



УКРАЇНА

(19) UA (11) 33194 (13) U

(51) МПК (2006)

A61K 33/18

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту(54) СПОСІБ ІМУНОКОРЕКЦІЇ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАРОДОНТИТ, ПОЄДНАНИЙ З СИНДРОМОМ
ВТОРИННОГО ІМУНОДЕФІЦИТУ

1

2

(21) u200802101

(22) 19.02.2008

(46) 10.06.2008, Бюл.№ 11, 2008 р.

(72) МУДРА ВАЛЕНТИНА МИКОЛАЇВНА, UA,
ФРОЛОВ ВАЛЕРІЙ МИТРОФАНОВИЧ, UA(73) МУДРА ВАЛЕНТИНА МИКОЛАЇВНА, UA,
ФРОЛОВ ВАЛЕРІЙ МИТРОФАНОВИЧ, UA

(57) 1. Спосіб імуноткорекції при хронічному пародонтиті, поєднаному з синдромом вторинного імунотдефіциту (ВІД), що включає введення імунотактивного препарату поліоксидонію (ПО), який відрізняється тим, що додатково вводять імунотактивний та протизапальний препарат амізон.

2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що амізон вводять усередину після їжі по 0,25г 3-4 рази на день протягом 7 діб після при ВІД I ступеня, 12 діб після при ВІД II ступеня та 15 діб після при ВІД III ступеня вираженості.

3. Спосіб за пп. 1, 2, який відрізняється тим, що ПО вводять внутрішньом'язово по 6мг 1 раз на добу протягом 3 діб після; потім через день ще 2 ін'єкції (усього 30мг препарату) при ВІД I ступеня, 4 ін'єкції (усього 42мг) при ВІД II ступеня та 7 ін'єкцій (усього 60мг) при ВІД III ступеня вираженості.

Корисна модель відноситься до галузі медицини, а саме до стоматології та клінічної імунотології і торкається способів імуноткорекції при захворюваннях пародонта, які перебігають на тлі вторинного імунотдефіциту (ВІД).

Актуальність предмету корисної моделі пов'язана зі значним поширенням в сучасних умовах захворювань пародонту, особливо хронічного пародонтиту (ХП), який нерідко перебігає на тлі ВІД, та тому з'являє значну резистентність до загальноприйнятого лікування.

Відомий спосіб імуноткорекції при ХП, який перебігає на тлі ВІД, шляхом введення хворим на дану патологію метілурацилу (метаціла) усередину по 0,5г 4 рази на день протягом 20-30 днів після, а при необхідності також місцево на слизову оболонку ясен у вигляді 5-10% метілурацилової мазі, яку закладають у пародонтальні кишені [Лемецкая Т.И., Козловская А.Н., Лукашева В.И. и др. Болезни пародонта: Методич. рекомендации. - М., 1985. - С.23-28].

Однак цей спосіб не забезпечує відновлення імунотологічного гомеостазу при вираженому ВІД (II-III ступеня) і тому потребує удосконалення.

Був розроблений також спосіб імуноткорекції при ХП, який перебігає на тлі ВІД, шляхом введення хворим імунотактивного препарату левамизолу (декарису) по 150мг 3-5 діб після або через день [Мащенко И.С. Показатели иммунологической ак-

тивности у больных пародонтитом и ее коррекция //Стоматология. - 1981. -Т.60, №4. -С.23-25].

Однак в подальшому було встановлено, що у частини хворих на ХП при введення левамизолу викликає розвиток або активацію аутоімунних реакцій, що може негативно впливати на перебіг хронічного запального процесу у пародонті. Тому цей спосіб імуноткорекції в теперішній час вважається вже застарілим, та практично не використовується у стоматологічній практиці у зв'язку з можливістю викликати у хворих побічний ефект.

Було також запропоновано проводити імуноткорекцію при ХП, який перебігає на тлі ВІД, шляхом введення таким хворим препарату тимуса тималіна по 5-20мг щоденно, на курс імуноткорекції від 8 до 10 ін'єкцій препарату, в залежності від досягнутого ефекту в плані нормалізації імунотологічних показників [Коленко Ю.Г. Использование средств иммунокоррекции в комплексном лечении генерализованного пародонтита //Современная стоматология. - 2001. - №4. -С.34-37].

Цей спосіб більш ефективний, ніж попередній, однак у частини хворих на ХП з найбільш вираженими проявами ВІД (переважно III ступеню) він забезпечує лише нетривалий ефект, після чого знову посилюються ознаки ВІД, а в клінічному плані відмічається активація запального процесу у пародонті та загострення хронічного пародонтиту.

Тому цей спосіб імуноткорекції хворих на ХП, який перебігає на тлі ВІД, був удосконалений шля-

(13) U

(11) 33194

(19) UA

хом призначення пацієнтам іншого препарату тимуса - тактивіна (Т-активіна), введення якого пропонується підшкірно 1 раз на добу, увечері, по 1мл 0,01% розчину, на курс імункорекції від 5 до 7 ін'єкцій тактивіну [Мащенко И.С. Болезни пародонта. - Днепропетровск: КОЛО, 2003. - С.183].

Цей спосіб імункорекції хворих на ХП, який перебігає на тлі ВІД, більш ефективний, ніж попередні, та забезпечує в більшості випадків позитивний ефект в плані нормалізації імунологічних показників. Однак у частини хворих він все ж таки сприяє активації аутоімунних реакцій або загостренню запального процесу у пародонті і тому потребує подальшого удосконалення. Крім того, введення тактивіну протипоказано при наявності у хворих алергічної патології, яка, в той же час, нерідко зустрічається при ХП на тлі ВІД у вигляді супутнього захворювання.

Вважаючи на недоліки існуючих способів імункорекції при ХП, що перебігає на тлі ВІД, був розроблений спосіб імункорекції хворих з даним патологічним станом, який включає введення нового синтетичного імунотактивного препарату поліоксидонія (Polyoxidonium) шляхом внутрішньом'язових ін'єкцій по 6мг 2 рази на тиждень, усього 10 ін'єкцій (60мг) на курс імункорекції [Шаповалов В.Д. Влияние полиоксидония на клинические показатели больных хроническим пародонтитом, протекающим на фоне вторичной иммунной недостаточности //Иммунология. -2001. -№6. -С.34-36]. Цей спосіб найбільш ефективний з існуючих і тому обраний в якості прототипу.

До недоліків прототипу відноситься те, що у частини хворих з вищезгаданим високим рівнем прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ФНП- α) в ясенній крові хворих та ротоглоточному секреті (РГС), що свідчить про активацію запального процесу в пародонті, введення поліоксидонія (ПО) не сприяє зниженню концентрації цих цитокінів, тобто ПО діє як імуностимулюючий препарат, однак не забезпечує імунотактивуючу і тому не призводить до нормалізації цитокінового спектру у ясенній крові та РГС, що говорить про збереження порушень з боку місцевого (регіонального) імунітету. Тому цей спосіб потребує подальшого удосконалення.

Задачею корисної моделі було удосконалення існуючого способу імункорекції при ХП, який перебігає на тлі ВІД, а саме нормалізації регіонального (місцевого) імунітету ротоглотки (РГ) в цілому та зокрема імунного статусу та цитокінового профілю тканин пародонту.

Для досягнення рішення вказаної задачі корисної моделі, нами пропонується додатково до введення ПО призначати хворим на ХП, який перебігає на тлі ВІД, також імунотактивний та протизапальний препарат амізон, що посилює позитивні механізми імунотактивної дії ПО та в той же час сприяє зниженню надмірної концентрації прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ФНП- α) у РГС та ясенній крові хворих на ХП, та сприяє ліквідації як загальних (системних) так і локальних (місцевих, регіональних) порушень з боку імунного статусу хворих на ХП.

Наша пропозиція щодо додаткового введення хворим на ХП, який перебігає на тлі ВІД, поряд з ПО також амізону, базується на вперше встанов-

леної авторами моделі в експерименті, та потім підтвердженої в клінічних умовах закономірності, що при сумісному введенні ПО і амізону, відмічається посилення позитивного впливу цих обох препаратів на імунні показники, особливо на фагоцитарну реакцію макрофагів/моноцитів та нейтрофілів по типу сумації та навіть взаємного потенціювання імуностимулюючих спроможностей обох препаратів, та в той же час реалізується в повному обсязі протизапальна активність амізону, що сприяє зменшенню інтенсивності запального процесу у пародонті, та водночас покращенню цитокінового спектру РГС та ясенній крові, а саме зменшенню надмірної концентрації прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ФНП- α) та відновленню імунологічного гомеостазу в цілому.

Отже, оскільки нами був вперше виявлений позитивний ефект комбінації ПО та амізона на імунологічні показники у хворих на ХП, який перебігає на тлі ВІД, пов'язаний з взаємним потенціюванням позитивної фармакологічної дії цих обох імунотактивних препаратів, це було підставою для розробки даної корисної моделі. Раніше комбінація ПО та амізону у хворих на ХП, в тому числі на тлі ВІД, не використовувалася.

В технічному плані заявлений спосіб здійснюється таким чином. Після проведення імунологічного обстеження хворого на ХП та встановлення наявності в нього ВІД, хворому призначають ПО внутрішньом'язово по 6мг 1 раз на добу протягом 3 діб поспіль, потім через день ще 2 ін'єкції при ВІД I ступеня вираженості, 4 ін'єкції при ВІД II ступеня та 7 ін'єкцій при ВІД III ступеня (в залежності від вихідних показників імунотактивності) та додатково амізон усередину після їди по 0,25г 3-4 рази на добу протягом 7 діб ВІД I ступеня, 12 діб при ВІД II ступеня та 15 діб поспіль при ВІД III ступеня. Вказана схема введення ПО та амізону була розроблена нами досвідним шляхом при обстеженні хворих на ХП на тлі ВІД, які підлягали проведенню імункорекції, раніше вона не була відома, і тому ця схема також входить до формули корисної моделі.

При розробці корисної моделі авторами було обстежено клінічно та імунологічно дві групи хворих на ХП з наявністю клінічних та лабораторних ознак ВІД - основна (65 осіб) та зіставлення (48 осіб). В обох групах вік хворих складав від 30 до 55 років, чоловіків в основній групі було 30 та в групі зіставлення 22, жінок відповідно - 35 та 26. Обидві групи обстежених хворих були рандомізовані за віком, статтю хворих, тяжкістю перебігу ХП та вираженістю ВІД. На момент обстеження усі хворі, що знаходилися під наглядом, мали клінічно маніфестне загострення запального процесу у пародонті, яке характеризувалося піперемією та набряком ясен; порушенням форми сосочків, ясневого краю та їх прилягання до шийок зубів; наявністю над- та під'ясневого зубного каменю і нальоту; рухливістю зубів; наявністю пародонтальних кишень різної глибини з запальним ексудатом; кровоточивістю при зондуванні.

Стосовно вираженості ВІД, у основній групі було 8 осіб (12,3%) з I ступенем імунних порушень, 40 осіб (61,5%) з II ступенем імунних порушень та 17 хворих (26,2%) - з III ступенем імунних пору-

шень. В групі зіставлення з I ступенем ВІД було 6 осіб (12,5%), II ступенем ВІД - 30 осіб (62,5%) та III ступенем ВІД-12 хворих (25,0%).

Хворі на ХП з наявністю ВІД отримували курс імунокорекції в залежності від групи, до якої вони були віднесені: хворі основної групи відповідно до заявленого способу, та хворі групи зіставлення - відповідно до відомого способу-прототипу. В основній групі хворих в залежності від вираженості ВІД імунокорекція проводилася: при I ступені ВІД - по 6мг ПО внутрішньом'язово 1 раз на добу протягом 3 днів поспіль, потім через день ще 2 ін'єкції (усього 30мг ПО) та амізон усередину після їди по 0,25г 3-4 рази на добу протягом 7 днів, при II ступені ВІД - по 6мг ПО внутрішньом'язово 1 раз на добу протягом 3 днів поспіль, потім через день ще 4 ін'єкції (усього 42мг ПО) та амізон усередину після їди по 0,25г 3-4 рази на добу протягом 12 днів, при III ступені ВІД - по 6мг ПО внутрішньом'язово 1 раз на добу протягом 3 днів поспіль, потім через день ще 7 ін'єкцій (усього 60мг ПО) та амізон усередину після їди по 0,25г 3-4 рази на добу протягом 15 днів.

Усі хворі підлягали поряд з загальноклінічним, лабораторним і рентгенологічним обстеженням (останнє торкалося детального вивчення стану зубочелепної системи) також спеціальному імунологічному обстеженню. Останнє включало аналіз локального цитокінового статусу ротової порожнини (РП). РГС, що з'являє собою нестимульовану змішану слину, збирали зранку натщесерце до чищення зубів за фіксований час (протягом 6хв.) після чого центрифугували протягом 10 хвилин

при 3000об/хв. Потім відбирали надосадочну рідину та негайно відправляли її до імунологічної лабораторії. В цій рідині вивчали за допомогою методу ІФА вміст прозапальних цитокінів ІЛ-1 β та фактору некроза пухлини (ФНП- α). Вивчення вмісту у ротоглоточному секреті вказаних цитокінів здійснювали на імуноферментному аналізаторі фірми Sanofi Diagnostic Pasteur (Франція) за допомогою сертифікованих в Україні тест-систем виробництва НПО "Протеиновый контур" (РФ-СПб).

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 300A.

До початку проведення імунокорекції хворих на ХП, який перебігає на тлі ВІД, порушення з боку цитокінового статусу були однотипові в обох групах, які були під наглядом - основній та зіставленній (таблиця 1).

Дійсно, з таблиці 1 видно, що концентрація прозапальних цитокінів у РГС до початку проведення імунокорекції була суттєво підвищена відносно норми: в основній групі ІЛ-1 β - в середньому в 3,28 рази ($P<0,001$), ФНП- α - в 4,65 рази ($P<0,001$), у групі зіставлення відповідно ІЛ-1 β - 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 β та ФНП- α в основній групі та групі зіставлення ($P>0,05$), що свідчить про однакове вираження зсувів концентрації вивчених прозапальних цитокінів в обох групах.

Таблиця 1

Показники цитокінового спектру РГС у хворих на ХП, який перебігає на тлі ВІД, до початку проведення імунокорекції ($M\pm m$)

Показники	Норма	Групи обстежених хворих		P_2
		основна (n=60)	зіставлення (n=48)	
ІЛ-1 β (пг/мл)	8,6 \pm 0,5	28,2 \pm 1,2 $P_1<0,001$	27,6 \pm 1,3 $P_1<0,001$	$>0,05$
ФНП- α (пг/мл)	5,4 \pm 0,3	25,1 \pm 1,3 $P_1<0,001$	24,3 \pm 1,5 $P_1<0,001$	$>0,05$

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

Отже, до початку проведення імунокорекції у хворих на ХП, який перебігає на тлі ВІД, в обох групах (основній та зіставлення) відмічалися однотипові зсуви з боку показників цитокінового профілю, які характеризувалися підвищенням вмісту у РГС прозапальних цитокінів ІЛ-1 β та ФНП- α , що свідчить про наявність порушень місцевого (регіонального) імунітету.

При повторному проведенні імунологічного обстеження після завершення курсу імунокорекції, було встановлено, що в основній групі (яка отримувала імунокорекцію згідно до заявленого способу, тобто з включенням ПО та амізону до лікувального комплексу) мала місце чітка позитивна динаміка проаналізованих показників цитокінового профілю, яка характеризувалася зниженням концентрації прозапальних цитокінів ІЛ-1 β та ФНП- α (таблиця 2).

У групі зіставлення, яка отримувала імунокорекцію згідно до відомого способу-прототипу, також мала місце тенденція до відновлення показників цитокінового профілю, однак суттєво меша, ніж у хворих основної групи. Тому після завершення курсу імунокорекції хворих та досягнення клінічної ремісії пародонтиту у пацієнтів цієї групи показники цитокінового профілю суттєво відрізнялися як відносно норми, так і відносно відповідних показників основної групи. Так, вміст ІЛ-1 β 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- α - в 2,28 рази вище норми ($P<0,01$) та в 1,86 рази вище показника основної групи ($P<0,01$).

Таблиця 2

Показники цитокінового спектру РГС у хворих на ХП,
який перебігає на тлі ВІД, після завершення курсу імунокорекції (М±m)

Показники	Норма	Групи обстежених хворих		P ₂
		основна (n=60)	зіставлення (n=48)	
ІЛ-1β (пг/мл)	8,6±0,5	10,3±0,6 P ₁ >0,05	16,8±0,7 P ₁ <0,01	<0,05
ФНПа (пг/мл)	5,4±0,3	6,6±0,4 P ₁ >0,05	12,3±0,5 P ₁ <0,01	<0,01

Таким чином, встановлено, що використання заявленого способу імунокорекції при ХП, який перебігає на тлі ВІД, сприяє нормалізації показників цитокінового профілю, що свідчить про патогенетичну обґрунтованість заявленого способу. При здійсненні заявленого способу використовуються 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 спостерігалося. Умовний економічний ефект при використанні заявленого способу складає біля 207 гривень на 1 хворого.

Наводимо конкретні приклади використання заявленого способу.

Приклад 1.

Хворий В., 37 років, вчитель середньої школи, протягом останніх 8 років страждає на ХП, неодноразово лікувався у стоматолога-пародонтолога. На момент обстеження експертним шляхом в хворого встановлено наявність ХП за сукупністю клінічних та рентгенологічних (показники резорбції альвеолярної кістки) даних. При імунологічному дослідженні діагностовано ВІД II ступеня.

Проведено лабораторне (імунологічне) дослідження стану місцевого (регіонарного) імунітету ротової порожнини методом імуоферментного аналізу. При цьому у хворого В. вивчали вміст у РГС концентрації прозапальних цитокінів ІЛ-1β та ФНПа. Дослідження цитокінового профілю РГС здійснювали за допомогою сертифікованих в Україні тест-систем виробництва НПО „Протеїновий контур” (РФ-СПб), ProCon IL-1β, ProCon TFN-α на імуоферментному аналізаторі PR 1200 виробництва фірми Sanofi Diagnostics Pasteur (Франція) з використанням інструкції фірми-виробника. При цьому отримані такі дані: вміст ІЛ-1β у РГС складав 28,4пг/мл, ФНП-α - 25,3пг/мл. Отже, концентрація ІЛ-1β у РГС хворого В. була в середньому в 3,3 рази вище нормальних значень, ФНП-α - в 4,7 вище норми. Отже, цитокіновий профіль хворого В. характеризується суттєвим збільшенням вмісту у РГС прозапальних цитокінів - ІЛ-1β та ФНП.

У зв'язку з виявленням порушень місцевого (регіонарного) імунітету ротової порожнини хворого В. йому було проведено курс імунокорекції у відповідності до заявленого способу за допомогою імуоактивного препарату ПО та амізону. Хворому В. було призначено ПО по 6мг ПО внутрішньом'язово 1 раз на добу протягом 3 діб поспіль, потім через день ще 4 ін'єкції (усього на курс 42мг ПО)

та амізон усередину після їжі по 0,25г 3 рази на добу протягом 12 діб.

Після завершення курсу імунокорекції за допомогою ПО та амізону при огляді ротової порожнини - ясна блідо-рожевого кольору, при зондуванні не кровоточать, пародонтальні кишені не змінені. На момент завершення курсу імунокорекції здійснено повторне дослідження стану місцевого (регіонарного) імунітету ротової порожнини у хворого В. При імунологічному дослідженні з інтервалом 12 діб від попереднього, отримані такі результати: концентрація у РГС ІЛ-1β дорівнювала 8,8пг/мл, тобто зменшилася в 3,3 рази, вміст ФНП-α - 5,6пг/мл, що в 4,55 рази нижче попереднього показника даного цитокіну.

Отже, проведення імунокорекції за допомогою ПО та амізону забезпечило у хворого В. нормалізацію показників місцевого (регіонарного) імунітету слизової оболонки РП, а саме цитокінового профілю. При диспансерному обстеженні протягом 1 року встановлено відсутність запальних ускладнень з боку ротової порожнини, показники місцевого (регіонарного) імунітету залишалися стабільними, що свідчить про добрий ефект проведеної імунокорекції.

Приклад 2.

Хвора Є., 29 років, маркетолог, протягом останніх 10 років страждає на ХП, неодноразово лікувалася у стоматолога-пародонтолога. На момент обстеження експертним шляхом у хворої встановлено наявність ХП за сукупністю клінічних та рентгенологічних (показники резорбції альвеолярної кістки) даних. При імунологічному дослідженні діагностовано ВІД III ступеня.

Проведено лабораторне (імунологічне) дослідження стану місцевого (регіонарного) імунітету ротової порожнини методом ІФА. При цьому у хворі Є. вивчали вміст у РГС концентрацію прозапальних цитокінів ІЛ-1β, ФНП-α. Дослідження цитокінового профілю РГС здійснювали за допомогою сертифікованих в Україні тест-систем виробництва НПО „Протеїновий контур” (РФ-СПб), ProCon IL-1β, ProCon TFN-α на імуоферментному аналізаторі PR 1200 виробництва фірми Sanofi Diagnostics Pasteur (Франція) з використанням інструкції фірми-виробника. При цьому отримані такі дані: вміст ІЛ-1β у РГС був підвищений до 29,5пг/мл (в 3,4 рази вище норми), ФНПа - до 26,8пг/мл (в 4,96 рази вище норми). Отже, цитокіновий профіль слизової оболонки РП хворої Є. характеризується суттєвим збільшенням вмісту прозапальних цитокінів - ІЛ-1β та ФНП.

У зв'язку з виявленням порушень місцевого (регіонарного) імунітету ротової порожнини хворої Є., їй було проведено курс імунокорекції за допомогою імуноактивних препаратів ПО та амізону. Хворій Є. було призначено ПО по 6мг внутрішньом'язово 1 раз на добу протягом 3 діб поспіль, потім через день ще 7 ін'єкцій (усього 60мг ПО) та амізон усередину після їди по 0,25г 4 рази на добу протягом 15 діб.

Після завершення курсу імунокорекції за допомогою ПО та амізону при огляді ротової порожнини хворої Є. - ясна блідо-рожевого кольору, при зондуванні не кровоточать, пародонтальні кишені не змінені. На момент завершення курсу імунокорекції здійснено повторне дослідження стану місцевого (регіонарного) імунітету ротової порожнини, при цьому встановлено зниження вмісту ІЛ-1 β у РГС до 8,2пг/мл та ФНП- α до 5,6пг/мл.

Отже, проведення імунокорекції за допомогою комбінації ПО та амізону забезпечило у хворої Є.

нормалізацію показників місцевого (регіонарного) імунітету РП, а саме цитокінового профілю. При диспансерному обстеженні протягом 1 року встановлено відсутність запальних ускладнень з боку ротової порожнини, показники місцевого (регіонарного) імунітету залишалися стабільними, що свідчить про добрий ефект проведеної імунокорекції.

Таким чином, отримані дані свідчать, що заявлений спосіб імунокорекції при ХП, який перебігає на тлі ВІД, корисний і має суттєві переваги відносно відомого способу-прототипу. Заявлений спосіб технічно простий, не потребує дефіцитних або коштовних ліків. ПО та амізон є в достатньої кількості в аптечній мережі України і доступні за ціною для широкого кола споживачів. При здійсненні заявленого способу не відмічено яких-небудь небажаних реакцій на введення ПО та амізону, в тому числі алергічних. Це є підставою для рекомендації по поширеному використанню заявленого способу в клінічній стоматології.