

АНОТАЦІЯ

Кільмухаметова Ю.Х. Використання композиції антиоксидантних препаратів при місцевому лікуванні захворювань пародонта у хворих з супутньою патологією сечовивідної системи. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 221 – Стоматологія – Буковинський державний медичний університет МОЗ України, Чернівці, 2021.

Дисертаційне дослідження присвячене вивченню зв'язку між захворюваннями тканин пародонта та патологіями сечовивідної системи та спрямоване на покращення ефективності їх лікування у даної групи пацієнтів. Захворювання пародонта є одними з найбільш поширених та актуальних стоматологічних патологій. Так, більше 60% населення молодого віку (25 – 44 роки) страждають на ті чи інші хвороби пародонта, у людей старшого віку цей показник зростає до 100%. Патологічні зміни в пародонті часто виникають на фоні супутніх захворювань – порушень травлення, обміну речовин, серцево – судинних та ендокринних захворювань, сенсibiliзації та інфікуванні організму. Порушення мікроциркуляції та обміну речовин, метаболічні зміни та загальне зниження імунітету при патологіях сечовивідної системи призводять до різноманітних пошкоджень тканин пародонта. Тому було вирішено дослідити клінічну ефективність розробленої нами схеми лікування препаратами, які мають антиоксидантну та антибактеріальну дію на перебіг захворювань тканин пародонта у пацієнтів з хворобами сечовивідної системи.

Метою даного дослідження стало оптимізація традиційної схеми лікування запальних захворювань пародонта у хворих з патологією сечовивідної системи за рахунок використання композиційної суміші препаратів (мазь Тіотриазоліну, мазь Цинку оксид та 0,05% розчин Хлоргексидину біглюконат).

В дисертаційній роботі подано результати експериментального та клінічного досліджень місцевого впливу розробленого комплексу препаратів, що мають антиоксидантні властивості, на захворювання тканин пародонту, їх перебіг та лікування. В основу розробки було покладено завдання створити засіб для локальної терапії виразково-некротичних гінгівітів, який, завдяки удосконаленню складу, забезпечував би довготривалу, антимікробну, регенеруючу, протизапальну, знеболюючу, протинабрякову активність, що дасть можливість знизити больові відчуття, відрегулювати епітелізацію пошкоджених ділянок слизової, нормалізувати процеси обміну і мікроциркуляції, скоротити термін та підвищити якість лікування за рахунок зменшення побічних ефектів.

Для виконання поставленої задачі була розроблена схема лікування, яка включала в себе локальне використання суміші мазей 2% Тіотриазоліну та 10% Цинку оксиду в ділянці ураження, полоскання 0,05% розчином Хлоргексидину біглюконату. Дана композиція препаратів сприяє регенерації інфікованих ран сполучної та епітеліадної тканин, проявляючи антисептичну, антиоксидантну, протинабрякову та некролітичну активність.

У ході виконання дисертаційної роботи експериментальні дослідження проводили на 18-ти кроликах-самцях масою 2-2,5 кг. Експериментальну модель виразково-некротичного гінгівіту отримували у тварин шляхом хімічного опіку. Згідно з умовами дослідження, усі тварини були поділені на три групи: 1) інтактні тварини (6-ть кроликів); 2) контрольна група – тваринам вказаної групи лікування не проводили, виразково-некротичний процес на слизовій оболонці альвеолярного паростка верхньої щелепи загоювався самостійно (6-ть кроликів); 3) дослідна група – у цих тварин, починаючи з дня моделювання виразково-некротичного гінгівіту, впродовж усіх термінів спостереження проводилося локальне лікування розробленим комплексом, що включав мазі Тіотриазоліну, Цинку оксиду та Хлоргексидину біглюконату (6-ть кроликів). Дослідні препарати у орієнтовній дозі 200 мг наносили на пошкоджену ділянку ясен 2 рази на добу через 2 год після

годування тварин. Для фіксації препаратів на поверхні рани використовували розтоплений парафін.

Оскільки при виконанні роботи досліджували характер перебігу експериментального виразково-некротичного гінгівіту, термінами спостереження було обрано його ключові етапи загоєння – 3-тя доба – пік запального процесу; 5-та доба – завершення некролізу на виразковій поверхні; 7-ма доба – стадія інтенсивних регенеративних процесів; 10-та доба – завершення патологічного процесу із епітелізацією зони пошкодження. У вказані терміни під хлороформним наркозом проводили забір крові із вушної вени у кожної піддослідної тварини.

Проведеними мікробіологічними дослідженнями *in vitro* встановлено, що досліджуваний комплекс препаратів володіє високим антимікробним та антифунгіцидним потенціалом та викликає фрагментарну деструкцію плазматичних мембран та деформацію ядерних структур у мікроорганізмів тест-культур. Також виявлено, що запропонований нами комплекс проявляє антиексудативні властивості та впливає на різні патогенетичні ланки запального процесу у м'яких тканинах, що, у першу чергу, пов'язано з нейтралізацією вільнорадикальних продуктів ПОЛ і мембранопротекторною дією в момент впливу кінінів та простагландинів. У всіх випадках констатовано позитивний вплив на перебіг як катаболічної, так і анаболічної фаз загоєння ран, відмічено достовірне скорочення термінів лікування. Особливо дієвим був її вплив на перебіг запальних явищ, для яких характерними були менші за масштабами деструктивні та швидші некротичні процеси.

Аналізуючи дані візуального спостереження, отримані при оцінці змін в ділянці виразкового пошкодження слизової оболонки альвеолярного паростка, можна констатувати помітну різницю в динаміці вказаного патологічного процесу між тваринами обох піддослідних груп. За умов самовільного загоєння завершення епітелізації виразкового ураження відбувається за 2,5 доби від її початку на $9,8 \pm 0,1$ добу. Місцеве лікування

розробленою схемою лікування дозволяє пришвидшити загоєння на 2,1 доби у порівнянні з контролем. При цьому, проміжок між початком та завершенням епітелізації складає у середньому 2,9 доби. Повна епітелізація, яка характеризується відсотковою перевагою епітеліоцитів IV та V ступенів диференціювання, в основній групі наступала швидше. Якщо у контрольній групі ІДК все ще був меншим за аналогічний в інтактних тварин, а в клітинному складі переважали середньо диференційовані пули, у тварин дослідної групи відмічено нормалізацію усіх вказаних показників, що свідчило про повне завершення цього процесу.

Завдяки додатковій протизапальній місцевій дії розробленого комплексу препаратів, вдається у середньому на 3-4 доби швидше добитися нормалізації пошкодженої локальної неспецифічної реактивності слизової оболонки ротової порожнини, а стимулюючий регенеративний ефект сприяє швидшій диференціації епітеліоцитів та повному відновленню пошкодженої ділянки ясен у більш короткі (у середньому 2-3 дні) терміни лікування.

Для визначення поширеності захворювань тканин пародонта серед пацієнтів з патологіями сечовивідної системи ми обстежили 207 пацієнтів, що перебували на стаціонарному лікуванні у нефрологічному та урологічному відділеннях Чернівецької ОКЛ з наступними діагнозами: гломерулонефрит, пієлонефрит, ниркова недостатність, полікістоз нирок та сечокам'яна хвороба. До уваги бралися хворі, анамнез яких не був обтяжений іншими соматичними захворюваннями, такими як цукровий діабет.

Для дослідження ефективності запропонованої нами схеми лікування патологій тканин пародонта з поміж усіх обстежених відібрали 72 пацієнта, яким за даними клінічного обстеження було діагностовано виразково-некротичний гінгівіт. Серед них 35 жінок та 37 чоловіків віком від 25 до 44 років. В усіх пацієнтів зібрали скарги, анамнез життя та захворювання, а також провели клінічне обстеження та індексну оцінку стану тканин пародонта.

Клінічна оцінка ротової порожнини основної та контрольної груп пацієнтів до та після проведеного лікування показала покращення усіх показників інтенсивності ураження тканин пародонту. Стан гігієни порожнини рота у обох групах значно покращився, зменшилася кількість зубних відкладень. Проте, в основній групі відбулася повна епітелізація виразкових поверхонь, були відсутні кровоточивість, набряк та гіперемія тканин пародонта. У контрольній же групі виразки не повністю загоїлися, все ще спостерігалася незначна кровоточивість, гіперемія та набряк ясен.

Індексна оцінка стану тканин пародонта вказує на покращення усіх показників після проведеного лікування в обох групах, однак у основній групі вони є кращими. Значення індексу РМА після проведеного лікування в основній групі у 1,38 разів кращі за контрольну групу. Показники пародонтального індексу Рассела після лікування в основній групі меншими за контрольну і становлять $1,02 \pm 0,1$ і $1,09 \pm 0,1$ відповідно. Значення індексу СРІТН після проведених лікувальних заходів у групі А - $1,01 \pm 0,15$, у групі В - $1,07 \pm 0,12$. Числове відображення глікогенової проби Шиллера – Писарева (йодне число Свракова) у пацієнтів основної групи після лікування становили $1,41 \pm 0,13$, у контрольній групі - $1,6 \pm 0,15$. Різниця між усіма показниками обох груп після лікування є статистично достовірною, $p < 0,05$.

Підсумовуючи все сказане, можна стверджувати, що розроблена схема лікування запропонованим комплексом препаратів є ефективним засобом корекції патогенезу виразково-некротичного гінгівіту у пацієнтів з патологією сечовивідної системи була більш ефективною за традиційне лікування.

Ключові слова: захворювання тканин пародонту, патологія сечовивідної системи, виразково – некротичний гінгівіт, Тіотриазолін, Цинку оксид, Хлоргексидину біглюконат.

Список публікацій здобувача

1. Kilmukhametova YuH, Batig VM, Basista AS. Periodontal diseases on the background of various somatic pathologies (literature review). Deutscher

Wissenschaftsherold. German Science Herald. 2018;3:26-9. doi: 10.19221/201838. (Здобувач особисто проводив огляд літератури, здійснював аналіз і узагальнення отриманих даних, готував статтю до друку).

2. Кільмухаметова ЮХ. Індексна оцінка захворювань пародонту у пацієнтів з патологією сечовивідної системи. Новини стоматології. 2019;2:12-5. (Здобувач особисто проводив клінічні дослідження, здійснював аналіз і узагальнення отриманих даних, готував статтю до друку).

3. Кільмухаметова ЮХ, Батіг ВМ. Рівень імуноглобулінів класу G у піддослідних тварин на тлі та без лікування комплексом антиоксидантних препаратів. Клінічна та експериментальна патологія. 2019;3(69):45–8. doi: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XVIII.3.69.2019.8> (Особистий внесок – проведено експериментальне дослідження, аналіз отриманих даних, робота написана та підготовлена до друку).

4. Кільмухаметова ЮХ, Батіг ВМ, Табачнюк НВ, Дрозда П, Глущенко ТА. Вільнорадикальна активність та показники антиоксидантного захисту крові на тлі та без використання комплексу антиоксидантних препаратів. Сучасна стоматологія. 2020;4:13-7. doi: <https://doi.org/10.33295/1992-576X-2020-4-13>. (Здобувачем особисто проведено експериментальне дослідження, зроблено висновки та підготовлено статтю до друку).

5. Kilmukhametova YuH, Batig VM, Ostafiichuk MO, Tokar OM, Glushchenko TA, Batih IV, et al. Indicators of antioxidant protection of blood in ulcerous-necrotic gingivitis in experienced animals. J Med Life. 2021;14(1):68-74. doi: 10.25122/jml-2020-0149. (Здобувачем особисто проведено експериментальне дослідження, зроблено висновки та підготовлено статтю до друку).

6. Кільмухаметова Ю.Х., Батіг В.М., Солтис О.М., Остафійчук М.О., Кіюн І.Д. Вдосконалення схеми лікування захворювань тканин пародонту у хворих з патологією сечовивідної системи. Сучасна стоматологія. 2021;4(108):16-19. <https://doi:10.33295/1992-576X-2021-4-16>. (Здобувач

особисто проводив клінічні дослідження, здійснював аналіз і узагальнення отриманих даних, готував статтю до друку).

7. Кильмухаметова ЮХ, Батиг ВМ. Экспериментальное использование композиции антиоксидантных препаратов у лабораторных животных. Материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием Актуальные проблемы современной стоматологии; 2017 Ноя 17-18; Самарканд. Проблемы биологии и медицины. 2017;4.1:74.

8. Kilmukhametova Iu, Tokar O, Tabacniuk N. Experimental use of the composition of antioxidant preparation in laboratory animals. В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 99-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2018 Лют 12, 14, 19; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2018, с. 241–2.

9. Kilmukhametova YuH. Periodontal diseases in patients with kidney diseases. В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 100-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2019 Лют 11, 13, 18; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2019, с. 373-4.

10. Kilmukhametova Yu. Level of immunoglobulins of class g in experimental animals with and without treatment by a complex of antioxidant preparations. В: Гасюк ПА, редактор. Матеріали наук.–практ. конф. з міжнар. участю Ternopil Dental Summit; 2019 Тра 23-24; Тернопіль. Тернопіль; 2019, с. 12-3.

11. Кильмухаметова ЮХ, Батіг ВМ. Інтерлейкіновий статус піддослідних тварин в динаміці розвитку виразково-некротичного гінгівіту без та на тлі місцевого лікування комплексною антиоксидантною терапією. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Взаємоінтеграція теорії та

практики в сучасній стоматології; 2019 Тра 16-17; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2019, с. 78-81.

12. Killmukhametova YuH, Batig VM. The state of interleukins in experimental animals in the dynamics of development of ulcerous – necrotic gingivitis with and without the local treatment of complex antioxidant therapy. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Актуальні проблеми стоматології, щелепно-лицевої хірургії, пластичної та реконструктивної хірургії голови та ший; 2019 Лис 14-15; Полтава. Полтава; 2019, с. 37-8.

13. Kilmukhametova YuH. Condition of periodontal tissues in patients with urolithiasis. Man and environment, trends and prospects. In: Materials III International Scientific and Practical Conference Man and environment, trends and prospects; 2020 Feb 10-11; Tokyo, Japan. Tokyo; 2020, p. 165-7.

14. Kilmukhametova YuH, Batig VM. The level of catalase activity in the blood of experimental animals. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Сучасні аспекти теоретичної та практичної стоматології; 2020 Тра 4-5; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2020, с. 105.

15. Кільмухаметова ЮХ. Зміни концентрації молекул середньої маси як маркера запального процесу при виразково-некротичному гінгівіті. В: Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. Перспективні напрями розвитку сучасних медичних та фармацевтичних наук; 2020 Лют 7-8; Дніпро. Дніпро: Організація наукових медичних досліджень «Salutem»; 2020, с. 57.

16. Kilmukhametova YuH. Concentration of general immune complexes in experimental animals with and without the local treatment of gingivitis with the complex antioxidant therapy. В: Бойчук ТМ, Івашук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 101-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2020 Лют 10, 12, 17; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2020, с. 327-8.

17. Kilmukhametova YuH. Treatment of periodontal tissue diseases in patients with urinary system pathology with an improved scheme. Trends in the

scientific development. In: Materials II International Scientific and Practical Conference Trends in the scientific development; 2020 Sep 28-Oct 01; Vancouver, Canada. Vancouver; 2021, p. 169.

18. Kilmukhametova YuH. Changes in the state of the antioxidant-prooxidant system during parodontitis in experimental animals. В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали підсумкової 102-ї наук. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2021 Лют 8, 10, 15; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021, с. 323.

ANNOTATION

Kilmukhametova YH. The use of antioxidant compositions in the local treatment of periodontal disease in patients with concomitant pathology of the urinary system. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for obtaining a degree of Doctor of Philosophy in the field of study 22 Health care in speciality 221 – Dentistry (14 01.22 – Dentistry). – Bukovinian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2021.

The qualifying paper is dedicated to the study of the connection between periodontal diseases and pathologies of the urinary system and aims to improve the effectiveness of treatment of periodontal diseases in this group of patients. Periodontal diseases are one of the most widespread dental diseases. Thus, more than 60% of the young population (25 - 44 years) suffer from certain periodontal diseases, in the elderly age this figure increases to 100%. Pathological changes in the periodontal tissues often occur in the background of concomitant diseases - digestive disorders, metabolism, cardiovascular and endocrine diseases, sensitization, and infection of the body. Disorders of microcirculation and metabolism, metabolic changes, and a general decline in immunity in pathologies of the urinary system lead to various damage in periodontal tissues. Therefore, it was decided to investigate the clinical effectiveness of our treatment regimen with

drugs that have antioxidant and antibacterial effects on the course of periodontal disease in patients with diseases of the urinary system.

This study is aimed to optimize the traditional scheme of treatment of inflammatory periodontal diseases in patients with pathology of the urinary system through the use of a composite mixture of drugs (ointment Thiotriazoline, ointment Zinc oxide and 0.05% solution of chlorhexidine bigluconate)..

The qualifying paper presents the results of experimental and clinical research of the local influence of the developed complex of drugs with antioxidant properties on periodontal diseases, their course, and treatment. The development was based on the task of creating a tool for the local treatment of necrotizing ulcerative gingivitis, which, due to the improvement of the composition, would provide long-term, antimicrobial, regenerative, anti-inflammatory, analgesic, anti-edematous activity, which allows reducing pain, normalize metabolic and microcirculation processes, lessen the duration and improve the quality of treatment by reducing side effects.

To accomplish this task, a treatment regimen was developed, which included the topical application of a mixture of ointments of 2% Thiotriazoline and 10% Zinc oxide on the damaged area of the periodontium, rinsing with 0.05% solution of Chlorhexidine bigluconate. This composition of drugs promotes the regeneration of infected wounds of connective and epithelial tissues, showing antiseptic, antioxidant, anti-edematous, and necrolytic activity.

While conducting the research, experimental studies were performed on 18 male rabbits weighing 2-2.5 kg. An experimental model of necrotizing ulcerative gingivitis was obtained in animals by chemical burns. According to the conditions of the experiment, all animals had been divided into three groups: 1) intact animals (6 rabbits); 2) control group - animals of this group were not treated, necrotizing ulcerative process on the mucous membrane of the alveolar process of the maxilla healed independently (6 rabbits); 3) experimental group - in these animals, starting from the day of modeling necrotizing ulcerative gingivitis, during all observation periods, local treatment was performed with the developed complex, which

included ointments of Thiotriazoline, Zinc oxide and Chlorhexidine bigluconate (6 rabbits). The experimental drugs in an approximate dose of 200 mg were applied to the damaged area of the gums two times a day two hours after feeding the animals. Melted paraffin was used to fix the drugs on the wound surface.

Since the nature of the course of experimental necrotizing ulcerative gingivitis was studied during the research, as the key stages of observation were chosen the key stages of healing - the 3rd day - the peak of the inflammatory process; the 5th day - completion of necrolysis on the ulcer surface; the 7th day - stage of intensive regenerative processes; the 10th day - completion of the pathological process with epithelialization of the damaged area. At this time, under chloroform anesthesia, blood was taken from the ear vein of each experimental animal.

In vitro microbiological studies have shown that the studied complex of drugs has a high antimicrobial and antifungal potential and causes fragmentary destruction of plasma membranes and deformation of nuclear structures in test culture microorganisms. It was also found that our proposed complex manifests anti-exudative properties and affects various pathogenetic links of the inflammatory process in soft tissues, which is primarily due to the neutralization of free radical products of LPO and membrane-protective action when exposed to kinins and prostaglandins. In all cases, a positive effect on both the catabolic and anabolic phases of wound healing was noted, and a significant reduction in the duration of treatment was noted. Its effect on the course of inflammatory phenomena, which were determined by smaller-scale destructive and faster necrolytic processes, was especially effective.

Analyzing the data of visual observation obtained when assessing changes in the area of ulcerative damage to the mucous membrane of the alveolar process, it is possible to state a noticeable difference in the dynamics of this pathological process between the animals of both experimental animals. Under conditions of spontaneous healing, the completion of epithelialization of the ulcer occurs in 2.5 days from its onset by 9.8 ± 0.1 days. Local treatment with the developed treatment

scheme allows accelerating healing by 2.1 days compared to the control. The interval between the beginning and end of epithelialization averages 2.9 days. Complete epithelialization, which is characterized by a percentage predominance of epitheliocytes of IV and V degrees of differentiation in the main group occurred faster. If in the control group the CDI was still lower than that in intact animals, and the cell composition was dominated by moderately differentiated pools, the animals of the experimental group showed normalization of all these indicators, indicating the complete completion of this process.

Due to the additional anti-inflammatory local action of the developed complex of drugs, it is possible on average 3-4 days faster to normalize the damaged local nonspecific reactivity of the oral mucosa, and the stimulating regenerative effect promotes faster epitheliocyte differentiation and complete recovery of the damaged area (2 -3 days).

To determine the prevalence of parodontal diseases among patients with pathologies of the urinary system, we examined 207 patients who were hospitalized in the nephrology and urology departments of Chernivtsi RCH with the following diagnoses: glomerulonephritis, pyelonephritis, renal failure, polycystic kidney disease, and urolithiasis. Patients whose history was not burdened by other somatic diseases, such as diabetes mellitus, were taken into account.

To study the effectiveness of our proposed treatment regimen for periodontal tissue pathologies, 72 patients were selected from among all examined, who according to the clinical examination were diagnosed with necrotizing ulcerative gingivitis. Among them were 35 women and 37 men aged from 25 to 44 years. All patients underwent the collection of the complaints, life history, and disease, as well as a clinical examination and index assessment of periodontal tissue.

Clinical evaluation of the oral cavity of the main and control groups of patients before and after treatment showed an improvement in all indicators of the intensity of periodontal tissue damage. The state of oral hygiene in both groups has significantly improved, the number of dental plaque has decreased. However, in

the main group, there was a complete epithelialization of ulcerative surfaces, there was no bleeding, swelling, and redness of periodontal tissues. In the control group, the ulcers were not completely healed, there was still slight bleeding, redness, and swelling of the gums.

Index assessment of the condition of periodontal tissues indicates an improvement in all indicators after treatment in both groups, but in the main group, they are better. The value of the PMA index after treatment in the main group is 1.38 times better than the control group. Indicators of Russell's periodontal index after treatment in the main group are slightly less than the control and are 1.02 ± 0.1 and 1.09 ± 0.1 , respectively. The value of the CPITN index after treatment in group A - 1.01 ± 0.15 , in group B - 1.07 ± 0.12 . Numerical reflection of the Schiller - Pisarev glycogen test (Svrakov iodine value) in patients of the main group after treatment was 1.41 ± 0.13 , in the control group - 1.6 ± 0.15 . The difference between all indicators of both groups after treatment is statistically significant, $p < 0,05$.

Summarizing all the above, we can say that the developed treatment regimen of the proposed complex of drugs is an effective means of correcting the pathogenesis of necrotizing ulcerative gingivitis in patients with pathology of the urinary system was more effective than traditional treatment.

Keywords: periodontal tissue diseases, pathology of the urinary system, necrotizingulcerative gingivitis, Tiotriazoline, Zinc oxide, Chlorhexidine bigluconate.