



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **93301** (13) **U**
(51) МПК

A61K 35/66 (2006.01)

G01N 33/569 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2014 04250</p> <p>(22) Дата подання заявки: 22.04.2014</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.09.2014</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.09.2014, Бюл.№ 18</p>	<p>(72) Винахідник(и): Мельник Володимир Семенович (UA), Дячук Едіта Йосипівна (UA), Баті Вікторія Віталіївна (UA), Левчук Ольга Богданівна (UA), Бойко Надія Володимирівна (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД "УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ", вул. Підгірна, 46, м. Ужгород, 88000 (UA)</p>
--	---

(54) КОМПОЗИЦІЙНИЙ БІОПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАПАЛЕННЯ ТКАНИН ПАРОДОНТУ І КОРЕКЦІЇ АСОЦІЙОВАНИХ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНИХ РОЗЛАДІВ КИШЕЧНИКУ У ДІТЕЙ

(57) Реферат:

Композиційний біопрепарат для лікування запалення тканин пародонту і корекції асоційованих гастроудоденальних розладів кишечнику у дітей. Він що містить штами пробіотичних бактерій *Lactobacillus acidophilus* 042 (IMB B-7413), *L casei* 021 (IMB B-7412) та *L delbrueckii* 0-22 (IMB B-7414) у рівних кількісних співвідношеннях і носій-пробиотик рослинного походження.

UA 93301 U

Корисна модель належить до галузі медицини, зокрема стоматології та гастроентерології, і може бути використана для лікування карієсу зубів та захворювань тканин пародонту дітей із асоційованими гастродуоденальними розладами кишечника.

Захворювання тканин пародонту і карієс зубів є одними з найпоширеніших захворювань рота дітей і підлітків. Основними передумовами розвитку захворювань тканин пародонту та каріозного процесу є недотримання правил гігієни рота [1], наявність каріозогенної мікробіоти [2] і сприятливих умов для її росту та розмноження. Супутніми патологіями запалення тканин пародонту у дітей є хронічні гастрити і дуоденіти, які в свою чергу пов'язані з порушенням мікробного ценозу кишечника [3,4] - прототипи.

Для підтримки і відновлення біоценозу травного тракту і профілактики карієсу зубів застосовують бактеріальні препарати, як от пробіотик Біфацил (ТОВ "АстраФарм", Україна), що містить живі ліофілізовані бактерії *Bifidobacterium udolescentis* і *Lactobacillus acidophilus*.

Найбільш близькими аналогами до запропонованої корисної моделі є: 1) пробіотик *Lactobacillus fermentum* СЕСТ 7472 активний проти ряду ентеропатогенів; 2) жувальна гумка з *Lactobacillus anti-caries*, які характеризуються специфічною дією проти збудника карієсу зубів *Streptococcus mitis* (BASF).

Однак, використання описаних вище препаратів не забезпечує одночасної поєднаної дії стосовно збудників запальних процесів тканин пародонту, карієсу зубів у дітей і підлітків і асоційованих із ними шлунково-кишкових розладів. Наявні препарати не випускаються в оптимальних і зручних для дітей лікарських формах.

Задачею корисної моделі є конструювання нового композиційного біопрепарату (синбіотику) з пробіотичною складовою (пробіотичним компонентом) і рослинним (пребіотичним) наповнювачем (носієм) для поєднаної і одночасної профілактики і лікування запальних процесів тканин пародонту та карієсу зубів у лікарській і харчовій формах, зручних для вживання дітьми і підлітками.

Поставлена задача вирішується шляхом застосування штамів лактобактерій *Lactobacillus acidophilus* 042 (ІМВ В-741 3), *L. casei* 021 (ІМВ В-7412) та *L. delbrueckii* 0-22 (ІМВ В-7414) як пробіотичної складової та носіїв рослинного походження як пребіотичної складової композиційного біопрепарату для лікування запалення тканин пародонту у дітей і корекції асоційованих гастродуоденальних розладів кишечника.

Штами лактобактерій: *Lactobacillus acidophilus* 042 (ІМВ В-7413), *L. casei* 021 (ІМВ В-7412) та *L. delbrueckii* 0-22 (ІМВ В-7414) були ізольовані з фекалій здорової дитини і ферментовані за традиційною рецептурою квашеної капусти. Вони здійснюють спрямовану протимікробну дію на домінуючі збудники запалення тканин пародонту і умовно-патогенні мікроорганізми, що спричиняють гастродуоденальні розлади кишечника.

Як пребіотична складова і одночасно носій у композиційному біопрепараті, згідно з корисною моделлю, може бути використаний водний нативний екстракт вишень (*Prunus cerasus*), який характеризується синергічною антимікробною ефективністю і стимулює ріст відібраних штамів лактобактерій. Придатними також є інші носії фруктових-овочевих походження з доведеною протизапальною і синергічною дією на ріст бактерій, а саме: 1) водний екстракт ягід чорниці (*Vaccinium myrtillus* L.), багатих на фенольні сполуки і антоціани; 2) готовий продукт - овочевий сік (компоненти - перець, морква, помідори) при фіксованому навантаженні бактеріальної біомаси на кожні 100 мл суміші 10 КУО мікроорганізмів; 4) яблучно-пектиновий концентрат, отриманий шляхом дезінтегрування яблук, екстрагування у водному середовищі, фракціонування та висушування з наступним перемелюванням та просіюванням.

Отже, об'єктом корисної моделі є композиційний біопрепарат для лікування запалення тканин пародонту і корекції асоційованих гастродуоденальних розладів кишечника у дітей, який відрізняється тим, що містить штами пробіотичних бактерій *Lactobacillus acidophilus* 042 (ІМВ В-7413), *L. casei* 021 (ІМВ В-7412) та *L. delbrueckii* 0-22 (ІМВ В-7414) і носій-пребіотик, вибраний з водних екстрактів ягід вишні або чорниці, овочевого соку з перцю, моркви та помідор і яблучно-пектинового концентрату. Штами вказаних бактерій містяться у біопрепараті згідно з корисною моделлю у рівних кількісних співвідношеннях. Ефективна кількість кожного з вказаних штамів складає 10^8 КУО/мл.

Композиційний біопрепарат розроблений наступним чином.

На підставі огляду стоматологами і гастроентерологами 80-ти рандомізовано відібраних дітей сформовано три групи: а) контрольна діти, які не мали ознак карієсу зубів, запалення тканин пародонту і будь-яких реєстрованих захворювань шлунково-кишкового тракту; б) перша експериментальна група - пацієнти, у яких діагностовано карієс зубів, запалення тканин пародонту, але у яких не виявлено симптомів гастродуоденальних порушень у кишечнику; в) друга експериментальна група - пацієнти, які перебувають на диспансерному обліку у лікаря-

гастроентеролога та мають чітко виражені ознаки карієсу зубів, запалення тканин пародонту. У всіх обстежених дітей досліджено мікробіоту рота і кишечника (табл. 1-3).

Таблиця 1

Середні значення індикаторних
мікроорганізмів, виділені зі слини пацієнтів досліджуваних груп

№ з/п	Індикаторні мікроорганізми	Контрольна група	Перша група Друга група	
			Титр, КУО/мл	
1	<i>Escherichia coli</i>	0	1,8±0,2 (10 ²)	5,3±0,2 (10 ⁴)
2	<i>Streptococcus salivarius</i>	2,3±0,2 (10 ⁴)	7,9±1,4 (10 ⁷)	3,1±0,4 (10 ⁶)
3	<i>Streptococcus mills</i>	0	5,6±0,4 (10 ⁴)	4,3±0,7 (10 ⁵)
4	<i>Bifidobacterium breve</i>	9,8±0,7 (10 ⁶)	1,2±0,3 (10 ⁶)	1,3±0,1 (10 ⁶)
5	<i>Candida spp.</i>	4,3±0,6 (10 ⁴)	6,8±0,4 (10 ⁶)	2,9±0,8 (10 ⁶)
6	<i>Enterococcus faecalis</i>	6,3±0,4 (10 ⁴)	3,3±0,7 (10 ⁴)	7,9±0,6 (10 ⁶)
7	<i>Lactobacillus spp.</i>	2,3±0,2 (10 ⁵)	4,9±0,8 (10 ⁵)	0

Таблиця 2

Середні титри індикаторних
мікроорганізмів, виділених з ясенної борозни пацієнтів досліджуваних груп

№ з/п	Індикаторні мікроорганізми	Контрольна група	Перша група Друга група	
			Титр, КУО/мл	
1	<i>Escherichia coli</i>	0	8,0±0,5 (10 ²)	4,2±0,2 (10 ⁵)
2	<i>Streptococcus salivarius</i>	7,9±0,9 (10 ⁴)	1,3±0,2 (10 ⁶)	1,0±0,1 (10 ⁶)
3	<i>Streptococcus mitis</i>	0	3,3±0,6 (10 ⁶)	0
4	<i>Candida spp.</i>	6,2±0,4 (10 ⁴)	4,3±1,2 (10 ⁴)	9,3±0,2 (10 ⁵)
5	<i>Enterococcus faecalis</i>	9,8±0,3 (10 ⁴)	7,7±0,8 (10 ⁴)	0
6	<i>Lactobacillus spp.</i>	2,3±0,2 (10 ⁶)	2,2±0,6 (10 ⁶)	0

5

Таблиця 3

Середні загальні титри індика горних
мікроорганізмів, виділених з фекалій пацієнтів досліджуваних груп

№з/п	Індикаторні мікроорганізми	Контрольна група	Перша група	Друга група
1	<i>Escherichia coli</i>	1,1±0,8 (10 ⁶)	0,3±0,2 (10 ⁶)	8,8±0,2 (10 ⁸)
2	УПЕ (умовно-патогенні ентеробактерії)	8,9±0,8 (10 ³)	6,3±0,5 (10 ⁴)	9,8±1,8 (10 ⁷)
3	<i>S. aureus</i>	0	9,5±0,9 (10 ⁵)	7,6±0,8 (10 ⁷)
3	<i>Candida spp.</i>	7,3±0,9 (10 ⁴)	6,9±0,5(10 ⁴)	2,3±0,2 (10 ⁶)
4	<i>Enterococcus faecalis</i>	4,7±0,2 (10 ⁷)	3,8±0,4 (10 ⁷)	9,0±0,7 (10 ⁵)
5	<i>Lactobacillus spp.</i>	1,3±0,2 (10 ⁶)	2,3±0,2 10 ⁸	2,6±0,4 (10 ⁴)

Мікробний ценоз слизових оболонок рота і вмісту кишечника дітей з запальними процесами до того ж характеризувався підвищеною кількістю мікроорганізмів роду *Candida* (табл. 1-3). *E. faecalis* у великих титрах ізолювано лише в слині дітей, у яких виявлено гастродуоденальні порушення у кишечнику. Представники роду *Lactobacillus* повністю відсутні в пробах слини і ясенної борозни і знайдені в незначних кількостях у вмісті товстого кишечника (табл. 3). Таким чином до індикаторних мікроорганізмів зазначених запальних процесів рота належать бактерії роду *Streptococcus*, годі як маркерними ознаками гастродуоденітів є збільшені титри *E. coli* (в тому числі зі зміненою ферментативною активністю), збільшеною частотою виділення інших умовно-патогенних ентеробактерій (УПЕ, насамперед клебсієл, цитробактеру і протею), поява у значних титрах штамів *S. aureus* і *Candida spp.*, та зменшення лактобактерій і ентерококів, що певною мірою уточнює наявні літературні дані.

Дослідження всіх ізолюваних від дітей із ознаками карієсу зубів, захворюваннями тканин пародонту і гастродуоденальної хвороби кишечника штамів мікроорганізмів на їх відношення до

Ампіциліну, Ванкоміцину, Гентаміцину, Левофлоксацину, Лінкоміцину, Меропенему. Метронідазолу, Моксифлоксацину, Новобіоцину, Оксаціліну, Олеандоміцину, Офлоксацину, Пеніциліну, Рифампіцину, Стрептоміцину, Тикарциліну, Тобраміцину, Цифлоксацину. Цефамандолу. Цефепіму. Цефоперазону. Цефуроксину показало, що найбільш чутливим до їх дії виявилися штами лактобацил, тоді як тестовані штами *S. aureus* і *C. albicans* характеризувалися резистентністю до цілого ряду тестованих антибіотиків.

Із числа ізолятів з ферментованих традиційних продуктів і вмісту шлунково-кишкового тракту здорових осіб методом сумісного культивування нами виділено три штами лактобактерій, які характеризувались високо вибірковою антагоністичною активністю стосовно культур стрептококів *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *C. albicans* і ізольованих умовно-патогенних ентеробактерій (УГЛЕ), виділених від хворих дітей (табл. 4).

Таким чином для створення нового біопрепарату були відібрані три штами мікроорганізмів. Два штами лактобактерій (*L. casei* та *L. delbrueckii*), які виділені у 2011 р. із вмісту кислої капусти домашнього виробництва за оригінальною (традиційною) рецептурою ферментації (с. Бедевля, Тячівський район в Закарпатській області) і депозитарії Інституту мікробіології і вірусології ім. Д. К. Заболотного (реєстраційні номери *L. casei* ІМВ В-7412 та *L. delbrueckii* ІМВ В-7414) і штам *L. acidophilus* ІМВ В-7413, який ізольовано з кишечнику здорової дитини як перспективний антагоніст умовно-патогенних мікроорганізмів, титри яких збільшуються при гастродуоденітах кишечнику.

Таблиця 4

Антибактеріальна дія (діаметр затримки росту, мм) штамів лактобактерій проти штамів умовно-патогенних бактерій, виділених від дітей, хворих на карієс зубів та захворювання тканин пародонту

№ з/п	Тест-культура	<i>Lactobacillus casei</i>	<i>Lactobacillus delbrueckii</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i>
1	<i>S. salivarius</i>	15,2±0,7	30,5±0,9	0
2	<i>S. mitis</i>	20,0±0,9	18,9±0,3	30,2±0,2
3	<i>S. mutans</i>	5,1±0,3	26,5±1,4	31,2±0,9
4	<i>S. a tire us</i>	14,8±1,4	14,5±1,2	8,0±2,2
5	<i>Enterococcus faecalis</i>	28,4±1,2	22,0±1,4	12,2±0,7
6	<i>Enterobacter cloacae</i>	24,8±1,8	33,0±3,1	22,1±1,2
7	<i>Proteus morgani</i> (<i>Morgani</i> <i>morgani</i>)	16,0±1,7	23,6±4,2	16,2±1,1
8	<i>E. coli</i> (лактозо-негативний штам)	19,0±1,9	22,0±0,7	15,1±2,2
9	<i>Klebsiella pneumonia subsp. oxytoca</i>	17,6±1,6	20,5±1,3	16,3±2,6
10	<i>Candida albicans</i>	17,7±2,4	22,0±1,9	30,4±1,4

Результати тестування антимікробних властивостей відібраних лактобактерій в експериментах *in vitro* та *in vivo* (на BALB/с мишах) показали, що мікроби-антагоністи були високоактивними в першу чергу стосовно штамів стрептококів і стафілококів і характеризувалися суттєвою пригнічувальною ефективністю стосовно ізольованих штамів У НЕ і *Candida albicans*.

У композиційному біопрепараті як носій бактерій можуть застосовуватись різні рослинні наповнювачі (водні екстракти, соки) з метою підвищення смакових якостей біопрепарату і забезпечення оптимальної (зручної) лікарської форми їх застосування. Однак, головна задача полягала також у виборі натуральної сировини із вираженою синергічною протибактеріальною дією і доведеною пребіотичною активністю.

Було досліджено вплив екстрактів цілого ряду їстівних рослин [4] на різні групи мікроорганізмів - представників коменсальної та умовно-патогенної мікробіоти, а також вплив яблучного пектину (15 % і 30 %) на ріст *Lactobacillus casei* та *Lactobacillus delbrueckii*. Проведені дослідження дали змогу відібрати екстракти, які не лише інгібують таргетні патогенні та умовно-патогенні бактерії, але й проявляють при цьому стимулюючий вплив на штами *L. casei*, *L. delbrueckii*, *L. acidophilus*, що є пробіотичною складовою синбіотику.

Методом сумісного культивування таку дію виявили водні екстракти вишень (*Prunus cerasus*) і чорниці (*Vaccinium myrtillus* L), овочевий сік із перцю, моркви і помідор. Зокрема нами показано, що екстракт вишень пригнічує ріст *E. faecalis*, *E. faecium*, *K. pneumoniae subsp. oxytoca*, *P. morgani*, *L. salivarius* однак стимулює ріст *L. delbrueckii*, тоді як екстракт чорниць інгібує *E. faecalis* і водночас стимулює і /... *acidophilus*. Тестований овочевий сік пригнічує ріст лактозо-

негативного штаму *E. coli*, стимулює ріст *L. casei* та *L. delbrueckii*. 15 % яблучний пектин проявив стимулюючий вплив на *L. delbrueckii*, а 30 % - на *L. casei* та *L. delbrueckii*. Крім цього яблучний пектин може бути носієм для ліофілізовано висушених бактерій, що дозволить одержати сухий концентрат композиційного біопрепарату згідно з корисною моделлю. Вказана форма біопрепарату має ряд переваг у порівнянні з готовим рідким біопрепаратом, оскільки термін його придатності буде значно довшим.

Композиційний біопрепарат було протестовано в обмежених клінічних дослідженнях на 40 добровольцях - дітях шкільного віку (від 12 до 15 років), серед яких у 28 осіб клінічно діагностовано карієс зубів та захворювання тканин пародонту і супутній гастродуоденіт, а 12 осіб становили контрольну групу.

Протягом перших 7 діб діти контрольної групи ополіскували рота суспензією *L. delbrueckii* та протягом наступних 7 діб - суспензією *L. casei*. Для цього ліофільно висушені штами лактобактерій у концентрації 10^8 КУО в 1 мл безпосередньо перед вживанням розчиняли у кип'яченій воді кімнатної температури. Дітям основної групи протягом 14 діб в якості напою давали вишневий екстракт з суспендованими бактеріями, згідно з корисною моделлю.

На початку експерименту і кінці першого і другого тижня проведено обстеження дітей лікарем стоматологом і лікарем гастроентерологом (діти, які прийняли участь у дослідженні, мають хронічний гастродуоденіт та перебувають на диспансерному обліку). У всіх пацієнтів проведено аналіз мікробного ценозу слизових оболонок і вмісту кишечника, визначено рівні секреторного IgAs в слині і копрофільтраті до і після прийому біопрепарату.

В результаті обмежених клінічних випробувань було доведено, що домінуючими серед усіх ідентифікованих видів аеробних мікроорганізмів, ізольованих із зубного нальоту хворих дітей були грам-позитивні коки, зокрема гетерогенна група стрептококів (*S. salivarius*, *S. mitis*). Із рота виділили кілька видів ентеробактерій (*K. oxytoca*, лактозо негативний штам *E. coli*, *E. faecalis*) і мікроскопічні гриби *Candida albicans*, *Cryptococcus humilosa* та *Trichosporon* spp. Мікробний аналіз вмісту ясенної борозни дав подібні результати стосовно видового складу ізольованих аеробних мікроорганізмів, однак останні виявили у більш високих титрах (10^5 чи 10^6 КУО/мл).

Після двотижневого застосування біопрепарату відмічено зміни мікробіоти слизових оболонок ротової порожнини і кишечника, що свідчить про наявність терапевтичного ефекту його застосування.

Найбільш суттєвими були зміни в мікробному ценозі біля шийки зуба, де у більшості випадків спостерігали значне зменшення титрів стрептококів (до 10^3 КУО/мл), які є основною причиною формування нальоту на зубах, запалення тканин пародонту та утворення карієсу зубів.

У хворих дітей до початку клінічного експерименту реєстрували майже повну відсутність лактобактерій, як у вмісті ясенної борозни, так і в пробах слини. Після 2-х тижневого застосування біопрепарату як у слині дітей, так і в ділянці шийки зуба були виявлені обидві лактобактерії, які містяться в препараті. Титри біфідобактерій (10^6) представлені родом *Bifidobacterium breve* протягом дослідження залишалися незмінними.

У більшості дітей до застосування біопрепарату, згідно з корисною моделлю, у вмісті кишечника переважали умовно-патогенні мікроорганізми (табл. 3). Їх кількість після 2-х тижневого вживання біопрепарату була нижчою за відповідні значення у контрольній групі (табл. 5). Слід відмітити, що вміст стафілококів знизився до ліміту визначення (до 10^1).

Таким чином, використання композиційного препарату на основі лактобактерій, згідно з корисною моделлю, забезпечує відновлення мікробіоти слизових оболонок рота і нормалізації мікробного ценозу кишечника.

Для підтвердження ефективності використання біопрепарату, згідно з корисною моделлю, тестували активність локального імунітету слизових оболонок ротової порожнини і кишечника, визначаючи зміни рівнів секреторного IgAs у дітей до і після застосування біопрепарату у слині (табл. 6) і копрофільтраті (табл. 7).

Рівні IgAs в слині більшості обстежених дітей з діагностованим карієсом зубів та захворюваннями тканин пародонту і супутнім гастродуоденітом значно вищі, що свідчать про перебіг у них запальних процесів.

Таблиця 5

Середні титри мікроорганізмів, виділених з вмісту кишечника дітей до і після застосування препарату

№ з/п	Індикаторні мікроорганізми	До застосування біопрепарату на початку експерименту	Через два тижні після початку експерименту
		Титр, КУО/мл	
1	<i>Escherichia coli</i> (лактозо-негативна)	7±0,3 (10 ⁶)	1±0,3 (10 ⁴)
2	<i>Enterococcus faecalis</i>	8,5±0,2 (10 ⁴)	2,1±2,3 (10 ⁶)
3	Інші УПЕ (умовно-патогенні ентеробактерії) - загальна кількість <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> subsp. <i>oxytoca</i>	2,8±0,5 (10 ⁶)	6,7±0,3 (10 ⁴)
4	<i>Staphylococcus aureus</i>	5,2±0,3 (10 ⁴)	0
5	<i>Cryptococcus humicola</i>	7,5±0,4 (10 ⁶)	2,5±0,2 (10 ⁶)
6	<i>Lactobacillus</i> spp.	4,3±0,3 (10 ⁴)	3,3±0,7 (10 ⁶)

Таблиця 6

Рівень секреторного IgA в слині дітей до і після застосування препарату

№ з/п	Кількість осіб серед загального числа обстежених	Середнє значення рівня IgA в слині, мг/л		
		До застосування біопрепарату на початку експерименту	Через тиждень після початку експерименту	Через два тижні після початку експерименту
1	4	1559,6±0,32	2000±0,45	200±0,21
2	9	676,3±0,41	59,32±0,2	200±0,23
3	7	667,6±0,23	42,4±0,33	200±0,3
4	6	624,3±0,21	36,26±0,24	90,03±0,23
5	2	89,9±0,11	47,64±0,15	40,92±0,14

5 Дослідження рівнів секреторного IgAs в слині дітей, що приймали композиційний біопрепарат із лактобактерій, довели, що вже через тиждень його застосування рівень IgAs у 22 пацієнтів знизився до 40 мг/л, і лише в 4-ох випадках підвищився аж від 1559,6 до 2000 мг/л. Ще через тиждень його застосування рівень IgAs зріс і в середньому дорівнював близько 200 мг/л у більшості обстежених (табл. 6), що власне є в межах норми (від 115,3-299,7 мг/л - для дорослих осіб).

10 У контрольній групі у дітей (12 осіб) рівень секреторного IgAs коливався в межах від 66,76 до 165,19 мг/л (табл. 8).

Таблиця 7

Рівень секреторного IgAs в копрофільтраті дітей до і після застосування препарату

№	Кількість осіб серед загального числа обстежених	Середнє значення рівня IgA в копрофільтраті, мг/л.	
		До застосування біопрепарату на початку експерименту	Через два тижні після початку експерименту
1	4	0,12±0,04	<0,000
2	9	4,03±0,31	5,97±0,21
3	7	15,5±0,25	<0,000
4	6	<0,000	<0,000
5	2	<0,000	<0,000

Рівень секреторного Ig A в слині контрольної групи дослідження

№ з/п	Контрольна група (всього 12 осіб)	Середнє значення рівня Ig A в слині, мг/л
1	3	92,92±0,46
2	2	165,19±0,31
3	2	155,96±0,37
4	3	67,63±0,3
5	2	66,76±0,22

Корисна модель може бути використана для нормалізації мікробіоти рота дітей, хворих на карієс зубів, захворювання тканин пародонту і шлунково-кишкові розлади в усіх лікувальних закладах.

5

Джерела інформації:

1. Лобань Г.А. Мікробне заселення ясенної рідини як об'єктивний критерій гігієни порожнини рота / Г.А. Лобань, О.В. Ганчо, В.В. Череда // Український стоматологічний альманах. -2006. - № 2. -С. 13-15.

10

2. Зорина О.А. Метод НЦР "в реальном времени" для анализа количественного и качественного соотношений микробиоценоза пародонтального кармана /О.А. Зорина. А.А. Кулаков, О.А. Борискина, Д.В. Ребриков / Стоматология.-2011. - № 3. - С. 31-33.

3. Адмакин О.И. Анализ микрофлоры налета на слизистой оболочке языка у детей и подростков с заболеваниями желудочно-кишечного тракта /О.И. Адмакин, Ад.А. Мамедов, В.И. Иванов, М.А. Ратникова //Стоматология детского возраста и профилактика.- 2010. - Т. 9. № 2. - С. 13-17.

15

4. Boyko N.V. Edible Plants Specifically Modulate Systemic and Local Immune Response /N.V. Boyko //International Scientific Conference on Probiotics and Prebiotics, Kosice, 11-12 June 2013.

5. Мельник В.С. Микробиота ротовой полости детей с заболеваниями тканей пародонта и кариеса зубов /В.С. Мельник, Э.И. Дячук, О.Б. Левчук, Р.В. Казакова, Н.В. Бойко //Международный форум "Санкт-Петербург-Гастро-2012", 14-16 мая 2012 г. -С. 58.

20

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Композиційний біопрепарат для лікування запалення тканин пародонту і корекції асоційованих гастродуоденальних розладів кишечника у дітей, який **відрізняється** тим, що містить штами пробіотичних бактерій *Lactobacillus acidophilus* 042 (ІМВ В-7413), *L casei* 021 (ІМВ В-7412) та *L delbrueckii* 0-22 (ІМВ В-7414) у рівних кількісних співвідношеннях і носій-пребіотик рослинного походження.

25

2. Композиційний біопрепарат за п. 1, який **відрізняється** тим, що носій-пребіотик рослинного походження вибирають з водних екстрактів ягід вишні або чорниці, овочевого соку з перцю, моркви та помідор і яблучно-пектинового концентрату.

30

3. Композиційний біопрепарат за п. 1, який **відрізняється** тим, що ефективна кількість кожного з вказаних штамів складає 10^8 КУО/мл.

35

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

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

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