

4. Bary A.L., Brown D. Fluconazole disk diffusion procedure for determining susceptibility of *Candida* species. *J. Clin. Microbiol.* 1996. Vol. 34. P. 2154-2157.
5. Шагдильева Е.В., Хостелиди С.Н., Васильева Н.В. и др. Инвазивный кандидоз на отделениях реанимации и интенсивной терапии Ленинградской областной клинической больницы. Проблемы медицинской микологии. 2014. Т. 16. № 2. С. 147.
- Shagdileeva E.V., Hostelidi S.N., Vasileva N.V. i dr. Invazivnii kandidoz na otdeleniyah reanimatsii i intensivnoi terapii Leningradskoi oblastnoi klinicheskoi bolnici. Problemi medicinskoj mikologii. 2014. T. 16. № 2. S. 147.*
6. Климко Н.Н., Козлова Я.И., Васильева Н.В. и др. Распространенность тяжелых и хронических микотических заболеваний в Российской Федерации по модели LIFE program. Проблемы медицинской микологии. 2014. Т. 16. № 1. С. 3-8.
- Klimko N.N., Kozlova Ya.I., Vasileva N.V. i dr. Rasprostranennost tyazhelih i hronicheskikh mikoticheskikh zabolevanii v Rossijskoi Federacii po modeli LIFE program. Problemi medicinskoj mikologii. 2014. T. 16. № 1. S. 3-8.*
7. Жорж О.Н., Мирзабалаева А.К. Роль *Candida* spp. в формировании патологии шейки матки. Проблемы медицинской микологии. 2011. Т. 13. № 1. С. 35-38.
- Jorj O.N., Mirzabalaeva A.K. Rol Candida spp. v formirovanii patologii sheiki matki. Problemi medicinskoj mikologii. 2011. T. 13. № 1. S. 35-38.*
8. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Вульвовагинальный кандидоз. Клиника, диагностика, принципы терапии. М. 2010. 72 с.
- Prilepskaya V.N., Bairamova G.R. Vulvovaginalnii kandidoz. Klinika, diagnostika, principy terapii. M. 2010. 72 s.*
9. Веселов А.В., Климко Н.Н., Кречикова О.И. и др. In vitro активность флуконазола и вориконазола в отношении более 10000 штаммов дрожжей: результаты 5-летнего проспективного исследования ARTEMIS disk в России. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2008. Т. 10. № 4. С. 345-354.
- Veselov A.V., Klimko N.N., Krechikova O.I. i dr. In vitro aktivnost flukonazola i vorikonazola v otnoshenii bolee 10000 shtammov drozhej - rezul'tati 5-letnego prospektivnogo issledovaniya ARTEMIS disk v Rossii. Klin. mikrobiol. antimikrob. himioter. 2008. T. 10. № 4. S. 345-354.*
10. Иванова Л.В., Баранцевич Е.П., Шляхт Е.В. Резистентность грибов-патогенов к антимикотикам (обзор). Проблемы медицинской микологии. 2011. Т. 13. № 1. С. 14-17.
- Ivanova L.V., Barancevich E.P., Shlyahht E.V. Rezistentnost gribov-patogenov k antimitikotikam -obzor. Problemi medicinskoj mikologii. 2011. T. 13. № 1. S. 14-17.*
11. Peman J., Canton E., Espinel-Ingroff A. Antifungal drug resistance mechanisms. 2009.
12. Perlin D.S. Antifungal drug resistance do molecular methods provide a way forward? *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2009. Vol. 22. P. 568-573.
13. Leroy O., Gangneux J.-P. et al. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: A multicenter, prospective, observational study in France (2005–2006). *Crit. Care Med.* 2009. Vol. 37. P. 1612-1618.
14. Rex J.H., Pfaller M.A., Walsh T.J. et al Antifungal susceptibility testing: practical aspects and current challenges. *Clin Microbiol Rev.* 2001. № 14. P. 643-658.
15. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Reference method for antifungal disk diffusion susceptibility testing of yeasts; approved guideline. CLSI document M44-A. 2004. CLSI, Wayne, PA, USA.



УДК: 615.014.2:615.272.2:549

Код специальности ВАК: 14.00.01, 14.00.02

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К РАЗРАБОТКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ РЕМИНЕРАЛИЗУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

А.Л. Голованенко, Е.В. Третьякова, Е.С. Березина, И.В. Алексева,
ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия»

Голованенко Анна Леонидовна – e-mail: annagolovanenko@yandex.ru

В результате комплекса проведенных научно-экспериментальных исследований разработаны составы и технология гелей и пленок лекарственных для активной реминерализации эмали. Выбор состава осуществлен с учетом основных требований реминерализующей терапии. Изучены кинетические закономерности высвобождения лекарственных средств из геля и пленок лекарственных с использованием кондуктометрического метода анализа. Проведена стандартизация лекарственных форм по показателям подлинности и количественного содержания основных действующих веществ, технологическим параметрам и микробиологической чистоте. Доклинические исследования разработанных лекарственных форм проведены путем оценки их специфической противовоспалительной и антимикробной активности, а также острой токсичности.

Ключевые слова: эмаль, реминерализующая терапия, кариес, гели, пленки лекарственные.

As a result of the scientific-experimental research composition and technology of gels and films of medicines for the active enamel remineralization were designed. The formula was chosen taking into account the basic requirements of the remineralizing therapy. The kinetic regularities of drugs release from gel and films drug-using conductometric were studied with the help of analysis method. Standardization of dosage forms in terms of authenticity and quantitative content of the main active ingredients, processing parameters and microbiological purity was made. Preclinical studies of the developed dosage forms were tested by estimating their specific anti-inflammatory and antimicrobial activity and acute toxicity.

Key words: enamel, remineralization therapy, caries, gels, films medicinal.

Введение

Направленное использование эффекта реминерализации для повышения резистентности зубных тканей является одним из перспективных путей профилактики кариеса. Процессы реминерализации эмали возможны благодаря двум основным ее свойствам: проницаемости и способности к восстановлению или изменению состава в направлении повышения резистентности.

Целью настоящего исследования являлась разработка рациональных лекарственных форм для лечения кариеса эмали.

Материал и методы

Все лекарственные препараты: кальция хлорид (ФС 42-2567-94), калия фосфат двузамещенный (ФС 42-4297-79), натрия фторид (ГОСТ 4463-76) – фармакопейного качества; гелеобразователь – натрий карбоксиметилцеллюлоза (ТУ 2231-034-07507908-01); пластификатор – глицерин (ФС 42-2202-99); ксилит (ГОСТ 20710-75); эфирное масло (ГОСТ Р 53593-2009); вода очищенная – (ФС.2.2.0020.15).

Разработка новых лекарственных форм требует простых, селективных, высокоточных и объективных методов исследования лекарственных средств, позволяющих осуществлять их изготовление, стандартизацию, изучать влияние биофармацевтических факторов и фармакологическую активность как в момент получения, так и в процессе хранения. В работе использованы химические, физико-химические, биофармацевтические и фармакологические методы, модифицированные с учетом специфики лекарственных форм.

Результаты и их обсуждение

Существуют два основных пути поступления минеральных и органических веществ в твердые ткани зуба:

- транспорт минеральных компонентов из пульпы через дентин в эмаль;

- поступление веществ в эмаль непосредственно из слюны, что позволяет поддерживать минеральный состав эмали очень длительное время [1, 2].

Именно второй путь взят нами за основу для создания искусственных источников пополнения твердых тканей макро- и микроэлементами с целью лечения и профилактики заболеваний эмали.

Зная химический состав и фазы реминерализации эмали, можно сформулировать следующие требования к идеальному реминерализующему средству:

- длительная ретенция на поверхности эмали;
- содержание ионов, способных проникать вглубь кристалла (Ca^{2+} , PO_4^{3-} , F^-) и при этом не образующих модификации апатитов, способствующих развитию дефектов эмали или нарушающих ход физико-химических и обменных процессов в тканях зуба;
- содержание минеральных веществ в ионизированном состоянии в концентрациях, превышающих их в гидратном слое;
- соотношение кальция и фосфора 4:1, что обеспечивает формирование апатитоподобных структур;
- низкая концентрация ионов фтора (0,1 мг/л), способствующая преципитации апатитов (высокая концентрация приводит к образованию нерастворимого фторида кальция) [3].

В связи с вышеизложенным, особую актуальность приобретает реминерализующая терапия – лечебно-восстановительная методика поступления и проникновения в твердые ткани зуба минералов: кальция, фтора, фосфора из слюны и реминерализующих лекарственных средств, направленная на насыщение тканей зуба необходимыми минеральными веществами, в результате чего происходит укрепление зубной эмали и повышается устойчивость к кариозным поражениям (кариесрезистентность). Вследствие реминерализации значительно снижается чувствительность зубов и улучшается состояние тканей пародонта.

В отечественной практике для реминерализации эмали в основном используют реминерализующие растворы, содержащие в своем составе соединения кальция, фосфора, фтора, цинка и магния с использованием последовательных аппликаций.

В результате комплекса проведенных научно-экспериментальных исследований разработаны составы гелей и пленок лекарственных для активной реминерализации эмали, моделирующие по фосфорно-кальциевому коэффициенту и степени перенасыщенности Са и Р слюну здорового человека [4].

Практическая значимость разработанного геля и пленок лекарственных обусловлена тем, что выбор состава осуществлен с учетом основных требований реминерализующей терапии: перенасыщенность ионами кальция и фосфора, что повышает минерализующий потенциал средств по сравнению с потенциалом здоровой слюны во много раз, превалирование фосфатов над кальцием в соотношении 4:1, благодаря структурированным водным пространствам в гелях и пленках обеспечивается защитный эффект относительно взаимодействия Ca^{2+} и HPO_4^{2-} , что позволяет сохранить минерализующие компоненты в свободном активном состоянии и тем самым обеспечить существенное повышение их проникновения в кристаллическую решетку эмали. Таким образом, гели и пленки лекарственные одной своей частью дублируют, другой – усиливают минерализующие свойства здоровой среды полости рта [1].

Для восполнения утраченных в процессе воздействия кислот ионов кальция гидроксиапатита эмали в состав средств введен кальция хлорид. Кроме того, кальций увеличивает рН слюны и способствует восстановлению коллагена десен, снижению их кровоточивости.

Добавление фосфатов в гели и пленки лекарственные в виде калия фосфата двузамещенного приводит к насыщению слюны фосфором, что способствует повышению ее буферной емкости. Фосфаты также активно участвуют в обмене слюно-эмаль, включаясь в апатит. Фосфат-ионы адсорбируются на активных центрах кристаллов кальция фторида, что приводит к формированию поверхностного слоя фторапатита. Этот процесс значительно замедляет скорость растворения кальция фторида. При уменьшении величины рН кальция фторид становится нестабильным и фторид-ионы реагируют с ионами кальция и фосфатов, освобождающимися из эмали при формировании кариозного повреждения. При этом наблюдается преципитация ионов в форме фторапатита. В процессе кислотной атаки кальция фторид действует как идеальный фторид, выделяющий агент.

Калий снижает чувствительность, приостанавливая движение ионов. Установлено, что раздражение нерва вызывается

нарушением баланса ионов натрия и калия. Создание на поверхности высокой концентрации ионов калия предотвращает возникновение и передачу болевого раздражения.

Фторид-ион введен в гель и пленки лекарственные в виде натриевой соли, которая легко диссоциирует с выделением активного ионизированного фтора, хорошо фиксируется в зубном налете и в слизистой оболочке полости рта. Натрия фторид безвкусный, не окрашивает пелликулу, начинает формировать защитные кристаллы на второй минуте чистки зубов. Для практического применения фторидов выявлены оптимальные концентрации фтора для местного применения (не более 1–2% в расчете на ион фтора), так как дальнейшее повышение содержания этого элемента на эффективность профилактики не влияет. В гелях и пленках лекарственных для реминерализации эмали содержание натрия фторида составляет 0,04%. Фтору принадлежит важная роль в статусе кариесрезистентности. Ввиду высокой химической активности натрия фторид первым из фторсодержащих соединений стал использоваться как антикариозный реагент направленного действия. При регулярном введении фторида происходит образование на поверхности эмали глобул микрокристаллов кальция фторида. После образования микрокристаллов они покрываются кальция фосфатом и белками, содержащимися в слюне [1, 2, 3].

Создание оптимальной пластичности и адгезивности, которые необходимы при применении гелей и пленок лекарственных, обеспечивает пластификатор глицерин. Пластификаторы также способствуют повышению осмотической активности гелей и пленок лекарственных и предотвращают их ускоренное высыхание.

Для успеха лечения важное значение имеет выбор основы. В качестве основ изучены водорастворимые производные целлюлозы, характеризующиеся биоинертностью, высокой

чистотой и доступностью. В результате анализа литературных данных, а также по рекомендации стоматологов исследованы полимерные композиции в концентрации от 3 до 6%, у которых изучены органолептические и структурно-механические показатели. Из исследованных полимерных композиций по внешнему виду выбрана основа, содержащая 4% полимера, у которой изучены реологические показатели. Структурно-механические характеристики основ оказывают заметное влияние на процессы высвобождения лекарственных средств из гелей, а также на их потребительские свойства: намазываемость, адгезию, способность выдавливаться из туб. Используя показания прибора «Реотест-2», рассчитывали касательное напряжение сдвига и строили графики зависимости от скорости сдвига. Для изучения тиксотропных свойств выбранного состава строили кривые кинетики деформации в координатах: скорость сдвига – напряжение сдвига в области изменения градиентов скорости течения от малых к большим и от больших к малым. Графическая зависимость $D=f(\tau)$ для композиции приведена на рис. 1.

Наличие восходящих и нисходящих кривых указывает на то, что исследуемая композиция обладает тиксотропными свойствами. Ширина петли гистерезиса служит относительной оценкой степени структурообразовательных процессов в дисперсных системах. Таким образом, результаты проведенных реологических исследований позволяют сделать вывод о том, что разработанный гель является дисперсной системой с коагуляционным типом структуры, для которого характерны упруго-вязко-пластичные свойства [5].

Биофармацевтическую оценку геля и пленок лекарственных проводили кондуктометрическим методом, с помощью которого изучали кинетические закономерности высвобождения лекарственных средств.

ТАБЛИЦА 1.

Процентное изменение объёма лап по группам по отношению к контрольной группе, %

| Маркировка | Пероральное введение | Наружное нанесение |
|-------------------------|---|--------------------|
| | Через три часа после введения каррагинена | |
| Плёнки для эмали | 89,92±0,19 | 87,68±0,27 |
| Гель для эмали | 57,9±0,17 | 49,55±0,21 |
| Образец контроля плёнки | 87,9±0,16 | 89,47±0,21 |
| Образец контроля геля | 86,56±0,18 | 71,57±0,18 |
| Диклофенак | 54,1±0,17 | 46,8±0,22 |
| Контроль | 100±0,19 | 100±0,23 |

ТАБЛИЦА 2.

Результаты противомикробной активности геля и пленок лекарственных

| Препарат | Наименование штамма | Диаметр зоны задержки роста, мм |
|--------------------------------------|--------------------------|---------------------------------|
| Гель | S. aureus 6538P ATCC/ | 8,5±0,1 |
| | E. coli 25922 ATCC/ | 7,0±0,1 |
| | C. albicans ATCC 885-653 | 28,3±0,1 |
| Пленки лекарственные | S. aureus 6538P ATCC/ | 9,1±0,1 |
| | E. coli 25922 ATCC/ | 7,0±0,2 |
| | C. albicans ATCC 885-653 | 19,3±0,1 |
| Препарат сравнение (р-р диоксида 1%) | S. aureus 6538P ATCC/ | 45,6±0,1 |
| | E. coli 25922 ATCC | 58,6±0,2 |

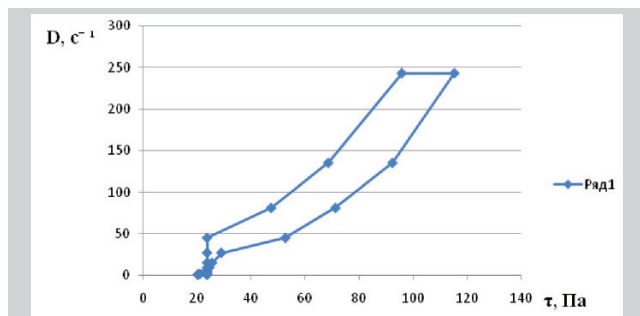


РИС. 1.
Графическая зависимость $D=f(\tau)$.

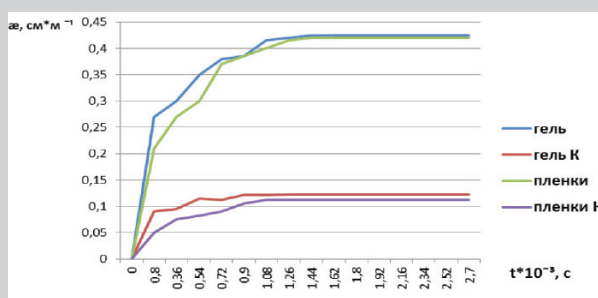


РИС. 2.
Кинетика высвобождения лекарственных средств из лекарственных форм.

На первом этапе исследования изучена растворимость геля и пленок лекарственных, когда сопротивление мембраны диффузному потоку равно нулю, то есть наблюдалось полное высвобождение ионов лекарственных средств в водную фазу. Ввиду того, что значение удельной электропроводимости обладает свойствами аддитивности и складывается из проводимостей всех компонентов: ионов основы и ионов лекарственных средств, изучали растворение как геля и пленок плацебо, так и геля и пленок с лекарственными средствами. Результаты исследования приведены на рис. 2.

На рисунке видно, что с увеличением времени растворения количество высвобождаемых ионов увеличивается, что выражается в увеличении удельной электропроводимости. Изученные кинетические закономерности высвобождения свидетельствуют о диффузионном механизме высвобождения лекарственных средств и являются основой для рационального выбора состава и конструкции лекарственных форм в процессе их разработки [5]. В результате изучения кинетических закономерностей высвобождения для геля и пленок лекарственных выбраны композиции на основе натрий-карбоксиметилцеллюлозы.

В качестве корригента и антимикробного компонента в состав лекарственных форм введен ксилит. Ксилит не ассимилируется большинством видов микроорганизмов. Продукты с ксилитом не подвергаются микробиологическому разложению. Он обладает приятным вкусом и создает охлаждающее ощущение во рту, по сладости превышает сахар в два раза. Кроме того, ксилит стимулирует выработку слюны, чем способствует реминерализации эмали, а также повышает продукцию протеаз, вследствие чего снижается прикрепление микроорганизмов к пелликуле [3].

Для образования гидрофобной пленки на поверхности эмали в средства введено эфирное масло мяты перечной, обладающее антибактериальным действием, благодаря которому обеспечивается благотворное влияние на ткани пародонта и слизистую оболочку полости рта при их воспалении, а также снижается образование зубных отложений [3].

Технологический процесс изготовления геля и пленок лекарственных осуществляли в соответствии с общепринятыми правилами изготовления лекарственных форм с учетом природы и физико-химических свойств лекарственных средств и вспомогательных веществ.

Стандартизация гелей и пленок лекарственных проведена по показателям подлинности и количественного содержания основных действующих веществ, технологическим параметрам и микробиологической чистоте [6, 7, 8].

В процессе стандартизации изучены валидационные характеристики количественного определения основных действующих компонентов в геле и пленках лекарственных. По результатам валидации установлено, что приведенные методики являются специфичными для определения содержания активных компонентов в геле и пленках лекарственных, характеризуются конкретной точностью и повторяемостью, линейной зависимостью в аналитической области $\pm 30\%$ по отношению к заявленному содержанию действующих веществ, что позволяет использовать их для достоверной оценки качества. Относительная ошибка среднего результата в геле для кальция хлорида составляет 0,65%, для калия фосфата двузамещенного – 0,42%, для натрия

фторида – 1,9%. По представленным параметрам можно сделать заключение о хорошей воспроизводимости данных методик. Относительная ошибка среднего результата в пленках лекарственных для кальция хлорида составляет 0,93%, для калия фосфата двузамещенного – 1,06%, для натрия фторида – 0,5%, что также свидетельствует о хорошей воспроизводимости методик [7, 9].

При определении технологических параметров пленок лекарственных установлены следующие средние значения: толщина – $0,205 \pm 0,007$ мм; средняя масс – $0,057 \pm 0,006$ г; время растворения – $30 \pm 0,02$ мин; потеря в массе при высушивании – $7,48 \pm 0,3\%$; pH – $7,19 \pm 0,5$.

В результате исследования вида упаковки и условий хранения на стабильность действующих веществ в лекарственных формах в качестве упаковочного материала для гелей рекомендуется использовать алюминиевые тубы с лаковым покрытием, а для пленок – термосвариваемые полиэтиленовые пакеты.

Доклиническое изучение разработанных лекарственных форм проводилось путем оценки их специфической противовоспалительной и антимикробной активности с целью подтверждения их рациональности, а также исследование острой токсичности.

Противовоспалительная активность геля и пленок лекарственных исследована на модели «коррагениновый отек лапы у крыс» по Winter et al. при пероральном и наружном введении. Выраженность воспалительной реакции оценивали через три часа после индукции воспаления по изменению объема лапы онкометрически (определяли объем воды, вытесненной из полностью заполненного сосуда лапой животного). Критерием эффективности по данному тесту служило достоверное уменьшение отека лапы не менее чем на 30% по сравнению с контролем. В качестве контроля с подтвержденной противовоспалительной активностью выбран Диклофенак: для перорального введения – таблетки Диклофенак, покрытые оболочкой, 50 мг, и для наружного нанесения – Диклак[®], 5% гель для наружного применения. Результаты представлены в таблице 1.

Установлено, что наибольшей противовоспалительной активностью при пероральном введении и наружном нанесении обладает гель, его активность сопоставима с противовоспалительной активностью таблеток и геля Диклофенак [10].

Исследование противомикробной активности геля и пленок лекарственных проведено методом диффузии в агар, модифицированным с учетом специфики лекарственных форм. Результаты представлены в таблице 2.

Установлена низкая противомикробная активность геля и пленок лекарственных в отношении *S. aureus* и *E. coli*. В отношении исследуемого штамма *S. albicans* образцы проявили среднюю противогрибковую активность.

Испытания на микробиологическую чистоту проведены глубинным методом. Общее число аэробных бактерий и дрожжевых и плесневых грибов (суммарно) составляет $<10^1$ КОЕ/1 г при отсутствии Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* (категория 2) [11]. Исследована противомикробная активность пленок лекарственных в отношении *Lactobacillus plantarum* 8P-A3 и генно-инженерной *Escherichia coli* (Эколюм-8). Установлено индифферентное действие пленок лекарственных на представителей индигенной микрофлоры.

На основании проведенного исследования острой токсичности гель и пленки лекарственные для лечения кариеса эмали относятся к 4-му классу токсичности – практически нетоксично по классификации К.К. Сидорова. LD₅₀ пленок составляет более 2800 мг/кг и LD₅₀ геля составляет более 1800 мг/кг [10].

Таким образом, разработанные гель и пленки лекарственные могут быть рекомендованы для проведения профессиональной гигиены полости рта для индивидуального и врачебного применения при высокой интенсивности кариеса, наличии общих и местных кариесогенных факторов (в частности, у ортодонтических больных и у пациентов с ксеростомией, которым проводится лучевая терапия), присутствии на зубах очагов деминерализации эмали, гиперестезии зубов.

Выводы

1. В результате комплекса проведенных научно-экспериментальных исследований разработаны составы геля и пленок лекарственных для активной реминерализации эмали, моделирующие по фосфорно-кальциевому коэффициенту и степени перенасыщенности Са и Р слюну здорового человека.

2. Проведены биофармацевтические исследования геля и пленок лекарственных для лечения кариеса эмали. Изученные кинетические закономерности высвобождения лекарственных средств свидетельствуют о диффузионном механизме высвобождения лекарственных средств и являются основой для рационального выбора состава и конструкции лекарственных форм в процессе их разработки.

3. Установлены нормы качества геля и пленок лекарственных по технологическим показателям, показателям подлинности, количественного содержания основных действующих веществ, значению рН и микробиологической чистоте. Полученные результаты свидетельствуют об удовлетворительном качестве исследуемых лекарственных форм и могут являться критериями оценки их доброкачественности при поэтапном контроле в процессе производства и контроле качества конечного продукта.

4. Проведены доклинические исследования геля и пленок лекарственных, в результате которых установлено, что наибольшей противовоспалительной активностью при пероральном введении и при наружном нанесении обладает гель; гель и пленки лекарственные обладают низкой противомикробной активностью. На основании проведенного исследования острой токсичности гель и пленки лекарственные для лечения кариеса эмали относятся к 4-му классу токсичности – практически нетоксичны по классификации К.К. Сидорова. LD₅₀ пленок составляет более 2800 мг/кг и LD₅₀ геля составляет более 1800 мг/кг.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бутвиловский А.В., Барковский Е.В., Кармалькова И.С. Химические основы деминерализации и реминерализации эмали зубов. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2011. Т. 10. № 1. С. 138.
 Butvilovskij A.V., Barkovskij E.V., Karmalkova I.S. Himicheskie osnovy demineralizacii i remineralizacii ehmalii zubov. Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. 2011. T. 10. № 1. S. 138.
 2. Логинова Н.К., Колесник А.Г., Бартечев В.С. Физиология эмали и дентина. Стоматология. 2006. № 4. С. 60-68.
 Loginova N.K., Kolesnik A.G., Bartenev V.S. Fiziologiya ehmalii i dentina. Stomatologiya. 2006. № 4. S. 60-68.

3. Хоменко Л.Л., Биденко Н.В. Современные средства экзогенной профилактики заболеваний полости рта. Киев: Книга плюс, 2001.

Homenko L.L., Bidenko N.V. Sovremennyye sredstva ehkzogennoj profilaktiki zabolevanij polosti rta. Kiev: Kniga plus, 2001.

4. Голованенко А.Л., Третьякова Е.В. Рациональное использование реминерализующих лекарственных средств для лечения кариеса эмали и дентина. Актуальные проблемы медицины и фармации: мат-лы III Всерос. науч.-практ. конф. с межд.уч., посвящ. памяти И.А. Андреева. Ученые записки Орловского государственного университета, научный журнал. 2014. № 7 (63). С. 35-36.

Golovanenko A.L., Tret'yakova E.V. Racional'noe ispol'zovanie remineralizuyushchih lekarstvennyh sredstv dlya lecheniya kariesa ehmalii i dentina. Aktual'nye problemy mediciny i farmacii: mat-li III Vseros. nauch.-prakt. konf. s mezhd.uch., posvyashch. pamyati I.A. Andreeva Uchenye zapiski Orlovskogo gosudarstvennogo universiteta, nauchnyj zhurnal. 2014. № 7 (63). S. 35-36.

5. Рюмина Т.Е., Голованенко А.Л., Третьякова Е.В., Березина Е.С. Биофармацевтические исследования геля и пленок лекарственных для лечения кариеса эмали. Современные проблемы науки и образования. 2015. № 4. – URL: <http://www.science-education.ru/127-20690> (дата обращения: 22.07.2015).

Ryumina T.E., Golovanenko A.L., Tret'yakova E.V., Berezina E.S. Biofarmaceuticheskie issledovaniya gelya i plenok lekarstvennyh dlya lecheniya kariesa ehmalii. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2015. № 4. – URL: <http://www.science-education.ru/127-20690> (data obrashcheniya: 22.07.2015).

6. Голованенко А.Л., Смирнова М.М., Алексеева И.В., Блинова О.А. Основные подходы к стандартизации пленок лекарственных. Современные проблемы науки и образования. 2012. № 2.

Golovanenko A.L., Smirnova M.M., Alekseeva I.V., Blinova O.A. Osnovnyye podhody k standartizacii plenok lekarstvennyh. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2012. № 2.

7. Голованенко А.Л., Березина Е.С., Третьякова Е.В., Алексеева И.В. Стандартизация геля для реминерализации эмали. Химико-фармацевтический журнал. 2015. Т. 49. № 12. С. 47-50.

Golovanenko A.L., Berezina E.S., Tret'yakova E.V., Alekseeva I.V. Standartizaciya gelya dlya remineralizacii ehmalii. Himiko-farmaceuticheskij zhurnal. 2015. T. 49. № 12. S. 47-50.

8. Голованенко А.Л., Березина Е.С., Третьякова Е.В., Першина Р.Г. Стандартизация пленок для лечения кариеса эмали. Фундаментальные исследования. 2014. № 9. Ч. 5. С. 1038-1041.

Golovanenko A.L., Berezina E.S., Tret'yakova E.V., Pershina R.G. Standartizaciya plenok dlya lecheniya kariesa ehmalii. Fundamental'nyye issledovaniya. 2014. № 9. CH. 5. S. 1038-1041.

9. Третьякова Е.В., Березина Е.С., Голованенко А.Л., Алексеева И.В. Валидация методик количественного определения компонентов в пленках лекарственных для лечения кариеса эмали. Современные проблемы науки и образования. 2015. № 1. – URL: <http://www.science-education.ru/121-19155> (дата обращения: 19.05.2015).

Tret'yakova E.V., Berezina E.S., Golovanenko A.L., Alekseeva I.V. Validaciya metodik kolichestvennogo opredeleniya komponentov v plenkah lekarstvennyh dlya lecheniya kariesa ehmalii. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2015. № 1. – URL: <http://www.science-education.ru/121-19155> (data obrashcheniya: 19.05.2015).

10. «Правилами лабораторной практики». Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010 г. №708н г. Москва. Зарегистрирован в Минюсте РФ 13 октября 2010 г. Регистрационный № 18713.

«Pravilami laboratornoj praktiki». Prikaz Ministerstva zdravooxraneniya i social'nogo razvitiya Rossijskoj Federacii ot 23 avgusta 2010 g. №708 n g. Moskva. Zaregistrirovano v Minyuste RF 13 oktyabrya 2010 g. Registracionnyj № 18713.

11. Государственная фармакопея Российской Федерации XIII издание (в 3 т.). Федеральная электронная медицинская библиотека. 2015. Режим доступа: <http://femb.ru> (дата обращения: 04.11.2016).

Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federacii XIII izdaniye (v 3 tt.). Federal'naya ehlektronnaya medicinskaya biblioteka. 2015. Rezhim dostupa: <http://femb.ru> (data obrashcheniya: 04.11.2016).