



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **109353** (13) **C2**
(51) МПК (2015.01)
A61K 35/747 (2015.01)
A61P 29/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

<p>(21) Номер заявки: а 2014 04246</p> <p>(22) Дата подання заявки: 22.04.2014</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.08.2015</p> <p>(41) Публікація відомостей про заяву: 10.07.2014, Бюл.№ 13</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.08.2015, Бюл.№ 15</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> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 20121522680 A1, 15.11.2012 "Chewing gum with added bite". British Dental Journal 201 (5): 255. 2006 Kohajdova, Z., Karovicova, J., Greifova, M. 2006. Lactic acid fermentation of some vegetable juices. Journal of Food and Nutrition Research, vol. 45, no. 3, 115-119 Irkin R, Songun GE (2012). Applications of probiotic bacteria to the vegetable pickle products. Sci. Rev. Chem. Commun. 2(4) 562-567 Koll-Klais P, Mandar R, Leibur E, Marcotte H, Hammarstrom L, Mikelsaar M. Oral lactobacilli in chronic periodontitis and periodontal health: species composition and antimicrobial activity. Oral Microbiol Immunol. 2005 Dec;20(6):354-61 WO 2005056028 A1, 23.06.2005 KR 1020130002690 a, 08.01.2013, реферат CN 208396703 A, 04.04.2012, реферат</p>
--	---

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

(57) Реферат:

Винахід належить до біопрепарату для лікування запалення тканин пародонта і корекції асоційованих гастроудоденальних розладів кишечника у дітей, причому містить штами пробіотичних бактерій *L. acidophilus* ІМВ В-7413, *L. casei* ІМВ В-7412 та *L. delbrueckii* ІМВ В-7414 у рівних кількісних співвідношеннях і носій-пребіотик рослинного походження, що вибирають з водних екстрактів ягід вишні або чорниці, овочевого соку з перцю, моркви та помідор і яблучно-пектинового концентрату. Ефективна кількість кожного з зазначених вище штамів складає 10⁸ КУО/мл.

UA 109353 C2

Винахід належить до галузі медицини, зокрема стоматології та гастроентерології і може бути використаний для лікування карієсу зубів та захворювань тканин пародонта дітей із асоційованими гастродуоденальними розладами кишечника.

Захворювання тканин пародонта і карієс зубів є одними з найпоширеніших захворювань рота дітей і підлітків. Основними передумовами розвитку захворювань тканин пародонта 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 пародонта 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 adolescentis* і *Lactobacillus acidophilus*.

Найбільш близькими аналогами до запропонованого винаходу 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 mutans* (BASF).

Однак, використання описаних вище препаратів не забезпечує одночасної поєднаної дії стосовно збудників запальних процесів тканин пародонта, 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 винаходу 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 пародонта 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-7413), *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 пародонта 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 пародонта і умовно-патогенні мікроорганізми, що спричиняють гастро-дуоденальні розлади кишечника.

Як пребіотична складова і одночасно носій у композиційному біопрепараті згідно з винаходом 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 10^9 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 винаходу є композиційний біопрепарат для лікування запалення тканин пародонта і корекції асоційованих гастродуоденальних розладів кишечника у дітей, який відрізняється тим, що містить штам 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 винаходом 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 пародонта і будь-яких реєстрованих захворювань шлунково-кишкового тракту; б) перша експериментальна група - пацієнти, у яких діагностовано карієс зубів, запалення тканин пародонта, 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 пародонта. 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	Титр, КУО/мл	
			Перша група	Друга група
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 mitis</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 ⁶)	4,9±0,8 (10 ³)	0

Таблиця 2

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

№ з/п	Індикаторні мікроорганізми	Контрольна група	Титр, КУО/мл	
			Перша група	Друга група
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 індикаторних 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*, тоді 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 протей), поява у значних титрах штамів *S. aureus* і *Candida spp.*, та зменшення лактобактерій і ентерококів, що певною мірою уточнює наявні літературні дані.

10

15

Дослідження всіх ізольованих від дітей із ознаками карієсу зубів, захворюваннями тканин пародонта і гастроудоденальної хвороби кишечника штамів мікроорганізмів на їх відношення до Ампіциліну, Ванкоміцину, Гентаміцину, Левофлоксацину, Лінкоміцину, Меропенему, Метронідазолу, Моксифлоксацину, Новобіоцину, Оксаціліну, Олеандоміцину, Офлоксацину, Пеніциліну, Рифампіцину, Стрептоміцину, Тикарциліну, Гобраміцину, Цифлоксацину, Цефамандолу, Цефепіму, Цефоперазону, Цефуросину 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 високовибірковою антагоністичною активністю стосовно культур стрептококів *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *C. albicans* і ізольованих умовно-патогенних ентеробактерій (УПЕ), 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 кислоти капусти домашнього виробництва за оригінальною (традиційною) рецептурою ферментації (с. Бедевля, Тячівський район в Закарпатській області) і депоновані в депозитарії Інституту мікробіології і вірусології ім. Д. К. Заболотного (реєстраційні номери *L. casei* IMB B-7412 та *L. delbrueckii* IMB B-7414) і штам *L. acidophilus* IMB B-7413, який ізольовано з кишечника здорової дитини як перспективний антагоніст умовно-патогенних мікроорганізмів, титри яких збільшуються при гастроудоденітах кишечника.

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 пародонта

№ 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. aureus</i>	14,8±1,4	14,5±1,2	8,0±2,2
5	<i>Enterococcus faecalis</i>	28,4±1,8	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</i> subsp. <i>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/c мишах) показали, що мікроби-антагоністи були високоактивними в першу чергу стосовно штамів стрептококів і стафілококів і характеризувалися суттєвою пригнічувальною ефективністю стосовно ізольованих штамів УПЕ 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, головне завдання полягало 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 *L. 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 того, яблучний пектин може бути носієм для ліофілізовано висушених бактерій, що дозволить одержати сухий концентрат композиційною біопрепарату згідно з винаходом. 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 пародонта 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 винаходом.

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*, лактозонегативний штам *E. coli*, *E. faecalis*) і мікроскопічні триби *Candida albicans*, *Cryptococcus humiloca* та *Trichosporon* spp. Мікробний аналіз вмісту ясенної борозни показав 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 пародонта 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-тижневого застосування біопрепарату як в слині дітей, так і в ділянці шийки зуба були виявлені обидві лактобактерії, які містяться в препаратах. Титри біфідобактерій (10^6) представлені родом *Bifidobacterium breve* протягом дослідження залишалися незмінними.

У більшості дітей до застосування біопрепарату, згідно з винаходом, у вмісті кишечника переважали умовно-патогенні мікроорганізми (табл. 3). Їх кількість після 2-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 винаходом, забезпечує відновлення мікробіоти слизових оболонок рота і нормалізації мікробного ценозу кишечника.

Для підтвердження ефективності використання біопрепарату, згідно з винаходом, 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 пародонта 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	Індика горні мікроорганізми	До застосування біопрепарату на початку експерименту	Через два тижні після початку експерименту
		Титр, КУО/мл	
1	<i>Escherichia coli</i> (лактозо-негативна)	$7 \pm 0,3 (10^6)$	$1 \pm 0,3 (10^4)$
2	<i>Enterococcus faecalis</i>	$8,5 \pm 0,2 (10^4)$	$2,1 \pm 2,3 (10^6)$
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>	$2,8 \pm 0,5 (10^6)$	$6,7 \pm 0,3 (10^4)$
4	<i>Staphylococcus aureus</i>	$5,2 \pm 0,3 (10^4)$	0
5	<i>Cryptococcus humicola</i>	$7,5 \pm 0,4 (10^6)$	$2,5 \pm 0,2 (10^6)$
6	<i>Lactobacillus</i> spp.	$4,3 \pm 0,3 (10^4)$	$3,3 \pm 0,7 (10^6)$

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	$1559,6 \pm 0,32$	$2000 \pm 0,45$	$200 \pm 0,21$
2	9	$676,3 \pm 0,41$	$59,32 \pm 0,2$	$200 \pm 0,23$
3	7	$667,6 \pm 0,23$	$42,4 \pm 0,33$	$200 \pm 0,3$
4	6	$624,3 \pm 0,21$	$36,26 \pm 0,24$	$90,03 \pm 0,23$
5	2	$89,9 \pm 0,11$	$47,64 \pm 0,15$	$40,92 \pm 0,14$

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	$0,12 \pm 0,04$	<0,000
2	9	$4,03 \pm 0,31$	$5,97 \pm 0,21$
3	7	$15,5 \pm 0,25$	<0,000
4	6	<0,000	<0,000
5	2	<0,000	<0,000

Рівень секреторного IgA в слині контрольної групи досліджених

№ з/п	Контрольна група (всього 12 осіб)	Середнє значення рівня IgA 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

Винахід може бути використаний для нормалізації мікробіоти рота дітей, хворих на карієс зубів, захворюваннями тканин пародонта 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 ПЦР "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, О.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 ВИНАХОДУ

1. Композиційний біопрепарат для лікування запалення тканин пародонта і корекції асоційованих гастроуденальних розладів кишечника у дітей, який **відрізняється** тим, що містить штами пробіотичних бактерій *L. acidophilus* IMB B-7413, *L. casei* IMB B-7412 та *L. delbrueckii* IMB B-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. Бурлак

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

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