



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **17763** (13) **U**  
(51) **МПК (2006)**  
**A61K 31/00**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ МУКОЗАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ У ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ, ЩО ПІДЛЯГАЮТЬ ДЕНТАЛЬНІЙ ІМПЛАНТАЦІЇ**

1

2

(21) u200603681

(22) 04.04.2006

(24) 16.10.2006

(46) 16.10.2006, Бюл. № 10, 2006 р.

(72) Мудра Валентина Миколаївна, Фролов Валерій Митрофанович

(73) Мудра Валентина Миколаївна, Фролов Валерій Митрофанович

(57) 1. Спосіб корекції мукозального імунітету ротової порожнини у хворих на генералізований па-

родонтит, що підлягають дентальній імплантації, що включає введення імуноактивного препарату, який **відрізняється** тим, що як імуноактивний препарат вводять тимоген.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що тимоген вводять внутрішньом'язово у вигляді 0,01 % розчину по 1 мл (100 мкг) 1 раз на добу протягом 7-10 діб поспіль в залежності від досягнутого ефекту.

Корисна модель відноситься до галузі медицини, а саме до стоматології. Актуальність предмету корисної моделі пов'язана з тим, що в сучасних умовах дентальна імплантація (ДІ) є найбільш ефективним методом корекції адентії, який не тільки забезпечує відновлення зубного ряду та функції жування, але також максимальний косметичний та естетичний ефект. Тому ДІ часто застосовують у хворих з адентією, що пов'язана з генералізованим пародонтитом (ГП). Однак клінічний досвід показує, що при подальшому прогресуванні ГП суттєво знижений мукозальний імунітет (МІ) ротової порожнини (РП), що сприяє розвитку запальних ускладнень після проведення ДІ - мукозитів та периімплантитів, при наявності яких в подальшому посилюються процеси резорбції альвеолярної кістки та відмічається дезінтеграція денціальних імплантатів. Тому корекції МІ РП у хворих на ГП, що підлягають ДІ з приводу адентії, має суттєве значення для клінічної стоматології, як один з важливих засобів профілактики розвитку запальних ускладнень після проведення ДІ.

Відомий спосіб корекції МІ РП у хворих на ГП, що підлягають ДІ, шляхом введення таким пацієнтам імуноактивного препарату левамізолу [Данилевський М.Ф., Мохорт М.А. Фармакотерапія захворювань слизової оболонки порожнини рота і тканини пародонту. - Київ: Здоров'я, 1991. - С. 17-21.]. Однак при введенні левамізолу у частини хворих на ГП, що підлягають ДІ, відмічається активація аутоімунних реакцій, і в клінічному плані можливо посилення запально-дистрофічного процесу

в тканинах пародонту. Тому цей спосіб в теперішній час вважається вже застарілим та практично не використовується.

Існує також спосіб корекції МІ РП хворих на ГП, що підлягають ДІ, шляхом введення імуноактивного препарату тималіну внутрішньом'язово по 5-20мг 1 раз на день протягом 8-10 діб поспіль [Коленко Ю.Г. Использование средств иммунокоррекции в комплексном лечении генерализованного пародонтита // Современная стоматология. - 2001. - №4. - С. 34-37]. Однак практичне використання цього способу дозволило відмітити, що ефективність його не перевищує 60%, тоді як у 40% хворих на ГП, що підлягають проведенню ДІ, зберігається як загальний імунодефіцит, так і зниження МІ РП.

Для підвищення ефективності корекції МІ РП хворих на ГП, що підлягають проведенню ДІ, запропоновано в якості імуноактивного препарату вводити тактивін підшкірно 1 раз на добу ввечері протягом 5-7 діб поспіль [Машенко І.С. Болезни пародонта. - Днепропетровск: КОЛО, 2003. - С. 183-184.]. Це найбільш ефективний з існуючих способів і тому цей спосіб обраний в якості найближчого аналога.

До недоліків способу-найближчого аналога відноситься те, що у 25-30% хворих на ГП, що підлягають проведенню ДІ, все ж таки зберігаються загальний та місцевий імунодефіцит після проведення курсу корекції тактивіном. Крім того, у частини хворих на ГП введення тактивіну сприяє посиленню аутоімунних реакцій, що в клінічному плані характеризується посиленням запально-

(19) **UA** (11) **17763** (13) **U**

дистрофічного процесу у тканинах пародонту. Тому цей спосіб потребує подальшого удосконалення.

Задачею корисної моделі було підвищення ефективності існуючого способу корекції мукозального імунітету ротової порожнини у хворих на ГП, що підлягали дентальній імплантації.

Вказана задача досягається тим, що в якості імуноактивного препарату хворих на ГП, що підлягають проведенню ДІ, вводять тимоген. Тимоген має ті переваги відносно тактивіна та інших препаратів імуномодуючої дії з групи тимоиметиків, що він є синтетичним дипептидом (глутаміл-триптофан) і тому в цьому препараті, на відміну від тімаліну, немає ніяких баластних речовин. Виходячи з цього, тимоген не може викликати або посилювати вираженість аутоімунних реакцій. Крім того, за експериментальним та деякими клінічними даними імуномодуюча активність тимогена майже в 100 разів перевищує імуномодуючу дію інших препаратів групи тимоиметиків. Тимоген спроможний оказувати чітко виражену імунокоруючу дію, а саме активувати клітинні фактори імунітету, посилювати проліферацію та диференційовку попередників Т-лімфоцитів, нормалізувати співвідношення Т-хелпери/Т-супресори та суттєво збільшувати природню антиінфекційну резистентність організму. В той же час за даними авторів корисної моделі тимоген спроможний посилювати мукозальний імунітет при його віхідному зниженому рівні.

Ці дані стосовно позитивного впливу тимогену на показники МІ РП, зокрема при ГП, була вперше отримані саме авторами корисної моделі, вона раніше не були відомими і тому також складають предмет корисної моделі. Крім того, нами було встановлено досвідним шляхом, що для повної нормалізації основних показників МІ РП у хворих на ГП, що підлягають ДІ, потрібно від 7 до 10 ін'єкцій тимогену у вигляді 0,01% розчину по 1мл (100мкг) внутрішньом'язово 1 раз на день, в залежності від вихідних показників МІ РП.

Заявлений спосіб корекції МІ РП хворих на ГП, що підлягають проведенню ДІ, здійснюється таким чином. При встановленні діагнозу ГП у хворих з адентією, що підлягають проведенню ДІ, в них аналізують стан МІ РП шляхом вивчення вмісту у ротоглоточному секреті (РГС) секреторного імуноглобуліну А (IgA), концентрації прозапальних цитокінів - інтерлейкіну 1-бета (ІЛ-β) та фактору некрозу пухлин альфа (ФНП-α), протизапального цитокіну інтерлейкіну 10 (ІЛ-10) методом імунофе-

рментного аналізу (ІФА) з відповідними тест-системами, сертифікованими в Україні, та підраховують індекси Мащенко (ІМ): ІМ-1 як співвідношення ІЛ-β/ІЛ-10 та ІМ-2 як співвідношення ФНП-α/ІЛ-10. Для вивчення МІ, а саме показників локального цитокінового статусу РП використовують сертифіковані в Україні та доступні за ціною для лабораторної служби набори реагентів виробництва НПО „Протеїновий контур” (РФ - СПб), а саме ProCon ІЛ-β, ProCon TFN-α, ProCon ІЛ-10. Дослідження методом ІФА проводять на імуноферментних аналізаторах з використанням інструкції фірми-виробника.

При розробці корисної моделі авторами було проведення дослідження МІ РП двох груп хворих з діагнозом ГП, що знаходилися під наглядом, та підлягали проведенню ДІ з приводу адентії, обумовленої наявністю запально-дистрофічного процесу у пародонті. При цьому пацієнти обох груп отримували загальноприйняте місцеве лікування ГП. Крім того, пацієнтам основної групи (48 осіб) додатково вводили імуноактивний препарат тимоген внутрішньом'язово по 1,0мл (100мкг) у вигляді 0,01% розчину 1 раз на добу протягом 7-10 діб поспіль в залежності від досягнутого ефекту. Хворі групи зіставлення (40 осіб) отримували лише загальноприйняте в стоматології місцеве лікування ГП. Обидві групи обстежених хворих - основна та зіставлення були рандомізовані за віком, статтю пацієнтів та ступенем ГП.

Цифрові дані, які були отримані, оброблялися математично за допомогою сучасних методів варіаційної статистики, розрахованих на аналіз ефективності лікарських засобів з використанням персонального комп'ютеру Celeron 300 А.

До початку проведення лікування хворих на ХГП, які підлягали ДІ з приводу адентії, порушення з боку МІ РП були однотипові в обох групах, які були під наглядом - основній та зіставлення (таблиця 1).

Дійсно, з таблиці 1 видно, що концентрація прозапальних цитокінів у РГС була суттєво підвищена відносно норми: в основній групі ІЛ-1β - в середньому в 3,28 рази ( $P<0,001$ ), ФНП-α - в 4,65 рази ( $P<0,001$ ), у групі зіставлення відповідно ІЛ-1β - в 3,21 рази ( $P<0,001$ ) та ФНП-α - в 4,5 рази ( $P<0,001$ ). У той же час не було виявлено вірогідних розбіжностей між показниками ІЛ-1(3 та ФНП-α в основній групі та групі зіставлення ( $P>0,05$ ), що свідчить про однакове вираження зсувів концентрації прозапальних цитокінів в обох групах.

Таблиця 1

Показники мукозального імунітету  
ротоглотки хворих на ГП, що підлягають ДІ, до початку лікування ( $M \pm m$ )

Показники	Норма	Групи обстежених хворих		P <sub>2</sub>
		основна (n=48)	зіставлення (n=40)	
slgA (г/л)	1,16±0,08	0,39±0,03 P <sub>1</sub> <0,001	0,42±0,04 P <sub>1</sub> <0,001	>0,05
1	2	3	4	5
ІЛ-1β (нг/мл)	8,6±0,5	28,2±1,2 P <sub>1</sub> <0,001	27,6±1,3 P <sub>1</sub> <0,001	>0,05

Продовження таблиці 1

1	2	3	4	5
ФНП- $\alpha$ (пг/мл)	5,44 $\pm$ 0,3	25,1 $\pm$ 1,3 $P_1 < 0,001$	24,3 $\pm$ 1,5 $P_1 < 0,001$	>0,05
ІЛ-10 (пг/мл)	1,28 $\pm$ 0,05	0,89 $\pm$ 0,06 $P_1 < 0,05$	0,92 $\pm$ 0,08 $P_1 < 0,05$	>0,05
ІМ-1	6,75 $\pm$ 0,04	31,69 $\pm$ 1,3 $P_1 < 0,001$	30,0 $\pm$ 1,35 $P_1 < 0,001$	>0,05
ІМ-2	4,22 $\pm$ 0,03	28,2 $\pm$ 1,2 $P_1 < 0,001$	26,4 $\pm$ 1,25 $P_1 < 0,001$	>0,05

Примітка: у табл. 1 та 2  $P_1$  відображає вірогідність розбіжностей між показниками хворих та нормою;  $P_2$  - між показниками в основній групі та групі зіставлення.

Концентрація протизапального цитокіну ІЛ-10, навпаки, була в обох групах помірно знижена, а саме в основній групі в середньому в 1,44 рази та групі зіставлення - в 1,39 рази відносно норми ( $P < 0,05$ ). Отже, концентрація протизапального цитокіну в РГС була знижена в обох групах практично однаково ( $P > 0,05$ ). При обчисленні індексів Машенко було встановлено, що обидва індекси (ІМ-1 та ІМ-2) в обох групах суттєво підвищені. Так, кратність збільшення ІМ-1 відносно норми склала в основній групі 4,69 рази ( $P < 0,001$ ), в групі зіставлення - 4,44 рази ( $P < 0,001$ ), ІМ-2 - відповідно 6,68 раз ( $P < 0,001$ ) та 6,26 раз ( $P < 0,001$ ). Таким чином, в обох групах обстежених хворих до початку лікування відмічено суттєве переваження прозапальних властивостей крові над протизапальними концентрація  $\text{slgA}$  була знижена в обох групах - в основній у середньому в 2,97 рази відносно норми ( $P < 0,001$ ) та в групі зіставлення - в 2,76 рази ( $P < 0,001$ ).

Отже, до початку проведення лікування ГП у пацієнтів, які підлягали проведенню ДІ, в обох групах (основній та зіставлення) відмічалися одно типові зсуви з боку показників МІ РГ. Вони харак-

теризувалися зниженням в РГС концентрації  $\text{slgA}$ , який забезпечує захист слизових оболонок від бактеріальних агентів та вираженим дисбалансом з боку цитокінового профілю хворих, а саме - підвищенням вмісту прозапальних цитокінів (ІЛ-1 $\beta$  та ФНП- $\alpha$ ) при помітному пониженні концентрації протизапального цитокіну ІЛ-10, у зв'язку з чим індекси Машенко (ІМ1 та ІМ-2) суттєво підвищувалися.

При повторному проведенні імунологічного обстеження після завершення курсу лікування та досягнення клінічної ремісії ГП у хворих, які були під наглядом, було встановлено, що в основній групі (яка отримувала лікування згідно до заявленого способу) мала місце чітка позитивна динаміка проаналізованих показників МІ РГ, яка характеризувалася зниженням концентрації прозапальних цитокінів (ІЛ-1 $\beta$  та ФНП- $\alpha$ ), підвищенням вмісту протизапального цитокіну (ІЛ-10), у зв'язку з чим індекси Машенко (ІМ-1 та ІМ-2) знижувалися до верхньої межі норми та підвищенням рівня  $\text{slgA}$  у РГС до нижньої межі норми (таблиця 2).

Таблиця 2

Показники мукозального імунітету ротоглотки хворих на ГП, що підлягають ДІ, після завершення курсу лікування (М $\pm$ м)

Показники	Норма	Групи обстежених хворих		$P_2$
		основна (n=48)	зіставлення (n=40)	
$\text{slgA}$ (г/л)	1,16 $\pm$ 0,08	1,05 $\pm$ 0,05 $P_1 > 0,05$	0,68 $\pm$ 0,04 $P_1 < 0,01$	<0,01
ІЛ-1 $\beta$ (пг/мл)	8,6 $\pm$ 0,5	10,3 $\pm$ 0,6 $P_1 > 0,05$	16,8 $\pm$ 0,7 $P_1 < 0,01$	<0,05
ФНП- $\alpha$ (пг/мл)	5,4 $\pm$ 0,3	6,6 $\pm$ 0,4 $P_1 > 0,05$	12,3 $\pm$ 0,5 $P_1 < 0,01$	<0,01
ІЛ-10 (пг/мл)	1,28 $\pm$ 0,05	1,22 $\pm$ 0,06 $P_1 > 0,05$	1,02 $\pm$ 0,05 $P_1 < 0,01$	<0,05
ІМ-1	6,75 $\pm$ 0,04	8,44 $\pm$ 0,9 $P_1 > 0,05$	16,47 $\pm$ 0,85 $P_1 < 0,001$	<0,01
ІМ-2	4,22 $\pm$ 0,03	5,41 $\pm$ 0,5 $P_1 > 0,05$	12,06 $\pm$ 0,6 $P_1 < 0,001$	<0,001

Індекси Машенко (ІМ-1 та ІМ-2) свідчили про нормалізацію співвідношення між прозапальним та протизапальним цитокінами у хворих на ГП основної групи, які отримували лікування згідно заявленого

способу, та, таким чином, нормалізацію або значне покращення локального цитокінового спектру хворих.

У групі зіставлення, яка отримувала лікування ГП згідно існуючого способу-найближчого аналога, також мала місце тенденція до відновлення показників МІ РП, однак суттєво меша, ніж у хворих основної групи. Тому після завершення курсу лікування хворих та досягнення клінічної ремісії пародонтиту у пацієнтів цієї групи показники МІ РП суттєво відрізнялися як відносно норми, так і відносно відповідних показників основної групи. Так, вміст ІЛ- $\beta$  в РГС хворих групи зіставлення в цей період обстеження був в 2 рази вище норми ( $P < 0,01$ ) та в 1,6 рази вище аналогічного показника в основній групі ( $P < 0,05$ ), концентрація ФНП- $\alpha$  - в 2,28 рази вище норми ( $P < 0,01$ ) та в 1,86 рази вище показника основної групи ( $P < 0,01$ ), ІМ-1 - в 2,44 рази вище норми ( $P < 0,001$ ) та в 1,95 рази вище цього індексу в основній групі хворих ( $P < 0,01$ ), ІМ-2 - в 2,86 рази вище норми ( $P < 0,001$ ) та в 2,22 рази вище відповідного показника у хворих основної групи ( $P < 0,001$ ). Навпаки, вміст sIgA у РГС хворих основної групи був в 1,54 рази вище, ніж у пацієнтів групи зіставлення ( $P < 0,01$ ). Концентрація протизапального цитокіну ІЛ-10 в основній групі хворих нормалізувалася, та в групі зіставлення залишалася в 1,25 рази нижче норми ( $P < 0,05$ ) та в 1,2 рази нижче даного показника у хворих основної групи ( $P < 0,05$ ).

Таким чином, встановлено, що здійснення заявленого способу корекції МІ РП у хворих на ГП, що підлягають ДІ, сприяє нормалізації показників локального цитокінового профілю що свідчить про патогенетичну обґрунтованість заявленого способу. При здійсненні заявленого способу використовуються вітчизняні препарати, які доступні за ціною та є в достатній кількості в аптечній мережі України. Спосіб не потребує дефіцитних або коштовних препаратів. Ніяких побічних ефектів при використанні заявленого способу, в тому числі алергічних реакцій, не було. Умовний економічний ефект при використанні заявленого способу складає біля 206 гривень на 1 хворого.

Наводимо конкретні приклади використання заявленого способу.

#### Приклад 1.

Хворий К., 29 років, протягом останніх 8 років страждає на ГП, неодноразово лікувався у стоматолога-пародонтолога, за цей період втратив 5 зубів на нижній щелепі, з приводу чого потребує проведення ДІ. На момент обстеження експертним шляхом в хворих встановлено наявність ГП І ступеню тяжкості за сукупністю клінічних та рентгенологічних (показники резорбції альвеолярної кістки) даних. Проведено лабораторне (імунологічне) дослідження стану мукозального імунітету ротової порожнини методом імуноферментного аналізу (ІФА). При цьому у хворого К. вивчали вміст у РГС sIgA методом радіальної імунодифузії за Мапсіні е. а., концентрацію прозапальних цитокінів ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$ , ІЛ-10, а також індексів Машенко (ІМ-1, ІМ-2). Дослідження цитокінового профілю РГС здійснювали за допомогою сертифікованих в Україні тест-систем виробництва НПО „Протеїновий контур” (РФ - СПб), ProCon IL-1 $\alpha$ , ProCon TFN- $\alpha$ , ProCon IL-10 на імуноферментному аналізаторі PR 1200 виробництва фірми Sanofi Diagnostics Pasteur (Франція) з використанням інструкції фірми-

виробника. При цьому отримані такі дані: концентрація sIgA в РГС складала 0,36г/л, вміст ІЛ-1 $\beta$  - 28,8пг/мл, ФНП- $\alpha$  - 25,5пг/мл, ІЛ-10 - 0,85пг/мл, ІМ-1 складав 33,88; ІМ-2 - 30,0. Отже, концентрація sIgA в РГС хворого К. була в середньому в 3,2 рази нижче норми, ІЛ-1 $\beta$  - в 3,3 рази, ФНП- $\alpha$  - в 4,7 рази вище норми, ІЛ-10 - в 1,5 рази нижче норми, показник ІМ-1 - в 5,0 разів вище норми та ІМ-2 - в 7,1 разів вище норми. Отже, встановлені суттєві порушення МІ РП хворого К., що характеризуються значним пригніченням секреторного ІgA, який обумовлює захист слизової оболонки від бактеріальних агентів, зменшення концентрації у РГС протизапального цитокіна - ІЛ-10 та суттєве збільшення протизапальних цитокінів - ІЛ-1 $\beta$  та ФНП- $\alpha$  зі значним підвищенням індексів Машенко, що свідчить про дисбаланс цитокінового профілю РП.

У зв'язку з виявленням порушень МІ РП хворого К. з діагнозом ГП, що підлягав проведенню ДІ, йому було проведено курс імунокорекції за допомогою імуноактивного препарату тимогену. Тимоген вводили внутрішньом'язово у вигляді 0,1% розчину по 1мл 1 раз на добу 7 днів поспіль. Після проведення курсу введення імуноактивного препарату тимогену здійснено повторне дослідження стану МІ РП у хворого К. При імунологічному дослідженні з інтервалом 10 днів від попереднього отримані такі результати: sIgA в РГС склав 1,12г/л, тобто збільшився в 3,1 рази відносно попереднього рівня та досяг норми; концентрація ІЛ-1 $\beta$  - 8,8пг/мл, тобто збільшилася в 3,3 рази, вміст ФНП- $\alpha$  - 5,6пг/мл, що в 4,55 рази нижче попереднього показника даного цитокіну, ІЛ-10 - 1,22пг/мл, що в 1,44 рази вище попереднього рівня даного показника. ІМ-1 склав при повторному дослідженні 7,2 та ІМ-2 - 4,59, що відповідає верхньої межі норми.

Отже, проведення імунокорекції за допомогою тимогену забезпечило у хворого К. нормалізацію показників МІ РП - як sIgA, так і цитокінового профілю, що покращило умови для проведення ДІ. Після здійснення ДІ при диспансерному обстеженні протягом 1 року встановлено відсутність запальних ускладнень з боку ротової порожнини, показники МІ залишалися стабільними, що свідчить про добрий ефект проведеної імунокорекції.

#### Приклад 2.

Хвора М., 52 років, домогосподарка, страждає на ГП протягом останніх 12 років, на момент обстеження експертним шляхом в неї встановлено наявність ГП ІІ ступеню тяжкості. За період хвороби втратила 3 зуби на нижньої щелепі та 3 - на верхньої, з приводу часткової адентії потребує проведення ДІ. При імунологічному обстеженні встановлені суттєві порушення з боку МІ РП: концентрація sIgA в РГС складала 0,28г/л (в 4,1 рази нижче норми), рівень ІЛ-1 $\beta$  був підвищений до 29,5пг/мл (в 3,4 рази вище норми), ФНП- $\alpha$  - до 26,8пг/мл (в 4,96 рази вище норми), ІЛ-10 - знижений до 0,86пг/мл (в 1,49 рази нижче норми). В цей період обстеження ІМ-1 складав у хворої М. 34,3; ІМ-2 - 31,16, що було відповідно в 5,1 рази та в 7,38 рази вище норми.

Виходячи з виявлених порушень МІ РП у хворій М., їй було призначено проведення імунокорекції за допомогою імуноактивного препарату тимо-

гену. Тимоген вводили внутрішньом'язово у вигляді 0,01% розчину по 1мл (100мкг) 1 раз на добу протягом 10 діб поспіль.

При здійсненні повторного вивчення показників МІ РП через 12 діб (тобто після завершення курсу введення тимогену) було відмічено підвищення IgA у РГС до 1,12г/л, тобто до норми; зниження вмісту ІЛ-1 $\beta$  до 8,2пг/мл та ФНП- $\alpha$  до 5,6пг/мл, підвищення рівня ІЛ-10 до 1,23пг/мл та зниження ІМ-1 до 6,66 та ІМ-2 до 4,55.

Отже, після завершення курсу імунокорекції за допомогою тимогену відмічено практично повна нормалізація показників МІ РП хворої М., якої в подальшому була здійснена ДІ. За даними при диспансерного обстеження протягом 1 року ускладнень ДІ та інших запальних процесів у РП хворої М. не відмічено, показники МІ РП залишалися ста-

більними, що свідчило про ефективність проведеного курсу імунокорекції.

Таким чином, отримані дані свідчать, що заявлений спосіб корекції мукозального імунітету РП у хворих на ГП, що підлягають проведенню ДІ, корисний і має суттєві переваги відносно відомого способу-прототипу. Заявлений спосіб технічно простий, не потребує дефіцитних або коштовних ліків. Тимоген виробляється низкою вітчизняних фармацевтичних підприємств та є в достатній кількості в аптечній мережі України. При здійсненні заявленого способу не відмічено яких-небудь небажаних реакцій на введення тимогену, в тому числі алергічних. Це є підставою для рекомендації по поширеному використанню заявленого способу в клінічній стоматології.