvennaya khimiko-farmatsevticheskaya akademiya [Collection of materials of the 4th All-Russian Research and Practice Conference with international participation Innovations and Nation's Health]*, St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy], 2, 459–462. (In Russ.)
 12. Oleshko, L. N., Kholodkova, O. N., Elovikova, T. M., Trufanova, L. V., Vjatkin, V. M. (1993). Primeneniye transmukoidnykh sistem dostavki lekarstvennykh sredstv pri lechenii parodontita [Application of transmucoid drug delivery systems for treatment of periodontal disease]. *Tezisy dokladov 48 nauchnoy konferentsiy studentov i molodykh uchennykh (27-28 aprelya 1993 goda) [Abstracts of the 48th scientific conference of students and young scientists (April 27-28, 1993)]*, Ekaterinburg, 48–52. (In Russ.)
 13. Orekhova, L. Y., Kurjavtseva, T. V., Burlakova, Y. S. (2016). Sistemy lokal'noy dostavki lekarstvennykh preparatov v parodontologii [Local drug delivery systems in periodontology]. *Parodontologiya [Periodontology]*, 1, 34–39. (In Russ.)
 14. Subanova, A. A. (2015). Osobennosti epidemiologii i patogeneza zabolevaniy parodonta (obzor literatury) [Specifics of epidemiology and pathogenesis of periodontology (literature review)]. *Vestnik KRSU [Bulletin of the KRSU]*, 7, 152–157. (In Russ.)
 15. Sampieva, A. M., Nikiforova, E. B., Sopovskaya, A. V. (2016). Sovremennoye sostoyaniye issledovaniy v oblasti sozdaniya stomatologicheskikh plenok [Current research in development of dental films]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh fundamental'nykh issledovaniy [International journal of applied fundamental research]*, 3, 293–297. (In Russ.)
 16. Timoshin, A. V., Sevbitov, A. V., Yergesheva, E. V., Vasiljev, Y. L. (2018). Opyt lecheniya vospalitel'nykh zabolevaniy tkaney parodonta preparatami na osnove kollagena i digestazy [Experience in the treatment of inflammatory diseases of periodontal tissues by collagen- and digestase- based drugs]. *Meditsinskiy alfavit [Medical Alphabet]*, 2, 6–10. (In Russ.)
 17. Kharenko, E. A. (2008). Ukoagezivnyye lekarstvennyye formy: kolichestvennaya otsenka vzaimodeystviya plenok iz sinteticheskikh i prirodnykh polimerov so slizistoy tkan'yu [Ucoadhesive dosage forms: quantitative assessment of the interaction of films made of synthetic and natural polymers with mucous tissue]. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal [Chemical and pharmaceutical journal]*, 7, 17–23. (In Russ.)
 18. Kharenko, E. A., Larionova, N. I., Demina, N. B. (2009). Mukoagezivnyye lekarstvennyye formy (Obzor) [Mucoadhesive dosage forms (Review)]. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal [Chemical and pharmaceutical journal]*, 4, 21–29. (In Russ.)
 19. Arancibia, R., Muturana, C., Silva, D., Tobar, N. et al. (2013). Effects of chitosan particles in periodontal pathogens and gingival fibroblasts. *J Dent. Res*, 92, 740–745.
 20. Damgaard, C., Danielsen, A., Enevold, C. et al. (2019). Porphyromonas gingivalis in saliva associates with chronic and aggressive periodontitis. *J Oral Microbiol*, 11, 1, 39–45.
 21. Deeksha, J., Tarun, G., Amit, K. G., Goutam, R. (2016). Advanced drug delivery approaches against periodontitis. *Drug Deliv*, 23, 2, 363–377.
 22. Dhamecha, H. R., Jagwani, D., Jadhav, M., Shaikh, K., et al. (2019). Local drug delivery systems in the management of periodontitis: a scientific review. *J.Control. Release*, 307, 393–409.
 23. Hahen, S., Wieser, A., Lang, R., et al. (2014). Biofilm formation on the surface of modern implant abutment materials. *Clin Oral Implant*, 12, 26, 1297–1301.
 24. Jain, A., Duvvuri, L. S., Farah, S., Beyth, N. et al. (2014). Antimicrobial polymers. *Adv. Healthc. Master*, 3, 1969–1985.
 25. Lam, S. J., O'Brien-Simpson, N. M., Pantarat, N., Sulistio, A. et al. (2016). Combating multidrug-resistant Gram-negative bacteria with structurally nanoengineered antimicrobial peptide polymers. *Nat Microbiol*, 1, 161–164.
 26. Lim, S. Y., Dafydd, M., Ong, J., Ord-McDermott, L. et al. (2020). Mucoadhesive thin films for the simultaneous delivery of microbicide and anti-inflammatory drugs in the treatment of periodontal disease. *Int.J. Pharm*, 573, 37–44.
 27. Minghan, C., Manlin, Q., Lan, A., Ping, W. et al. (2019). Novel Bioactive and Therapeutic dental polymeric materials to inhibit periodontal Pathogens and biofilms. *Int J Mol Sci*, 2, 278–285.
 28. Nasajpour, A., Anasari, S., Rinoldi, C. et al. (2017). A multifunctional polymeric membrane with osteogenic and antibacterial characteristics. *Drug. Deliv*, 23, 1, 25–27.
 29. Pichayakorn, W., Boonme, P. (2013). Evaluation of cross-linked chitosan micro particles containing metronidazole for periodontitis treatment. *Mater Sci Eng*, 33, 1197–1202.
 30. Torendo-Osorio, M., Babu, J., Osorio, O. et al. (2018). Modified polymeric nanoparticles extern in vitro antimicrobial activity against oral bacteria. *Materials*, 11, 1013. doi: 10.3390/ma11061013.
 31. Zieba, M., Chaber, P., Duale, K., Martinka Maksymiak, M. et al. (2020). Polymeric carriers for delivery systems in the treatment of chronic periodontal disease. *Polymers (Basel)*, 12, 7, 1574–1579.