

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

**Кільмухаметова Юлія Хафізівна**

УДК: 616.314.17-008.1-085.275:616.61-036.12

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**Використання композиції антиоксидантних препаратів при місцевому лікуванні захворювань пародонта у хворих з супутньою патологією сечовивідної системи**

22 – Охорона здоров'я

221 – Стоматологія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ Ю.Х. Кільмухаметова

Науковий керівник: Батіг Віктор Маркіянович, доктор медичних наук, доцент

Чернівці – 2021

## 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 епітеліадьної 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 вухної 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 некролітичні 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 ІІ, 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. Кільмухаметова 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 шиї; 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, Іващук 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  $9.8 \pm 0.1$  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  $1.02 \pm 0.1$  and  $1.09 \pm 0.1$ , respectively. The value of the CPITN index after treatment in group A -  $1.01 \pm 0.15$ , in group B -  $1.07 \pm 0.12$ . Numerical reflection of the Schiller - Pisarev glycogen test (Svrakov iodine value) in patients of the main group after treatment was  $1.41 \pm 0.13$ , in the control group -  $1.6 \pm 0.15$ . 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.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	18
ВСТУП	19
РОЗДІЛ 1. ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ ТА ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ТКАНИН ПАРОДОНТА. ВПЛИВ ЗАГАЛЬНОСОМАТИЧНИХ ПАТОЛОГІЙ НА ЇХ ВИНИКНЕННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	26
1.1 Основні питання етіології та патогенезу запальних захворювань тканин пародонта	26
1.2 Вплив загальносоматичних патологій на виникнення захворювань тканин пародонту	40
1.3 Основні принципи корекції захворювань тканин пародонта	45
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	53
2.1 Складова характеристика досліджуваного комплексу препаратів	53
2.2 Модель експериментальної опікової рани та розподіл тварин на групи	54
2.3 Лабораторні методи дослідження	58
2.3.1 Дослідження показників прооксидантної та антиоксидантної системи	58
2.3.1.1 Визначення вмісту малонового діальдегіду	58
2.3.2 Метод визначення активності каталази	59
2.3.3 Спосіб вираховування антиоксидантно-прооксидантного індексу	59
2.3.4 Дослідження маркерів інтенсивності запального процесу	60
2.3.4.1 Визначення концентрації молекул середньої маси	60
2.3.4.2 Дослідження інтерлейкінового статусу	60
2.3.5 Дослідження функціональних показників неспецифічної реактивності	61
2.3.5.1 Визначення бактерицидної активності сироватки крові	61
2.3.5.2 Визначення фагоцитарної активності лейкоцитів	62

2.3.6 Дослідження стану імунної реактивності організму	63
2.3.6.1 Визначення концентрації загальних імунних комплексів	63
2.3.6.2 Визначення рівня імуноглобулінів	63
2.4 Оцінка саногенного ефекту досліджуваного комплексу препаратів	64
2.4.1 Визначення дії досліджуваного комплексу препаратів за візуальними показниками	64
2.4.2 Цитологічне дослідження виразкової ділянки	64
2.4.3. Методика визначення кількісної динаміки мікроорганізмів	66
2.5. Клінічні методи досліджень	66
2.6 Методи математичного аналізу	69
<b>РОЗДІЛ 3. ВПЛИВ КОМПЛЕКСУ ПРЕПАРАТІВ НА ДОСЛІДЖУВАНІ ПОКАЗНИКИ У ПІДДОСЛІДНИХ ТВАРИН</b>	<b>71</b>
3.1 Вільнорадикальна активність та показники антиоксидантного захисту крові	71
3.1.1 Динаміка концентрації малонового діальдегіду як показника інтенсивності ПОЛ у піддослідних тварин	71
3.1.2 Рівень активності каталази в крові тварин різних груп	74
3.1.3 Антиоксидантно-прооксидантний баланс в динаміці розвитку виразково-некротичного гінгівіту	77
3.2 Інтенсивність запальної реакції при виразково-некротичному гінгівіті та можливості її корекції	79
3.2.1 Зміни концентрації молекул середньої маси як маркера запального процесу при виразково-некротичному гінгівіті	79
3.2.1 Інтерлейкіновий статус піддослідних тварин	82
3.3 Зміни функціональних показників неспецифічної реактивності	88
3.3.1 Бактерицидна активність сироватки крові	88
3.3.2 Фагоцитарна активність лейкоцитів крові	90
3.4 Імунна реактивність при розвитку виразково-некротичного гінгівіту	95



3.4.1 Концентрація загальних імунних комплексів	95
3.4.2 Рівень імуноглобулінів у піддослідних тварин	97
РОЗДІЛ 4. САНОГЕННИЙ ЕФЕКТ КОМПЛЕКСУ ПРЕПАРАТІВ ПРИ ВИРАЗКОВО-НЕКРОТИЧНОМУ ГІНГІВІТІ	106
4.1 Ефективності дії комплексу препаратів за даними візуального спостереження	106
4.2 Результати цитологічного дослідження	113
4.3 Мікробна контамінація виразкової поверхні	120
РОЗДІЛ 5. КЛІНІЧНА КАРТИНА ТА ІНДЕКСНА ОЦІНКА ПАЦІЄНТІВ З ПАТОЛОГІЯМИ СЕЧОВИВІДНОЇ СИСТЕМИ ДО ТА ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ	125
РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	137
ВИСНОВКИ	156
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	159
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	160
ДОДАТКИ	190

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АПІ – антиоксидантно-прооксидантний індекс

АО – антиоксидант

АОС – антиоксидантна система

БАСК – бактерицидна активність сироватки крові

Д – дослідна група

ІДК – індекс диференціації клітин

К – контрольна група

КА – каталаза

КОУ – колонієутворюючі одиниці

МДА – малоновий діальдегід

МСМ – молекули середньої маси

ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів

РАМ - реакція адсорбції мікроорганізмів

РАМ + – позитивна реакція адсорбції мікроорганізмів

ФАЛ – фагоцитарної активності лейкоцитів

ФІН – фагоцитарний індекс нейтрофілів

ФЧН – фагоцитарне число нейтрофілів

ЦІК – циркулюючі імунні комплекси

ЯЦС – ядро-цитоплазматичне співвідношення

IgG – імуноглобуліни класу G

IgM – імуноглобуліни класу M

ІЛ-1 – інтерлейкіни-1

ІЛ-2 – інтерлейкіни-2

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Запальні захворювання пародонта (гінгівіти та пародонтити) є одними з найбільш актуальних медичних та соціально-економічних проблем сучасного суспільства. Великий інтерес до цієї проблеми обумовлений широкою розповсюдженістю даної патології, яка охоплює до 80-90 % населення. 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% [1-7].

За останні роки, згідно епідеміологічних досліджень, спостерігається збільшення частоти виникнення захворювань тканин пародонта у всіх вікових категоріях населення України. Відповідно до результатів проведених досліджень, у осіб, що мешкають на екологічно забруднених територіях, а також у людей, які страждають на різні соматичні патології була відмічена тенденція до зростання показників запальних процесів у тканинах пародонта. Зокрема, на Буковині, у осіб віком до 25 років захворювання тканин пародонта спостерігається у 25%, від 25 до 44 років - 67%, у категорії старше 44 років - більше 78%. Тому вирішення цієї проблеми залишається важливим медичним та соціальним завданням [8-13].

Відповідно до класифікації захворювань тканин пародонта М.Ф. Данилевського (1994), виділяють чотири основні групи: запальні, запально – дистрофічні та дистрофічні, синдроми, які проявляються в тканинах пародонту та пародонтоми [14-20]. При цьому, найбільш розповсюдженими є захворювання запального характеру – гінгівіти та пародонтит. В останні роки відмічається збільшення пацієнтів з вказаними захворюваннями, зокрема, у людей молодого віку, все частіше спостерігається важка атипова форма їх перебігу з агресивною клінічною картиною, швидкою втратою зубів внаслідок руйнування зубосясного прикріплення та лізисом кісткового субстрату пародонту. За результатами досліджень, вже до 35 років

спостерігається втрата від 4 до 9 зубів внаслідок ускладнень запальних захворювань тканин пародонту [21-29].

На сьогоднішній день залишається ще багато невирішених проблем у вивченні захворювань тканин пародонту, що, перш за все, пов'язане з вивченням ранніх механізмів виникнення цієї патології, зокрема, роллю процесів перекисного окиснення ліпідів та їх впливу на інтенсивність запального процесу, коагуляційну систему крові та мікроциркуляцію в пошкодженій ділянці ясен, та, відповідно, з врахуванням цих змін модифікації методів лікування [30-36].

На питання дослідження їх етіології та патогенезу постійно звернена увага широкого кола науковців. Це обумовлено тим, що з'ясування механізмів розвитку патологічних процесів на слизовій оболонці альвеолярного паростка щелеп зможе полегшити розробку нових напрямків раціональної терапії. І хоча на теперішній час розроблено багато різноманітних методів та способів впливу на його перебіг, постійно триває пошук нових напрямків [37-42].

Незважаючи на широкий арсенал високоактивних протизапальних та антибактеріальних препаратів, традиційне лікування цієї патології не завжди дає бажаний результат. Окрім того, відмічається значний ріст ускладнень, які виникають внаслідок застосування вказаних засобів.

У зв'язку з цим, створення нових лікувальних засобів, які здатні тривалий час впливати на основні ланки патогенезу запальних захворювань слизової оболонки порожнини рота та тканин пародонта і при цьому не викликати побічної дії, є актуальною задачею.

Сучасний погляд на цю проблему передбачає комплексний вплив на всі ланки патологічного процесу [43-50]. Одним із найважливіших завдань консервативного лікування є боротьба з патогенною мікрофлорою. Для досягнення цієї мети використовують препарати з багатогранним механізмом дії. Саме зовнішній спосіб застосування ліків дозволяє максимально забезпечити концентрацію лікарських речовин у вогнищі запалення і є

найбільш безпечним, оскільки дає можливість легко змінити дозу при необхідності [51-58].

Беручи до уваги дані літератури, що в розвитку запального процесу тканин пародонта одну з ключових ролей відіграє активація перекисного окислення ліпідів, корекція даної ланки патогенезу антиоксидантними препаратами дозволяє зменшити інтенсивність запалення, скоротити період катаболічної фази та пришвидшити початок регенерації [59-62].

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дана робота є фрагментом комплексних науково-дослідних робіт кафедри терапевтичної стоматології Буковинського державного медичного університету " Розробка методів діагностики, терапевтичного лікування та реабілітації стоматологічних хворих" (№ державної реєстрації 0115 U 002765) і «Обґрунтування та впровадження нових методів діагностики, лікування, профілактики та реабілітації стоматологічних хворих» (№ державної реєстрації 0120U102553), та виконана на базі лабораторії фармакології і токсикології Львівського державного науково-дослідного та контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок (директор Коцюмбас І. Я.), НЛЦ «Університетська клініка» Буковинського державного медичного університету та нефрологічного і урологічного відділень Чернівецької обласної клінічної лікарні.

**Мета дослідження.** 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).

**Завдання роботи:**

1. Розробити ефективний та зручний для лікування захворювань пародонта фармакологічний засіб на основі композиційної суміші препаратів Тіотриазолін, Цинку оксид та Хлоргексидину біглюконат. Експериментально підтвердити його ефективність.

2. Дослідити інтенсивність запального процесу пародонта у експериментальних тварин та оцінити його динаміку на тлі місцевого лікування розробленим засобом.
3. Оцінити зміни показників неспецифічної резистентності організму при захворюваннях тканин пародонта у експериментальних тварин.
4. З'ясувати саногенний вплив розробленої композиційної суміші препаратів Тіотриазолін, Цинку оксид та Хлоргексидину біглюконат на захворювання пародонта у пацієнтів з патологією сечовивідної системи.

*Об'єкт дослідження:* група пацієнтів з захворюваннями сечовивідної системи, у яких було діагностовано виразково – некротичний гінгівіт на фоні захворювань сечовивідної системи; експериментальна модель симптоматичного гінгівіту хімічно-опікового генезу.

*Предмет дослідження:* особливості патогенетичних проявів ізольованого симптоматичного гінгівіту хімічно-опікового генезу при його лікуванні композицією препаратів: мазь Тіотриазоліну, Цинку оксид та Хлоргексидину біглюконат.

#### **Методи дослідження.**

1. Клінічні (стоматологічне обстеження пацієнтів, визначення індексної оцінки стану тканин пародонта).
2. Лабораторні (дослідження про- та антиоксидантних систем в крові, маркерів запального процесу, показників неспецифічної резистентності, імунної системи, саногенного впливу).
3. Експериментальні (проведення дослідів на лабораторних тваринах).
4. Математичні, статистичні.

Клінічні дослідження проводили на базі НЛЦ «Університетська клініка».

**Наукова новизна отриманих результатів.** У дисертаційній роботі вперше проаналізовано саногенний ефект запропонованого комплексу препаратів (мазь Тіотриазоліну, Цинку оксид та розчин Хлоргексидину біглюконат) із вираженими антиоксидантними та антисептичними

властивостями для лікування виразково – некротичного гінгівіту. Вперше досліджено вплив даного комплексу препаратів на тканини пародонта у хворих з патологіями сечовивідної системи.

Вперше вивчені фактори, що впливають на протікання захворювань тканин пародонта у пацієнтів з патологіями сечовидільної системи. Проведена клінічна та індексна оцінка стану ротової порожнини у даної групи хворих.

Експериментально змодельоване захворювання пародонта у кролів. Вперше досліджено зміни інтенсивності перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту та встановлено їх кореляційну залежність до змін типових маркерів запального процесу, визначено стан показників неспецифічної резистентності та імунологічної реактивності організму в динаміці виразково-некротичного гінгівіту без лікування та за умов локальної дії запропонованої композиції препаратів.

**Практичне значення одержаних результатів.** Отримані результати, розширюють існуючі уявлення про патогенез гінгівіту, сприятимуть оптимізації його терапії і можуть бути використані в подальшій науково-дослідній та педагогічній роботі.

Отримані результати дають підставу твердити, що володіючи антиоксидантними та антибактеріальними властивостями, запропонований комплекс препаратів є ефективним засобом корекції патогенезу експериментального виразково-некротичного гінгівіту у пацієнтів з патологією сечовивідної системи.

Патогенетичне обґрунтування ефективності розробленого комплексу препаратів суміші мазей Тіотриазоліну, Цинку оксид та 0,05% розчином Хлоргексидину біглюконат при лікуванні виразково-некротичних гінгівітів дозволяє рекомендувати його для подальшого дослідження та можливого впровадження в клініку з метою включення до комплексу засобів місцевої терапії. Запропонований комплекс препаратів має економічну перевагу над альтернативними методами лікування захворювань тканин пародонта.

**Впровадження результатів дослідження.** Розроблена схема лікування захворювань тканин пародонта у пацієнтів з патологією сечовивідної системи впроваджено в практику Навчально-лікувального центру "Університетська клініка" Буковинського державного медичного університету, КМУ «Міська дитяча стоматологічна поліклініка» м. Чернівці, ОКНП Чернівецький обласний стоматологічний центр м. Чернівці.

Матеріали дисертації використовуються у навчальному процесі кафедри терапевтичної стоматології Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, терапевтичної стоматології Буковинського державного медичного університету, терапевтичної стоматології Полтавського державного медичного університету, кафедри стоматології Медичного інституту Сумського державного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Автором особисто проведений патентно-інформаційний пошук, результати якого свідчать про відсутність аналогів наукових розробок, сформульовано мету та завдання дослідження, проаналізовано наукову літературу за темою дисертації. Самостійно вибрані методи дослідження, підбір пацієнтів із патологіями тканин пародонта на фоні захворювань сечовивідної системи, їх клінічне обстеження та лікування. Сумісно з науковцями лабораторії фармакології і токсикології Львівського державного науково-дослідного та контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок виконано усі експериментальні і клініко-лабораторні дослідження. Статистичний аналіз отриманих даних експериментальних, лабораторних і клінічних досліджень та узагальнення результатів автор виконав особисто. Автор персонально обстежив 207 пацієнтів, що знаходилися на стаціонарному лікуванні нефрологічного та урологічного відділень Чернівецької ОКЛ та пролікував 72 з них. Теоретичні узагальнення, обґрунтування висновків, написання й оформлення всіх розділів дисертації автор провів разом із науковим керівником. Здобувач



самостійно проілюстрував та оформив дисертаційне дослідження. Особисто впроваджено результати досліджень у навчальний процес.

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали дисертації були оприлюднені і обговорені на Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти теоретичної та практичної стоматології» 4-5 травня 2020, м. Чернівці; науково – практичній конференції з міжнародною участю «Взаємоінтеграція теорії та практики в сучасній стоматології» 16 – 17 травня 2019, м. Чернівці; підсумкових наукових конференціях професорсько – викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету з 2018 по 2021рр., м. Чернівці.

**Публікації.** Результати досліджень, що викладені у дисертації, знайшли відображення у 18 наукових працях, з них: 4 статті у фахових наукових журналах, рекомендованих ВАК України, 2 статті у закордонних наукових журналах, одна з них включена до переліку Scopus, 12 у матеріалах і тезах конференцій, з'їздів, конгресів.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 205 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, 6 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел, практичних рекомендацій та додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 120 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 20 таблицями та 38 рисунками. Список використаних джерел містить 229 найменувань, з них 76 кирилицею та 153 латиницею.

**РОЗДІЛ 1**  
**ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ ТА ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ**  
**ТКАНИН ПАРОДОНТА. ВПЛИВ ЗАГАЛЬНОСОМАТИЧНИХ**  
**ПАТОЛОГІЙ НА ЇХ ВИНИКНЕННЯ**  
**(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

**1.1 Основні питання етіології та патогенезу запальних захворювань тканин пародонта**

Запальні захворювання пародонта (гінгівіти та пародонтити) є одними з найбільш актуальних медичних та соціально-економічних проблем сучасного суспільства. Великий інтерес до цієї проблеми обумовлений широкою розповсюдженістю даної патології, яка охоплює до 80-90 % населення. 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% [1-5].

За останні роки, згідно епідеміологічних досліджень, спостерігається збільшення частоти виникнення захворювань тканин пародонта у всіх вікових категоріях населення України. Відповідно до результатів проведених досліджень у осіб, що мешкають на екологічно забруднених територіях, а також у людей, що страждають на різні соматичні захворювання присутня тенденція до зростання показників запальних процесів у тканинах пародонта. Зокрема, на Буковині, у осіб віком до 25 років захворювання тканин пародонта спостерігається у 25%, від 25 до 44 років - 67%, у категорії старше 44 років - більше 78%. Тому вирішення цієї проблеми є доволі актуальним на сьогоднішній день [6-8].

Відповідно до класифікації захворювань тканин пародонта М.Ф. Данилевського (1994), виділяють чотири основні групи: запальні, запально – дистрофічні та дистрофічні, синдроми, які проявляються в тканинах пародонту та пародонтоми [9-11]. При цьому найбільш розповсюдженими є захворювання запального характеру – гінгівіти та пародонтит. В останні роки відмічається збільшення пацієнтів з вказаними захворюваннями, зокрема, у

людей молодого віку, все частіше спостерігається важка атипова форма їх перебігу з агресивною клінічною картиною, швидкою втратою зубів внаслідок руйнування зубоясенного прикріплення та лізисом кісткового субстрату пародонту. За результатами досліджень, вже до 35 років спостерігається втрата від 4 до 9 зубів внаслідок ускладнень запальних тканин пародонту [12-15].

На сьогоднішній день залишається ще багато невирішених проблем у вивченні захворювань пародонту, що перш за все пов'язане з вивченням ранніх механізмів виникнення цієї патології, зокрема, роллю процесів перекисного окиснення ліпідів та їх впливу на інтенсивність запального процесу, коагуляційну систему крові та мікроциркуляцію в пошкодженій ділянці ясен, та, відповідно, з врахуванням цих змін, модифікації методів лікування [16, 17].

У виникненні та розвитку захворювань пародонту беруть участь багато факторів як екзогенного, так і ендогенного походження. Цілий ряд авторів першопричиною розвитку запальних процесів тканин пародонта вважають погану гігієну порожнини рота. Експериментальні дослідження вказали, що наявність нальоту на зубах та яснах у тварин впродовж 10-20 діб викликає появу гострого катарального гінгівіту. Його активність могла бути різною – від чітких проявів до ледь виражених, проте, у будь якому випадку, при видаленні нальоту та відповідному лікуванні клінічні прояви швидко зникали [18-20].

Таким чином, встановлено, що на першому місці в етіопатогенезі запальних захворювань тканин пародонту, в тому числі і слизової оболонки ясен, виступають мікроорганізми супрагінгівального та субгінгівального дентального нальоту. Знаходячись в зубній бляшці, вони спричиняють інфікування та є ключовим фактором в ініціації запального процесу у навколорубних тканинах [21-23].

Впродовж дня кількість бактерій збільшується, формуються масивні скупчення у ясенній борозні. Характерною особливістю зубного нальоту є те,

що за рахунок різноманітних механізмів адгезії та коагрігації, відбувається формування структур, які перпендикулярно розміщені до зубної поверхні. Таке скупчення бактерій в ділянці ясенного краю через 3-4 дні призводить до виникнення гінгівіту, створюючи нові сприятливі умови для подальшого росту бактерій та зміни їх складу [24, 25].

Встановлено, що в нормі в ротовій порожнині наявні більше 300 морфологічно та біохімічно різних груп та видів бактерій. При довготривалому, нераціонально лікованому патологічному процесі баланс між окремими видами порушується, виникає дисбактеріоз, внаслідок чого виникає активне розмноження змішаної флори та кількість мікроорганізмів в пародонтальних кишнях зростає [26, 27].

До останнього часу вважалося, що основний видовий склад мікроорганізмів представлений грам позитивними та грам негативними паличками та коками – *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus mitis*, *Actinomyces viscosus*, *Actinomyces naeslundii*, *Bacteroides melaninogenicus*, спірохети. Значна роль також відводиться дріжджоподібним грибкам роду *Candida* [28-31].

Проте, згідно досліджень останніх років, все більше значення у виникненні запальних пародонтопатій відводиться грамнегативній анаеробній мікрофлорі (*Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella ioeschii*), яка викликає активну деструкцію пародонтальних тканин. Агресивність даної мікрофлори обумовлена наявністю в оболонці бактерій протеолітичних ферментів, ендотоксинів, які безпосередньо пошкоджують тканини пародонту. Результати досліджень вказують, що власне грамнегативна мікрофлора викликає найбільш деструктивні форми патологічних процесів в тканинах пародонту [32, 33].

При стійкому гінгівіті культивування бактерій з уражених ділянок вказує на зростання облигатних анаеробів. Формування ж пародонтальних кишень сприяє появі нових великих ділянок із особливо сприятливими умовами для бактеріальної колонізації. Мікробна бляшка росте не тільки

апикально, але й латерально, розповсюджується на нижче лежачі ділянки, де волокна пародонту інтимно зв'язані з поверхнею кореня зуба. Такі скупчення мінералізуються, формуючи при цьому зубний камінь, який створює відмінні умови для мікробної ретенції на зубі та сприяє прогресу патологічного процесу [34-36].

Прогресуванню захворювання сприяють ряд інших причин. Порушення балансу між мікроорганізмами та макроорганізмами супроводжується виникненням вогнищ ушкоджень тканин, характерних для "активного" захворювання. Поряд із вказаними причинами, бактеріальній агресії на тканини пародонту сприяють порушення харчування, незадовільна гігієна, ендокринні зрушення, імунодефіцит, дія опромінення та інші негативні фактори впливу. Підтверджені також роль наслідкового, екологічного та професійного факторів в патогенезі пародонтальних захворювань [37, 38].

Бактеріальна агресія є одним із ініціаторів розвитку захворювань пародонту. Вона викликає різні форми його пошкодження, що спричиняє відповідну реакцію організму, в основному запального характеру. Відповідно до проведених морфологічних досліджень, вже на початкових стадіях розвитку гінгівіту в тканинах ясен спостерігаються повнокров'я капілярної сітки, ексудація, набухання тканинних протеїдів, міграція лімфоцитів, макрофагів, нейтрофілів в міжсудинний простір. Вказані зміни найбільше спостерігаються під епітелієм в ділянці зубо-ясенного прикріплення. Внаслідок перманентної мікробної агресії відбувається функціональні порушення активності фагоцитуючих клітин, що, як наслідок, провокує деструктивні зміни базального епітелію, відбувається розрив зв'язку із підслизовою сполучною тканиною [39, 40].

Також встановлено, що у хворих з гінгівітом при аналізі цитологічних мазків встановлено посилення десквамації окремих епітеліоцитів та пластів епітеліальних клітин, з'являються дистрофічні зміни в клітинах зовнішнього шару ясен, збільшуються адгезивні властивості епітеліальних клітин [41, 42].

Отримані результати дозволили зробити висновок, що причина виникнення гінгівіту та пародонтиту полягає в накопиченні і активації поліморфноядерних лейкоцитів, їх адгезії на епітелію, гіподеформації та гіперактивації [43, 44].

Патогенетичною ланкою багатьох запальних захворювань, в тому числі тканин пародонту включно із слизовою оболонкою ясен, є окислювальний стрес. Його розвиток обумовлений порушенням балансу між антиоксидантною та прооксидантною системами. Дослідження останніх років встановили, що в патогенезі і клінічних проявах запалення суттєву роль відіграють реакції перекисного окиснення ліпідів, а основною причиною посилення вільнорадикального окиснення є вивільнення пероксидази із зруйнованих в вогнищах запалення фагоцитів. Власне, така продукція значної кількості вільних радикалів та протеаз є однією із причин вище вказаної дезорганізації тканин [45-47].

Схожі дані було отримано при дослідженні ясенної рідини в ділянці запалення. Встановлено значну активацію поліморфноядерних лейкоцитів, внаслідок чого відбувається різке зростання окислювальних реакцій та накопичення великої кількості метаболітів та гідролітичних ферментів [48, 49].

На сьогодні вже чітко встановлено основні напрямки руйнівної дії вільнорадикальних реакцій. Перш за все, перекисне окиснення ліпідів плазматичних та внутрішньоклітинних мембран проковує виділення додаткової кількості медіаторів запалення та ендотоксинів (таких як малональдегід, епоскиди, ендопероксиди), які інтенсифікують та пролонгують запальний процес, збільшують зону деструкції внаслідок так званої "вторинної" альтерації [50, 51].

Під дією первинних, а особливо, вторинних продуктів перекисного окиснення ліпідів, відбувається так звана зшивка мембранних зовнішньоклітинних та внутрішньоклітинних ліпідів та білків через сульфгідридні групи з інактивацією рецепторів та ферментів, утворення

білкових агрегатів, сульфідних радикалів, дисульфідів, сульфонових кислот, що сприяє порушенню транспортної та регулюючої функції мембран та веде до незворотніх процесів у клітинах пошкодженої ділянки [52-54].

Проте найбільш інтенсивно пошкоджуючому вільнорадикальному окисненню піддаються все ж таки ліпіди [55]. Багаторічні дослідження дозволили виявити численні джерела вільних радикалів в клітині і довести, що їх утворення є перманентним процесом. Найбільша кількість вільних радикалів утворюється в тих системах, в яких найвища інтенсивність обмінних процесів. Вони беруть активну участь у ферментативних реакціях, пов'язаних з утворенням енергії, необхідної для основних процесів життєдіяльності.

Загальноприйнятим вважається те, що в організмі постійно відбуваються вільнорадикальні процеси аутоокислення органічних молекул. Також доведено, що молекула кисню не є агресивною щодо живої клітини. За фізіологічних умов структура редокс-ланцюгів, що проходить у мітохондріях, забезпечує відновлення майже усіх молекул кисню у нешкідливі для клітини молекули води. Проте, незначна частка все ж не підлягає ферментативному відновленню та включається у вільнорадикальні процеси [56].

Тепер вже добре відомо, що при певному виді захворювання, зокрема запального характеру, відбувається інтенсифікація процесів вільнорадикального окиснення органічних структур [57, 58]. Проте дії вільних радикалів та перекисних сполук перешкоджає складна та багатокомпонентна антиоксидантна система, яка забезпечує зв'язування та модифікацію радикалів, попереджає утворення та руйнує вже утворені гідроперекиси ліпідів. Група речовин, які складають цю систему є необхідним компонентом усіх тканин та клітин живих організмів, де вони у фізіологічних концентраціях підтримують на постійно низькому рівні вільнорадикальні аутоокислювані процеси. Тому в тканинах живих організмів їхня витрата та поповнення повинні бути збалансованими. Звідси

впливає, що біологічний механізм дії біоантиоксидантів зводиться до регулювання ступеню пошкоджуючого впливу перекисного окиснення ліпідів та створення оптимальних умов для метаболізму, забезпечення нормального росту клітин та тканин.

Роботами багатьох авторів доведено існування тісного зв'язку між станом тканин пародонта та антиоксидантним захистом організму. Експериментально доведено, що при дієті багатій на вітамін Е, який володіє потужним антиоксидантним ефектом в організмі, у піддослідних тварин впродовж шести місяців відбуваються зміни, які є характерними для людей з пародонтитом, зокрема, утворюються різної глибини пародонтальні кишені, розсмоктується альвеолярна кістка, змінюється мікроциркуляція пошкоджених тканин [59, 60].

При перевантаженні фізіологічної антиоксидантної системи за умов недостатнього поступлення екзогенних антиоксидантів процеси перекисного окиснення ліпідів набувають лавиноподібного характеру та розвивається синдром пероксидації. Як вже було сказано, він включає у себе пошкодження клітинних мембран (внаслідок пероксидації фосфоліпідів), інгібування багатьох ферментів, порушення клітинного поділу та накопичення токсичних продуктів перекисної денатурації ліпідів та білків [61].

Як зазначалося раніше, хоча реакціям вільнорадикального окиснення підлягають усі органічні структури, але вирішальне значення має окиснення фосфоліпідів і неестерифікованих жирних кислот. Вони містять дивінілметанові структури, які легко вступають до реакції відриву водню від атому вуглецю в  $\alpha$ -положенні від подвійного зв'язку, що приводить до утворення стійких вільних радикалів, а у присутності кисню – до утворення перекисного радикалу, а, потім, і перекису. У перекисах неестерифікованих жирних кислот є два супряжених подвійних зв'язки. Саме тому ці первинні продукти окиснення отримали назву дієнових кон'югатів [62].

Первинні продукти ПОЛ – гідроперекиси, досить нестійкі сполуки, та легко піддаються дальшому окисненню з утворенням більш стійких сполук



вторинного характеру: альдегідів, кетонів, спиртів і низькомолекулярних кислот (мурашиної, оцтової і масляної). Серед продуктів повторних атак окиснювачів на неестерифіковані жирні кислоти ключове місце займає малоновий деальдегід. В багатьох дослідженнях одним із найбільш чутливих маркерів перекисного окиснення ліпідів та оксидантного стресу розглядають динаміку концентрації саме маленового діальдегіду, підвищення вмісту якого свідчить про посилення процесів ліпопероксидації, а сам він є потужним ангіотоксином [63].

Ключова роль в антирадикальному захисті клітин належить такому ферменту як каталаза, функція якої полягає у розщепленні одного із продуктів ланцюгів вільнорадикальних реакцій – перекису водню. Саме за відношенням показника активності каталази до концентрації маленового діальдегіду багатьма науковцями запропоновано характеризувати стан балансу в організмі між системами антиоксидантного захисту та інтенсивністю прооксидантної системи. Його відхилення свідчить про домінування однієї з систем над антагоністичною [64, 65].

Таким чином, продукти вільнорадикального окиснення мають протизапальну дію, підвищують проникність біологічних мембран (в тому числі мембран лізосом), сприяючи зменшенню виділенню медіаторів запалення. Також його метаболіти інтенсифікують каскад перетворень арахідонової кислоти, при чому окремі компоненти (простогландини, гідроперекиси, тромбоксани), виявляють хемотаксичні властивості, сприяючи накопиченню в вогнищі запалення поліморфних лейкоцитів та макрофагів. У свою чергу, активація цих клітин супроводжується виділенням медіаторів запалення та лізосомальних ензимів, а також утворенням нових вільних радикалів. Викликане ним посилене кровопостачання пошкодженої ділянки призводить до локального її збагачення киснем, що сприяє ще більшій інтенсифікації процесів ліпопероксидації. Як наслідок, виникає "замкнене коло", яке сприяє підтриманню запального процесу. У результаті, посилюються процеси руйнування мукополісахаридів, зменшується

активність фіброгенезу та проліферації фібробластів, сповільнюється синтез оксипроліну і РНК, що в свою чергу, веде до збільшення тривалості стадії запалення, сповільнює процеси реабілітації. Враховуючи вище сказане, природнім є шлях використання АО засобів для активного впливу на перебіг та суттєве зменшення інтенсивності запального процесу [66, 67].

Саме запалення слід розглядати як складну захисну реакцію на дію шкідливих агентів, що виробилася впродовж еволюції комплексом тканинно-судинних змін, та в біологічному розумінні скерованим на створення оптимальних умов для швидшого відновлення пошкодженої ділянки. Сам цей процес супроводжується певними змінами у кількості певних біохімічних показників, які можна кваліфікувати як чутливі маркери його інтенсивності.

Вже більше 100 років для кількісної характеристики інтенсивності запального процесу застосовується такий лабораторний тест, як визначення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ). Це є лабораторний показник крові, який відображає співвідношення фракцій білків плазми та ґрунтується на здатності еритроцитів в позбавленій можливості згортання крові осідати під дією гравітації. Його величина підвищується при збільшенні концентрації в плазмі так званих білків гострої фази, в першу чергу фібриногена, С-реактивного білку, церулоплазмину, імуноглобулінів та інших. І навпаки, ШОЕ знижується при збільшенні концентрації альбумінів. Незважаючи на свою неспецифічність, визначення ШОЕ залишається одним із найбільш популярних лабораторних тестів для встановлення факту інтенсивності запального процесу [68].

Відомо, що ендотоксикоз займає одне із провідних місць в розвитку запального процесу. На основі цього розроблена концепція так званого синдрому "метаболічної інтоксикації", яка полягає у тому, що при патологічних процесах, особливо, при тривалому його перебігу, у біологічних рідинах організму накопичується значна кількість продуктів метаболізму, більшість з яких входить до так званих молекул середньої маси

(МСМ), тобто речовин з середньою молекулярною масою від 300—500 до 5000 Д, які несприятливо впливають на метаболічні процеси в організмі. Цей показник лише в невеликій кількості присутній в здоровому організмі і тому є досить точним критерієм наявності та виразності синдрому "метаболічної інтоксикації", характерному для запальних захворювань. Саме тому він використовується як маркер інтоксикації різного генезу для визначення ступеня тяжкості патологічного процесу [69].

Попередньо проведеними дослідженнями певну роль в розвитку пародонтиту відводиться імунній системі організму. Зокрема, встановлена роль аутоімунних процесів, які проявляються підвищеною функціональною активністю В-системи імунітету, а також підвищених від 1,5 до 1,8 разів концентрації імуноглобулінів А, М, G в крові у порівнянні з показником фізіологічної норми. Одним з традиційних індикаторів стану власне гуморальної ланки імунного статусу організму і розвитку аутоімунних процесів є рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) в крові – комплексів, які складаються з антигена, антитіла та зв'язаних з ними компонентів комплементу С3, С4 та С1q [70,71].

Формування ЦІК є фізіологічним механізмом захисту, що призводить до швидкого видалення ендогенних і екзогенних антигенів (мікроорганізми, віруси, паразити, рослинні антигени, антигени грибів, пилок, харчові продукти і так далі) через ретикуло-ендотеліальну систему. Патологічні реакції на ЦІК можуть бути обумовлені підвищенням швидкості їх утворення над швидкістю елімінації. При запальних захворюваннях концентрація ЦІК в сироватці крові підвищена. Саме тому визначення ЦІК в сироватці – важливий маркер для оцінки активності захворювання, а також основний показник для зміни терапії, особливо, при аутоімунних хворобах [72].

Однією із актуальних проблем запальних процесів в яснах є розповсюдження його на навколорубні кісткові структури із зменшенням ступеня мінералізації та щільності кісткової тканини, що при прогресії

призводить до виникнення локального остеопенічного синдрому, а при втраті 30-40 % кісткової маси до втрати зуба [73, 74].

Одним із чутливих маркерів вказаних процесів є визначення рівня активності лужної фосфатази – ферменту класу гідролаз, що каталізують відщеплення фосфорної кислоти з органічних сполук в кістках. Біологічна роль її пов'язана з участю в обміні вуглеводів, фосфоліпідів, ДНК і РНК. Рівень її вмісту в організмі слугує надійним показником інтенсивності метаболізму, а відтак і ступеня напруженості захисно-приспосувального процесу [75, 76].

В розвитку захворювань пародонта, де одну із ключових ролей відводиться мікроорганізмам, спостерігається активація систем неспецифічної резистентності організму. Одним із бар'єрів інфекційної агресії в порожнині рота є цілісність слизової оболонки та слина. Епітеліальні клітини слизової оболонки служать механічною перешкодою для мікробних антигенів та продукованих ними речовин. Злушення епітеліальних шарів, на яких сорбовано мікроорганізми, є одним із найважливіших механізмів захисту, в якому обов'язково бере участь також і слина [77].

Всмоктуючись в тканини ясен, компоненти слини беруть активну участь у регуляції мікроциркуляторних змін, характерних для запального процесу. Дослідженнями встановлено, що цей механізм базується на здатності слини стимулювати синтез лейкоцитами речовин – нітратів за своєю хімічною будовою, які фізіологічно регулюють лейкоцитарно-ендотеліальний баланс, тим самим інгібують активність нейтрофілів. Таким чином, ротова рідина здорових людей нівелює патогенну дію мікроорганізмів на ендотелій судин тканин ясен [78, 79].

Зміни кількісних показників систем неспецифічної резистентності організму свідчать про порушення гомеостазу в організмі та розвиток патологічного процесу. Стан систем захисту багато в чому визначає перебіг та дає прогностичну характеристику його інтенсивності та ефективності

лікувальних заходів. У хворих з запальними процесами навколозубних тканин спостерігається дисбаланс факторів, які характеризують стан місцевої резистентності порожнини рота та слизової оболонки ясен. Спостерігаються кількісні та якісні зміни показників фагоцитозу, хемотаксису лейкоцитів, секреції цитокінів, імуноглобулінів, бактерицидної активності гуморальних факторів захисту організму [80].

Встановлено, що одним із інтегральних показників природної здатності організму до самоочищення від мікроорганізмів є так званий показник бактерицидної активності сироватки крові (БАСК). Вона поширюється як на грампозитивні, так і на грамнегативні бактерії і залежить від багатьох неспецифічних факторів захисту організму, будучи одним з параметрів, використовуваних для вивчення навантаження на захисні системи організму, викликаного запальним процесом. Даний показник служить чутливим тестом для виявлення ранніх змін в організмі під впливом інфекційних та хімічних речовин. В основі існуючих методів визначення БАСК лежать оцінка індексу її бактерицидності, підрахунок і вивчення морфології мікробних клітин, а також зміна оптичної щільності мікробної суспензії до і після контакту з сироваткою крові [81, 82].

Ще одним маркером стану систем неспецифічної резистентності, але вже більше його клітинної ланки, є так званий показник фагоцитарної активності лейкоцитів (ФАЛ). Фагоцитоз є головним механізмом природної резистентності, особливо, за відсутності специфічних факторів захисту на перших етапах впливу пошкоджуючих факторів, а також обов'язковою ланкою індукції та формування специфічної імунної відповіді. Фагоцитну роль виконують поліморфноядерні лейкоцити та мононуклеарні фагоцити (моноцити і макрофаги). Усі лейкоцити здатні до фагоцитозу, але нейтрофіли мають найвищу фагоцитарну активність, що обумовлює природню резистентність організму [83, 84].

Дослідження ефективності фагоцитозу є невід'ємним елементом визначення стану напруження системи неспецифічної резистентності

організму. Оцінка його показників має значення для дослідження важкості та прогнозування перебігу захворювань запального генезу. Одними з найбільш важливих серед цих показників є поглинальна і перетворююча активність лейкоцитів, оскільки вони прямо відбивають їх протиінфекційні можливості.

Проведеними дослідженнями встановлено, що в процесі запальної реакції в навколорубних тканинах відбувається накопичення цитокінів, які володіють прозапальною та катаболічною активністю. Вони самі представляють собою клас невеликих пептидів, що регулюють міжклітинні і міжсистемні взаємодії в організмі, включаючи виживання клітин, стимуляцію або пригнічення їх росту, диференціацію, функціональну активність і апоптоз, а також забезпечують узгодженість дії імунної, ендокринної і нервової систем в нормальних умовах і у відповідь на патологічні дії [85, 86].

Цитокіни активні в дуже малих концентраціях. Їх біологічний ефект на клітини реалізується через взаємодію із специфічним рецептором, локалізованим на клітинній мембрані. Утворення і секреція цитокінів відбувається короткочасно і строго регулюється. В наш час відомо більше 30 їх видів, які за структурними особливостями і біологічною дією діляться на декілька самостійних груп. Групування цитокінів по механізму дії дозволяє розділити цитокіни на такі групи:

- прозапальні, що забезпечують мобілізацію запальної відповіді (інтерлейкіни-1, 6, 8, 12);
- протизапальні, такі, що обмежують розвиток запалення (інтерлейкіни-2, 4, 10, 11, 13);
- регулятори клітинного і гуморального імунітету — природного або специфічного, що мають власні ефекторні функції (протівірусні, цитотоксичні).

Спектри біологічних активностей цитокінів в значній мірі перекриваються: один і той же процес може стимулюватися в клітині більше, ніж одним цитокіном. У багатьох випадках в діях цитокінів спостерігається

синергізм. Цитокіни — антигеннеспецифічні фактори. Тому специфічна діагностика інфекційних, автоімунних і алергічних захворювань за допомогою визначення рівня цитокінів неможлива. Але визначення їх концентрації в крові дає інформацію про функціональну активність різних типів іммунокомпетентних клітин, про тяжкість запального процесу, його перехід на системний рівень і прогноз захворювання [87, 88].

Дослідження тканин ясен при запальних процесах у них вказало, що інтерлейкіни-1 (IL-1) синтезуються макрофагами, при цьому в екстрактах, отриманих від хворих на запальні захворювання навколорубних тканин, кількість їх значно більша у порівнянні з здоровими особами. Також встановлено тісну кореляцію концентрації IL-1 у хворих на гінгівіт та пародонтит з величиною гінгівального індексу та глибиною пародонтальних кишень [89].

Антагоністами прозапальних цитокінів є протизапальні, зокрема інтерлейкіни-2 (IL-2), які продукуються Т-клітинами у відповідь на антигенну та мітогенну стимуляцію. Вони стимулюють проліферацію Т-лімфоцитів, дозрівання і диференціювання В-клітин, перетворюючи їх на антитілоутворюючі клітини. Їх імунорегуляторний ефект також проявляється проліферацією Т-лімфоцитів з наступною генерацією клонів Т- і В-лімфоцитів і дією на інші популяції іммунокомпетентних клітин, що викликає потужну стимуляцію імунітету. Аналіз зразків ясенної рідини хворих з гінгівітами та пародонтитами вказав на зниження у них концентрації IL-2 у порівнянні із здоровими особами [90].

Таким чином, з джерел літератури випливає, що прозапальні IL-1 і імунорегуляторні IL-2 відіграють важливу роль в розвитку запальних реакцій. Водночас, до теперішнього часу відсутні роботи, які б висвітлювали роль регуляторної інтерлейкінової системи в патогенезі захворювань слизової оболонки ясен, не розкритий вплив традиційної терапії на продукцію інтерлейкінів, немає даних про корекцію розбалансованої інтерлейкінової системи фармакологічними препаратами.

Аналізуючи сказане, можна константувати, що розвиток запальних захворювань навколозубних тканин виникає як взаємодія мікробного фактору та організму хворого. Власне реактивність організму визначає важкість перебігу захворювання при наявності бактеріального зубного нальоту, впливає на клінічний перебіг та результати лікування, що, у свою чергу, визначає запальні захворювання ясен не тільки як медичну, але й загальносоціальну проблему.

Також наведені дані свідчать про те, що основним патогенетичним механізмом розвитку гінгівіту та пародонтиту є порушення системи "перекисне окиснення ліпідів – антиоксиданти", яке розвивається під дією багатьох факторів, зокрема, таких як стрес, гіпоксія, антиоксидантна недостатність, інтоксикація прооксидантами та інші.

## **1.2 Вплив загальносоматичних патологій на виникнення захворювань тканин пародонту**

Доведеним є вплив соматичних захворювань, які у 85,0 % випадків є супутніми та активізуючими патологічний процес у пародонті. Патологічні зміни в пародонті часто виникають на фоні порушень травлення, обміну речовин, серцево – судинних та ендокринних захворюваннях, сенсibiliзації та інфікуванні організму [91, 92].

Серед обстежених хворих на ревматизм явища хронічного тонзиліту спостерігались у 52,6 % випадків, ускладнений карієс – у 42,8 % осіб. Доволі часто зустрічаються захворювання ШКТ, нирок, очей. До них же відносяться й екзема, неврити, невралгія, захворювання крові. Серед загальних факторів великого значення надають нейротрофічним змінам у тканинах пародонта та організму в цілому, порушенню обміну речовин [93, 94].

При туберкульозі легень спостерігаються множинний карієс зубів, специфічні стоматити, ураження пародонта. При обстеженні 916 хворих на туберкульоз захворювання пародонта виявлено у 80,7% (у здорових ця цифра



становила 57%), при чому туберкульозна інфекція частіше (82 %) супроводжується запальними змінами в яснах [Гонта З.М., 2009].

При обстеженні дітей з первинними формами туберкульозу було визначено, що частота гінгівіту в дітей з первинним туберкульозним комплексом становила 93,93%, у тому числі, симптоматичний гінгівіт при пародонтиті; у дітей з туберкульозним бронхоаденітом частота запального ураження ясен становила 83,70%; на тлі туберкульозної інтоксикації дані показники склали 87,90% [Стадник У.О., 2014]. При вивченні особливостей клінічного перебігу хвороб пародонта в дітей на фоні первинного туберкульозу було встановлено високу поширеність патології тканин пародонту (68,8%), яка залежить від віку дитини, клінічної форми та тривалості перебігу туберкульозу. Катаральний гінгівіт виявлено у 59,3 % дітей, а пародонтит – у 7,8–1,1%, з віком збільшується поширеність хронічних форм [95]. У більшості хворих на туберкульоз дітей визначено поганий стан гігієни ротової порожнини (75,04%), при чому діти доглядають за порожниною рота нерегулярно або взагалі не чистять зуби.

Захворювання пародонта при патології шлунково - кишкового тракту зустрічається у 68–90 % обстежених пацієнтів [96]. Аналізуючи зв'язок захворювань пародонта та шлунково - кишкового тракту, більшість авторів встановили, що патологія органів травлення частіше передуює появі захворювань тканин пародонта [Ємельянова Н.Ю., 2008].

Як у пацієнтів з генералізованим пародонтитом і тонзиллярною патологією, так і у хворих без тонзилопатії спостерігався симптоматичний катаральний гінгівіт (залежно від стадії генералізованого пародонтиту гострий чи хронічний). У хворих з генералізованим пародонтитом частіше виявляли гінгівіт II ступеня важкості тоді, як у хворих з генералізованим пародонтитом і хронічним тонзилітом частіше виявляли катаральний гінгівіт III ступеня важкості [97].

В осіб із захворюванням тканин пародонта на фоні гіпотиреозу спостерігається зниження загальної імунної резистентності. На думку

авторів, це пов'язано із виникненням дефіциту тиреоїдних гормонів при гіпотиреозі, що веде до значних порушень процесів обміну речовин в організмі та зниження неспецифічної резистентності, що, у свою чергу, сприяє негативному впливу мікрофлори порожнини рота на тканини пародонта і призводить до розвитку запальних і запально - дистрофічних змін у ньому [Чорній А.В., 2016].

Клінічне стоматологічне обстеження пацієнтів з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою показало, що зміни у тканинах пародонта відмічаються у 84% випадків. При цьому у 67% випадків реєстрували хронічний катаральний гінгівіт, а у 23% - хронічний генералізований пародонтит I - II ступенів важкості. [98, 99].

Проведені дослідження показують, що у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки частота уражень тканин пародонта коливається від 84,6 до 97,3%. Захворювання пародонта зустрічається у 92% хворих з виразковою хворобою шлунка, з них у 15,4% випадків це катаральний гінгівіт, а у 76% - генералізований пародонтит [Матвійчук Х.Б., 2010]. Виражені запальні явища в тканинах пародонта проявляються і при загостренні гастродуоденальних виразок [100].

Встановлено, що у пацієнтів з хронічним панкреатитом патологія тканин пародонта відмічається у 90% випадків [Колесова Н.В., 2008]. При обстеженні ротової порожнини пацієнтів із дисбіозом кишківника в більшості випадків спостерігалась погана гігієна порожнини рота та наявність твердих та м'яких зубних відкладень, що є передумою виникнення запального процесу в пародонті [101].

У пацієнтів із захворюваннями печінки та жовчовивідних шляхів відмічається 100% ураження тканин пародонта [102]. Захворювання пародонта виявлені в 97,4% хворих неспецифічним виразковим колітом [103, 104].

У хворих на хронічний пародонтит на фоні хронічної патології гепатобіліарної системи клінічна картина характеризується скаргами на

болісність ясен, їх кровоточивість та неприємний запах з ротової порожнини. При місцевому огляді було виявлено хронічний запальний процес тканин пародонта, рухомість зубів та в деяких випадках гноетечу з пародонтальних кишень [105].

У хворих із поєднаним перебігом хронічного холециститу і панкреатиту поширеність катарального гінгівіту складає 5,6%, а генералізованого пародонтиту – 94,4 %. Найчастіше зустрічається пародонтит I та II ступеня тяжкості, розвиток якого залежить від тривалості соматичної патології. Генералізований пародонтит у хворих із поєднаним перебігом хронічного холециститу і панкреатиту у 89,1% випадків характеризується хронічним перебігом і супроводжується погіршенням стану гігієни порожнини рота у 2,4 рази [106].

Найчастіше у хворих на цукровий діабет зустрічається гінгівіт та пародонтит [107-109]. За даними О.О. Алексєєвої, захворювання тканин пародонта зустрічається у 98 % хворих на інсулінозалежний цукровий діабет. Серед дорослого населення захворюваність на генералізований пародонтит у 6 разів вища за гінгівіт. При клінічному обстеженні хворих на цукровий діабет у 67% випадків були виявлені патологічні зміни пародонта, переважав гінгівіт (46,6%). У 33% хворих на діабет пародонт був інтактний [110, 111].

При гострому нефриті, що має короткочасний перебіг і в більшості випадків закінчується виздоровленням, відзначаються зміни в пародонті у вигляді гінгівіту легкої та середньої тяжкості, вміст кальцію в сироватці крові знаходиться в межах норми, а при хронічному нефриті відмічаються значні зміни в тканинах пародонта, які знаходяться в прямій залежності від тривалості і тяжкості основного захворювання [112].

Більшість хворих на хронічну ниркову недостатність скаржаться на неприємний запах із рота, металевий присмак; ці симптоми пов'язують із підвищенням рівня сечовини в слині, яка, потрапляючи в рот, розщеплюється з виділенням аміаку. Низка авторів [113, 114] виявляли у хворих на хронічну ниркову недостатність зміни смакової чутливості. У хворих на хронічну

ниркову недостатність ураження пародонта пов'язані з підвищеною концентрацією креатиніну в крові. Крім того, підвищення рівня IgG в крові, яке спостерігається при генералізованому пародонтиті у хворих, що знаходяться на діалізній терапії, викликає наростання синтезу С – реактивного білка (CRP). У хворих на генералізований пародонтит з хронічною нирковою недостатністю виявлені порушення кальцій – фосфорного обміну, і, як наслідок, зменшення щільності кісткової тканини, розвиток остеопорозу, рухомість зубів, рецесія ясен і наявність пародонтальних кишень.

Серед хворих на сечокам'яну хворобу виявлена найбільш висока поширеність захворювань тканин пародонта – 94,59 %. Частіше за все, у осіб з сечокам'яною хворобою діагностується генералізований пародонтит (62,14%) та хронічний катаральний гінгівіт (16,60%). На фоні сечокам'яної хвороби відмічається пошкодження тканин пародонта, що протікає переважно у формі гінгівіту чи маргінального періодонтиту. Відмічається гіперемія та набряклість ясен, їх кровоточивість. Звертає на себе увагу значна кількість відкладень на поверхнях зубів, що частково пов'язано з нераціональною гігієною ротової порожнини [115].

Встановлено більш тяжкий перебіг пародонтиту в осіб із хронічним гломерулонефритом та хронічним пієлонефритом, порівняно зі здоровими людьми, виражена резорбція міжальвеолярних перегородок, що є проявом генералізованої нефропатичної остеодистрофії. Відзначається менш виражена гіперемія і кровоточивість ясен, відсутність гноетечі з пародонтальних кишень, що є наслідком використання ефективних протизапальних лікарських засобів при лікуванні захворювань нирок на тлі пониження загальної резистентності. Разом з цим, для цього контингенту хворих характерною є прогресуюча резорбція міжальвеолярних перегородок, оголення шийок зубів, гіперестезія твердих тканин, наявність клиноподібних дефектів [116].

Огляд даних літератури робить очевидним той факт, що наявні при патології сечовидільної системи порушення системи метаболізму, мікроциркуляції, імунітету тощо призводять до пошкодження тканин пародонта, оскільки доведено, що тяжкість захворювань пародонта є в прямій залежності від тривалості патологічного процесу в нирках.

Захворювання тканин пародонта є поліетіологічним процесом, патогенез якого пов'язаний з патологічними змінами в організмі, що викликані порушеннями функціонування найважливіших систем організму [117, 118].

### **1.3 Основні принципи корекції захворювань тканин пародонта**

Значна розповсюдженість запальних захворювань навколозубних тканин, складність та довготривалість їх лікування робить вказану проблему однією із центральних у практиці лікаря-стоматолога. Зазвичай, розвиток запалення в тканинах ясен є наслідком дії мікробного агента. Прогресуючи, цей процес призводить до руйнування зубоясенного з'єднання та виникнення пародонтальних кишень [119].

Лікування захворювань пародонта є однією із найбільш складних завдань сучасної стоматології, а вивчення нових аспектів їх патогенезу сприяє удосконаленню та розробці нових більш ефективних методів впливу. Сьогодні вже не вважається достатнім лише зупинити процеси деструкції, необхідно добитися санації ясенних кишень. Також ставиться, за можливості, завдання повної регенерації попередньо зруйнованого з'єднання та кісткової тканини [120].

Лікування захворювань тканин пародонта повинно бути скерованим на відновлення фізіологічного гомеостазу в тканинах. Досягнути цього можливо лише за умов комплексного впливу із застосуванням консервативних (медикаментозна терапія, фізіотерапевтичних вплив, ортопедичні та ортодонтичні заходи) та хірургічних способів лікування [121].

Всі лікувальні методи при захворюваннях тканин пародонта традиційно розділяють на локальні та системні. Досягнути підвищення ефективності лікування, а також отримати сприятливі результати у хворих з резистентними формами захворювання можливо лише за умови удосконалення методів антимікробної терапії, розробці нових підходів впливу на локальні та системні реакції організму, на бактеріальну агресію та розвиток методів регенераційної терапії. Саме ці три аспекти пародонтальної терапії найбільш інтенсивно розробляються на сьогоднішній час [120-122].

У зв'язку з цим, всі лікарські препарати, які застосовуються в клініці для лікування захворювань тканин пародонту, можуть бути розділені на наступні групи:

- антибактеріальної дії: антибіотики, антисептики та інші;
- протизапальної дії: нестероїдні та стероїдні засоби, а також препарати з антиоксидантними властивостями;
- препарати анаболічної дії: вітаміни, гормони, імуностимулятори та інші.

Основою локальної терапії повинна бути в першу чергу ліквідація етіологічних факторів, які в основному асоціюються з зубними бляшками та локальними чинниками ризику, які потенціюють пошкоджуючий ефект. Саме тому основним та першочерговим завданням лікування захворювань пародонта, в тому числі і різноманітних гінгівітів, є значне покращення гігієни ротової порожнини: механічне видалення бляшок з відповідною обробкою поверхні коренів, усунення факторів, які сприяють мікротравмі пародонту (вибіркове пришліфування, ортодонтичне усунення травматичної оклюзії та інші), відмова від паління [123].

Медикаментозне ж лікування гінгівіту та пародонтиту повинно залежати від клінічного перебігу, ступеня важкості захворювання. Його завдання полягає у ліквідації запального процесу, попередженні його розповсюдження в глибину та припиненні деструкції тканин пародонту, досягненні стабільної ремісії, а також, що особливо важко добитися,

відновленню їх анатомічної структури та функціональної активності [124, 125].

Основна увага в комплексі лікувальних заходів при запальних захворюваннях тканин пародонта, особливо при її агресивних формах, приділяється антимікробній терапії. Проте, при системному її застосуванні спостерігається помітний вплив на внутрішнє середовище організму, що може суттєво змінити загальну картину захворювання. Окрім того, під дією антимікробних препаратів мікроорганізми набувають нових властивостей, стають резистентними до них. Поряд з тим, останнім часом відмічено помітне збільшення кількості алергічних реакцій на лікарські препарати. Все це ініціює пошук нових, більш ефективних засобів лікування, в тому числі і антимікробних препаратів [126-129].

Препарати антимікробної терапії повинні відповідати наступним вимогам:

- бути ефективними проти всіх бактеріальних патогенів зони пошкодження;
- надходити в ці зони у концентрації, достатній для отримання бактерицидного або бактеріостатичного ефекту;
- не мати суттєвих для стану хворого системних чи локальних побічних ефектів.

Ротова порожнина є ділянкою проживання різноманітних мікроорганізмів, які виконують ряд важливих функцій, зокрема у формуванні неспецифічної та специфічної реактивності організму. Розділити їх можна на транзиторні та резидентні. Як і будь-яка екосистема, мікробіоценоз порожнини рота здатний до саморегуляції та підтримки рівноваги, в той же час як кількісний так і якісний його стан багато в чому залежний від функціонального стану макроорганізму. Встановлено, що пародонтопатогенними представниками резидентної флори є мікроорганізми з переважно анаеробним типом дихальної системи та з високими

адгезивними, інвазійними і токсичними властивостями до навколозубних тканин [130, 131].

Найчастіше лікування інфекції порожнини рота обмежується місцевою терапією разом із вказаними вище стандартними стоматологічними маніпуляціями. Системна антибактеріальна терапія призначається лише за умови розповсюдження інфекції за межі пародонту (під окістя, безпосередньо в кісткову тканину, навколощелепові м'які тканини) при наявності підвищеної температури тіла, регіонального лімфаденіту, інтоксикації [132].

В ідеалі, антибактеріальна терапія повинна базуватися на лабораторних даних мікробіологічних досліджень колонізованих з зони ураження мікроорганізмів з визначенням їх чутливості до лікарських засобів. Проте, на практиці такі обстеження проводяться лише в обмеженій групі хворих, що пов'язано з технічною складністю та дороговизною таких досліджень. Саме тому сьогодні найбільша увага приділяється використанню препаратів з широким спектром антибактеріальної дії, які із задовільною ефективністю здатні пригнічувати активність основних пародонтальних патогенів [133-135].

Весь набір сучасних антибактеріальних засобів стоматолога можна поділити на дві великі групи: неспецифічні антимікробні препарати та антибіотики. Саме перша група включає велику кількість різних за своєю хімічною природою препаратів, здатних до вираженого антибактеріального ефекту при місцевому його застосуванні. Історично їх застосування почалося значно раніше, проте надалі вони були відтіснені антибіотиками, хоча їх потенціал не вичерпався і на даний час. Загальним їх недоліком вважають неселективність дії, лише локальне пригнічення мікрофлори, яке обмежене супрагінгівальними бляшками. Проте простота їх застосування в домашніх умовах впродовж довготривалого періоду дозволяє включати їх в склад препаратів для лікування запальних захворювань тканин пародонту, в тому числі і гінгівітів [136,137].



Засіб цієї групи, який найчастіше застосовується у практиці лікаря-стоматолога при лікуванні захворювань пародонту є хлоргекседин. Саме на його основі виготовляються ряд комерційних препаратів, зокрема Peridex™, PerioChip™, входить поряд з метронідазолом в склад гелю "Метрогил Дента" та інші. Також є повідомлення про застосування в стоматологічній практиці у якості антисептика таких сполук, як диметил сульфоксид, бензилдиметил-3 пропіламонія хлорида моногідрату (мірамістин) та інші [138,139].

Правильний вибір метода призначення фармакологічного засобу дозволяє підвищити їх клінічну ефективність як за рахунок оптимізації поступлення препарату в ділянку пошкодження, так і за рахунок зменшення побічних ефектів. Важливим завданням при розробці схеми лікування є питання системного чи локального застосування антибактеріальних препаратів, на вибір якої мають вплив як стоматологічні, так і загальноклінічні фактори [140,141].

Зазвичай, системно призначають антибіотики, що дозволяє одночасно діяти на всі вогнища пошкодження, досягати глибини ясенних кишень, пригнічувати патогенну флору не тільки в порожнині рота, що є важливим для попередження рецидивів. Проте вказана методика призначення антибіотиків має цілий ряд серйозних недоліків, зокрема, небезпеку розвитку алергічних реакцій, побічних системних реакцій. Не всі антибіотики при системному введенні можуть в достатній для ефекту дії накопичуватися в ясенній рідині, що буде сприяти появі стійких до їх дії штамів мікроорганізмів [142, 143].

Локальне застосування неспецифічних антимікробних препаратів та антибіотиків також має свої позитивні та негативні сторони. Цей метод дозволяє створити високу концентрацію антимікробного засобу в ділянці пошкодження, проте головною проблемою цього методу є неможливість її підтримання впродовж довготривалого часу. Тим не менше, саме локальне застосування у вигляді ірригацій та аплікацій широко використовується в

практиці лікаря-стоматолога при лікуванні захворювань тканин пародонта як підтримуюча та профілактична терапія [144, 145].

Проте, як вже вказувалося, широке довготривале застосування будь-якого, навіть найбільш ефективного у даний час антибактеріального препарату викликає появу резистентної до нього мікрофлори з наступним значним зниженням ефективності його дії, що викликає необхідність перманентного пошуку нових засобів впливу на патогенні мікроорганізми [146, 147].

Сучасний погляд на проблему лікування запальних процесів слизової оболонки порожнини рота та навколозубних тканин передбачає не лише етіотропне лікування, але й комплексний вплив на патогенетичні ланки патологічного процесу. Як вже було вказано, однією із таких ланок запального процесу, в тому числі і гінгівіту з пародонтитом, є окислювальний стрес, розвиток якого обумовлений порушенням балансу антиоксидантної та прооксидантної систем [148-150].

Відповідно, як коректор системи вільнорадикального окиснення та антиоксидантного захисту при запальних захворюваннях тканин пародонта доцільним є застосування антиоксидантів. Дослідженнями встановлено, що найбільш ефективними для лікування є початкові стадії пошкодження пародонту, власне стадія запальних змін маргінальної частини ясен (стадія гінгівіту) [151, 152].

Антиоксидантними властивостями володіють багато речовин. Найбільш часто як антиоксиданти у клінічній практиці, в тому числі при лікуванні патології слизової ротової порожнини та ясен, використовують токофероли (вітаміни групи E), які є ліпідними сполуками, синтезуються в рослинах та з їжею потрапляють в організм тварин та людини. Найефективнішим за своєю активністю є  $\alpha$ -токоферол, який є універсальним протектором всіх клітинних мембран незалежно від типу тканини [153, 154].

Іншими порівняльними дослідженнями встановлено, що жиророзчинні антиоксиданти володіють м'якою, повільною, але довготривалою дією, і їх

ефективно застосовувати для профілактики або за умов необхідності скорегувати незначні відхилення в системі антиоксидантно-прооксидантного балансу. Проте, при гострих запальних станах потрібний сильний антиоксидант, який повинен добре розчинятися в воді для швидкого проникнення в ділянку пошкодження. У літературі є дані про застосування синтетичних гідрофільних антиоксидантів із вказаними властивостями (емоксипін, мексидол) при лікуванні запальних захворювань тканин пародонта [155, 156].

Виявлено, що ключовими ланками дії антиоксидантів є інгібування вільнорадикального окиснення ліпідів мембран, зв'язування перекисних радикалів, що сприяє підвищенню активності антиоксидантних ферментів, пригнічення синтезу медіаторів запалення, зокрема тих, що пов'язані з обома видами метаболітів арахідонової кислоти (простагландини, тромбоксани, лейкотрієни). Внаслідок такої протекторної дії відбувається стабілізація біологічних мембран, покращується енергетичний обмін клітин [157, 158].

Поряд із безпосередньою взаємодією із активними формами кисню та вільнорадикальними сполуками, ще одним із ефективних напрямків антиоксидантної терапії вважається попередження утворення агресивних вільнорадикальних сполук та обрив лавиноподібних ланцюгових реакцій ліпопероксидації. Добитися цього можна шляхом елімінації іонів  $Fe^{2+}$  із системи вільнорадикальних реакцій. Вказаний ефект досягається шляхом хелації вказаних іонів як одних із найактивніших каталізаторів, внаслідок чого зменшується їх ефективна концентрація, що супроводжується пригніченням стадії ініціації, прогресії та розгалуження вільнорадикальних реакцій перекисного окиснення ліпідів [159, 160].

Підводячи підсумки проведеного вивчення доступних літературних джерел, необхідно відмітити, що не зважаючи на свою високу актуальність, проблема етіопатогенетичної терапії різних форм гінгівітів ще далека від свого кінцевого вирішення. Зокрема, не до кінця вивчені питання значення процесів вільнорадикального окиснення та антиоксидантної системи при цій

патології, впливу цих зрушень на інтенсивність запального процесу та функціональний стан неспецифічної резистентності, зміни цитокінінової системи регулювання імунної відповіді. Також не дослідженні механізми формування запального та запально-деструктивного процесу за умов хелації іонів із змінною активністю ( $\text{Ca}^{2+}$  та  $\text{Fe}^{2+}$ ) як одного із складних та базових механізмів у формуванні реакцій перекисного окиснення ліпідів в тканинах пародонта.

**Результати досліджень, представлених у даному розділі, опубліковані в:**

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
2. 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.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### 2.1 Складова характеристика досліджуваного комплексу препаратів

В дисертаційній роботі подано результати дослідження місцевого впливу на захворювання тканин пародонту розробленого комплексу препаратів, що мають антиоксидантні властивості, їх перебіг та лікування. В основу розробки було покладено завдання створити такий 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, 10% Цинку оксиду на уражену ділянку пародонту та полоскання 0,05% розчином Хлоргексидину біглюконату. Дана композиція препаратів сприяє регенерації інфікованих ран, сполучних та епітеліальних тканин, проявляючи антисептичну, антиоксидантну, протинабрякову та некролітичну активність.

Мазь Тіотриазоліну збільшує швидкість та інтенсивність регенераційних процесів, скорочує періоди запалення та загоєння раневих поверхонь за рахунок мембраностабілізуючих властивостей, гальмування процесів перекисного окислення ліпідів та активації ферментів антирадикального захисту в пошкоджених ділянках слизової оболонки ротової порожнини. Вона має антиоксидантну, імуномодельюючу, протівірусну дію, стимулює клітини до регенерації. У 100 г мазі міститься 2

г тіотриазоліну, додатковими речовинами є метилцелюлоза, гліцерин, метилпарагідроксибензоат (Е 218), пропілпарагідроксибензоат (Е 216), вода очищена [161, 162].

Мазь цинку оксиду має антисептичну, в'язучу, адсорбуючу, протизапальну дію, зменшує явище ексудації та створює захисний бар'єр від подразників. При локальному застосуванні зменшуються запальні явища, відбувається пом'якшення та підсушування раневої поверхні. У 1 г мазі міститься 100 мг цинку оксиду, допоміжними речовинами служать поліетиленоксид 400, поліетиленоксид 1500 [163, 164].

Розчин хлоргексидину біглюконат 0,05% має виражену антисептичну дію, бактерицидну дію щодо грампозитивних та грамнегативних бактерій (окрім кислотостійких форм грамнегативних), а також збудників венеричних захворювань. Окрім того викликає денатурацію білків та окислення ряду ферментів у мікробних клітинах. Розчин Хлоргексидину біглюконат стає на заваді розмноження мікроорганізмів мінімум протягом 6 годин після застосування, забезпечуючи антимікробну дію. Компоненти розчину проникаючи у мембрани бактерій змінюють їх функцію, заважаючи поглинанню кисню і викликаючи загибель цих клітин [165, 166].

## **2.2 Модель експериментальної опікової рани та розподіл тварин на групи**

Дослідження на лабораторних тваринах та пацієнтах проводилися при дотриманні принципів біоетики у відповідності до основних положень Ухвали Першого національного конгресу з біоетики «Загальні етичні принципи експериментів на тваринах» (2001р.), ІСН GCP (1996 р.), Конвенцій Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997р.) та про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментах та інших наукових цілях (від 18.03.1986 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої

медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2013 рр.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012р. Комісією з питань біоетики Буковинського державного медичного університету (протокол № 2 від 21 жовтня 2021 р.) порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

Експериментальні дослідження проводились на базі віварію Львівського державного науково-дослідного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок. Усі тварини утримувались на стандартному раціоні згідно з санітарно-гігієнічними нормами та вимогами GLP (Good Laboratory Practice) [167]. Усі больові маніпуляції здійснювались під хлороформним наркозом.

У ході виконання науково-дослідної роботи експериментальні дослідження проводились на 18-ти кроликах-самцях масою 2-2,5 кг. Експериментальну модель виразково-некротичного гінгівіту отримували у тварин шляхом хімічного опіку. Для цього, під хлороформним наркозом, після протирання порожнини рота кролів сухим ватним тампоном, в слизову ясен верхньої щелепи, з обох боків, почергово втирали впродовж 8-9 хвилин 4% розчин їдкого натру (рис. 2.1). Через добу у пошкодженій ділянці розвивався важкий виразково-некротичний гінгівіт (рис. 2.2) [168].

Згідно умов експерименту, 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 0,05 % розчин 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 (рис. 2.3).



Рис. 2.1 Спосіб нанесення хімічного подразника при моделюванні виразково-некротичного гінгівіту

Так як при виконанні роботи досліджувався 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 [169, 170]. У вказані терміни під хлороформним наркозом проводили забір крові із вушної вени у кожної піддослідної тварини.





Рис. 2.2 Стан пошкодженої слизової альвеолярного паростка верхньої щелепи через добу після моделювання виразково-некротичного гінгівіту



Рис. 2.3 Нанесений комплекс препаратів на пошкоджену ділянку слизової альвеолярного паростка верхньої щелепи

## 2.3 Лабораторні методи дослідження

### 2.3.1 Дослідження показників прооксидантної та антиоксидантної системи

#### 2.3.1.1 Визначення вмісту малонового діальдегіду

Дослідження проводили за методом, описаним В.В.Мартинюком, С.Н.Ковальчук, М.Ф.Тимочко, Е.Н.Панасюк [171, 172]. Принцип методу полягає у тому, що у біологічному матеріалі індукуються процеси пероксидації ліпідів, а швидкість їх перебігу визначають шляхом визначення вмісту нагромадженого малонового діальдегіду.

Концентрацію малонового діальдегіду (МДА) в тканинах визначали за допомогою кольорової реакції з тіобарбітуровою кислотою, яка в умовах високої температури і низького рН проходить з утворенням триметинового комплексу, що містить одну молекулу МДА і дві молекули тіобарбітурової кислоти. Для цього до 0,5 мл гомогенату тканини додавали 5,0 мл 20 % фосфорновольфрамової кислоти, і після осідання білків, центрифугували при 2500об/хв упродовж 15 хв. Надосадову рідину зливали, додавали до осаду 1,0 мл 0,8 % тіобарбітурову кислоту і витримували протягом 1 години на водяній бані при  $t^{\circ} - 100^{\circ}C$ . За таких умов МДА реагує з тіобарбітуровою кислотою з утворенням триметинового кольорового комплексу. Після цього пробірки охолоджували і центрифугували протягом 10 хв при 6000 об/хв. В одержаному центрифугаті вимірювали оптичну щільність при 535 і 580 нм. Двохразове вимірювання оптичної щільності дозволяє виключити поглинання забарвлених комплексів тіобарбітурової кислоти з речовинами неліпідної природи. Концентрацію МДА в пробі визначали використовуючи коефіцієнт молярної екстинції  $0,156 \text{ мкМ}^{-1} \text{ см}^{-1}$  і виражали її в нМоль/л.

### 2.3.2 Метод визначення активності каталази

Дослідження проводили за методом М.А.Королюка, Л.И.Иванової, И.Г.Майорова і В.Е.Токарева [173-175]. Принцип методу базується на здатності пероксиду водню утворювати з солями молібдену стійкий кольоровий комплекс. Інтенсивність забарвлення вимірювали на СФ-46 при довжині хвилі  $\lambda=410$  нм проти контрольної проби, у яку замість пероксиду водню вносили воду.

Реакцію запускали додаванням 0,1 мл гомогенату тканини (100 мг тканини на 1 мл Тріс-НСІ буферу 0,05 М рН 7,8) до 2 мл 0,03 % розчину перекису водню. В холосту пробу вносили 0,1 мл дистильованої води. Реакцію зупиняли через 10 хв додаванням 1 мл 4 % молібдату амонію. Інтенсивність забарвлення вимірювали при довжині світлового пучка 410 нм проти контрольної проби, до якої додавали 2 мл дистильованої води.

Активність каталази (КА) визначали за формулою:

$$A = \frac{(E_x - E_d)}{V \cdot t \cdot K}, \quad (2.1)$$

де: А – активність каталази, ммоль  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{мл}\cdot\text{с}$ ;  $E_x$  – екстинція контрольної проби, у якій дослідну тканину заміняють водою, од.екс.;  $E_d$  – екстинція дослідної проби, од.екс.; К – коефіцієнт молярної екстинції пероксиду водню, що становив  $22,2 \times 10^3 \text{ ммоль}^{-1} \text{ см}^{-1}$ ; V – об'єм проби, мл; t – час інкубації, с.

Отримана величина виражалася в ммоль/мл·с.

### 2.3.3 Спосіб вираховування антиоксидантно-прооксидантного індексу

Антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ) вираховували шляхом відношення отриманих даних активності каталази до кількості малонового діальдегіду в біоптатах ран у даний термін спостереження:

$$\text{АПІ} = \frac{\text{АКА}}{\text{КМДА}}, \quad (2.2)$$

де: АПІ – значення антиоксидантно-прооксидантного індексу; АКА – активність каталази, ммоль/мл·с; КМДА – концентрація малонового діальдегіду, нМоль/л.

Отримана величина виражалася в умовних одиницях [176, 177].

### **2.3.4 Дослідження маркерів інтенсивності запального процесу**

#### **2.3.4.1 Визначення концентрації молекул середньої маси**

Для виміру рівня молекул середньої маси (МСМ) використали скринінговий метод визначення за Н.Г. Габріелян [178, 179]. Суть його полягає у реєстрації спектрограми супернатанту плазми крові в монохроматичному світловому потоці з довжиною хвилі 254 і 280 нм.

Плазму крові отримували шляхом центрифугування при 3000 об./хв. упродовж 30 хв. Після центрифугування вона відбиралася, і відбувалося осадження великомолекулярних білків 10% розчином трихлороцетової кислоти в співвідношенні 2:1. Далі виконувалася спектрофотометрія водного розчину супернатанту при вказаних вище довжинах хвиль. Виміри проводилися на спектрофотометрі СФ-46. Отримані дані виражалися в одиницях оптичної щільності.

#### **2.3.4.2 Дослідження інтерлейкінового статусу**

Активність синтезу інтерлейкінів-1 (ІЛ-1) визначали за методикою Ковальчук Л.В., Чередєєва А.Н. [180], активність синтезу інтерлейкінів-2 (ІЛ-

2) – Л.В. Ковальчук, Константинової А.А. [181, 182]. При дослідженні використовували набір фірми "Difko" (Данія).

Методика визначення ІЛ-1 і ІЛ-2 в крові складалася з декількох етапів і оснований на розподілі мононуклеарних клітин крові на клітини продуценти ІЛ-1 (моноцити, що прилипають до поверхні пластикової чашки Петрі) і ІЛ-2 (лімфоцити, що не прилипають до пластикової поверхні).

2 мл гепаринізованої венозної крові розводили 1:2 ізотонічним фосфатним буфером, центрифугували при 400g 25 хв., двічі відмивали їх і доводили до концентрації  $2 \cdot 10^6$  на 1 мл середовища 199. Отриману суспензію розливали по 200 мкл на одну лунку в пластикові плоскодонні планшети для імунологічних реакцій, культивували 45 хв. в термостаті при 37°C для розподілу клітин, які прилипають (моноцити, продукуючі ІЛ-1) і ті, які не прилипають (лімфоцити, продукуючі ІЛ-2).

Моноцити, що прилипли до планшети двічі промивали середовищем 199, видаляли надосадкову рідину і додавали 200 мкл середовища 199. Суспензію культивували 72 години при 37° С. Отриманий супернатант центрифугували 15 хв. Продукцію ІЛ-1 оцінювали за здатністю супернатантів посилювати реакцію бласттрансформації лімфоцитів.

Лімфоцити, що не прилипли до пластикової поверхні, відсмоктували з лунок планшети і переносили в лунки іншої планшети, центрифугували 10 хв. при 200g, видаляли супернатант, а осад ресуспензували 200 мкл середовища 199, потім культивували 72 години при 37° С. Отриманий супернатант центрифугували 15 хв. Продукцію ІЛ-2 оцінювали по здатності супернатанту посилювати лімфоцитарну реакцію бласттрансформації.

Отримані результати виражалися в мг/мл.

### **2.3.5 Дослідження функціональних показників неспецифічної реактивності**

#### **2.3.5.1 Визначення бактерицидної активності сироватки крові**

Даний показник досліджували фотонфелометричним кюветним методом за Ю.М.Марковим [183-185]. Як тест-мікроб використовували слабо патогенний штам кишкової палички *E.coli* (штам 1033 F41, S – форма МПА).

При дослідженні бактерицидної активності сироватки крові (БАСК) в стерильні кювети з робочою довжиною 10 мм заливали по 4,5 мл бульйону Хоттінгера і додавали по 0,5 мл досліджуваної сироватки крові (дослідна кювета). У кожен дослідну кювету вносили по одній бактеріологічній петлі добової бульйонної культури *E.coli*. У контрольні кювети вносили ті ж компоненти, що і у дослідні, але замість сироватки додавали 0,5 мл фізіологічного розчину. Оптичну густину середовища в дослідних і контрольних кюветах визначали за допомогою ФЕК-56. Після цього пробірки поміщали в термостат при температурі 37 °С. Повторне визначення оптичної густини проводили через 3, 6, 9, 12 та 24 години. На основі даних оптичної густини вмісту дослідних і контрольних кювет визначали динаміку БАСК, відповідно вказаним проміжкам часу.

Розрахунки робили наступним чином. Спочатку визначали БАСК через прийняті проміжки часу за формулою:

$$A = 100 - \frac{(D_{dt} - D_{dt_0})}{(D_{kt} - D_{kt_0})} \cdot 100,$$

(2.3)

де А – бактерицидна активність, %;  $D_{dt_0}$  – оптична густина проби до термостата;  $D_{dt}$  – оптична густина проби через t годин в термостаті;  $D_{kt_0}$  – оптична густина контролю до термостата;  $D_{kt}$  – оптична густина контролю через t годин в термостаті.

Отримані дані виражалися у %.

### 2.3.5.2 Визначення фагоцитарної активності лейкоцитів

Визначення фагоцитарної активності лейкоцитів проводили за методикою А. А. Гостева (1950) [186, 187]. Як тест-мікроб використовували

інактивовану добову культуру лабораторного штаму *E.coli* (штам 1033 F41, S – форма МПА).

Для цього, 0,2 мл гепаринізованої крові вносили у пробірку і мікропіпеткою додавали стандартизовану до 2 млрд/мл суспензію добової культури *E.coli*. Вміст пробірок збовтували і ставили на водяну баню при температурі 37 °С на 30 хвилин. Потім готували мазки на предметних скельцях, висушували їх на повітрі і фарбували за методом Романовського-Гімзи. У кожному мазку підраховували 100 нейтрофілів. Для повної характеристики фагоцитозу визначали фагоцитарний індекс (ФІ) – число активно фагоцитуючих нейтрофілів на 100 клітин підрахованих і виражали у відсотках, та фагоцитарне число (ФЧ) – середнє число мікробних тіл, захоплених одним нейтрофілом, яке відображалось в кількісних значеннях.

### **2.3.6 Дослідження стану імунної реактивності організму**

#### **2.3.6.1 Визначення концентрації загальних імунних комплексів**

Визначення концентрації загальних імунних комплексів (ЦІК) проводили за методикою Ю. А. Гриневич, А. М. Алфєрової. Цей метод ґрунтується на преципітації імунних комплексів, що знаходяться у сироватці крові, високомолекулярним поліетиленгліколем (ПЕГ) з молекулярною масою 6000 Да [188, 189].

Для визначення готували боратний 0,1 М буфер (рН 8,4) та розчин поліетиленгліколю шляхом розчинення в 240 мл цього буферу 10 г сухого ПЕГ з молекулярною масою 6000 Да. Змішували 0,15 мл сировотки крові з 0,3 мл боратного буферу, суміш розливали мікропіпеткою у дві пробірки по 0,2 мл. В одну пробірку додавали 1,8 мл розчину ПЕГ, а у другу – 1,8 боратного буферу. Контрольні і дослідні пробірки інкубували в термостаті при температурі 22 °С протягом 60 хв. Після інкубації визначали величину екстинції на спектрофотометрі при довжині хвилі 450 нм.

Результати досліджень подавали в мг/мл.

### **2.3.6.2 Визначення рівня імуноглобулінів**

Вміст імуноглобулінів G, M визначали за допомогою методу радіальної імунодифузії за Манчіні з використанням стандартизованих антисироваток [190, 191]. Принцип методу заснований на імунологічному феномені преципітації. Антигени (в даному випадку імуноглобуліни досліджуваної сироватки) дифундують в гелі, утворюючи міцні осілі локалізовані в осередках гелю імунні комплекси з антитілами (моноспецифічної сироватки проти імуноглобулінів), які розміщуються в гелі. Досліджувана сироватка, внесена до лунок, дифундує радіально з утворенням кілець преципітації. Порівняно з контролем визначають концентрацію антигена. Отримані дані відповідно перераховували та виражали в г/л.

## **2.4 Оцінка саногенного ефекту композиційної суміші**

### **2.4.1 Визначення дії досліджуваного засобу за візуальними показниками**

При візуальній оцінці стану ділянки пошкодження слизової оболонки альвеолярного паростка верхньої щелепи враховувалися такі показники, як терміни ліквідації перифокального запалення, гіперемії, інфільтрації країв вогнища ураження, терміни очищення від некротичних тканин, початок краєвої епітелізації та її завершення. Занотовувалася дата ліквідації та появи вказаних проявів, фотографувалася рана у вказані терміни.

### **2.4.2 Цитологічне дослідження виразкової ділянки**

Збір матеріалу для цього досліджу проводили одночасно із виконанням запланованих досліджень по вивченню корегуючого впливу розробленого комплексу препаратів з використанням тих же тварин, розділених на 3 групи.



Усі терміни дослідження, усі умови утримання відповідали сказаному вище.

Після видалення марлевым тампоном некротизованих мас за допомогою невеликої хірургічної кюретки із дна виразки знімали поверхневий шар тканин та переносили його розмащуючи тонким шаром на попередньо промарковане, висушене та обезжирене предметне скельце. Закріплювали отриманий матеріал шляхом висушування впродовж 1 год, фіксували в суміші 96 %-го етиленового спирту та медичного ефіру у співвідношенні 1:1 впродовж 10 хв та фарбували за Романовським-Гімзе. Огляд здійснювали за допомогою світлового мікроскопа "Біолан" під імерсійною системою з збільшенням об'єктиву  $40^x$  і  $90^x$ , окуляра  $7^x$ .

В мазках за допомогою окуляру-лінійки вираховували ядерно-цитоплазматичне співвідношення (ЯЦС), на основі якого оцінювали стадії диференціювання кожного епітеліоциту:

- I-а стадія диференціювання – ЯЦС дорівнювало 0,50-0,49;
- II-ї стадія диференціювання – ЯЦС дорівнювало 0,40-0,49;
- III-я стадія диференціювання – ЯЦС дорівнювало 0,30-0,39;
- IV-а стадія диференціювання – ЯЦС дорівнювало 0,20-0,29;
- V-а стадія диференціювання – ЯЦС дорівнювало 0,10-0,19;
- VI-а стадія диференціювання – ЯЦС дорівнювало 0.

Вважається, що показником повної епітелізації є домінування у відсотковому відношенні епітеліоцитів IV та V стадій диференціювання [192-194].

Отримані дані дозволяли вирахувати індекс диференціювання клітин (ІДК) за наступною формулою:

$$\text{ІДК} = 1a + 2б + 3в + 4г + 5д + 6е, \quad (2.4)$$

де, 1-6 – цифрове значення стадії диференціювання; а, б, в, г, д, е – відсоток клітин відповідної стадії диференціювання.

За допомогою цитологічного дослідження мазків визначали також реакцію адсорбції мікроорганізмів (РАМ) шляхом підрахунку кількості

бактерій, адсорбованих на поверхні кожної епітеліальної клітини (з розрахунку на 100 клітин) [195, 196].

В залежності від кількості фіксованих мікроорганізмів клітини розділяли на 5-ть груп:

- 1-а група – на поверхні клітин не має мікроорганізмів або вони одиничні;
- 2-а група – від 5 до 25 бактерій;
- 3-я група – від 26 до 50 бактерій; 4-а група – від 50 до 200 бактерій;
- 5-а група – більше 200 бактерій.

Клітини 1-ї, 2-ї та 5-ї груп відносяться до групи з від'ємною РАМ ("РАМ –"), а клітини 3-ї та 4-ї груп – до групи з позитивною РАМ ("РАМ +").

За відсотковим співвідношенням клітин з "РАМ +" визначали стан неспецифічної резистентності пошкодженої ділянки слизової оболонки ротової порожнини. При "РАМ =" 70 % і більше – резистентність "добра"; 31-69 % – "задовільна"; 30 % та нижче – "незадовільна" [197, 198].

#### **2.4.3. Методика визначення кількісної динаміки мікроорганізмів**

Матеріал з рани забирали стерильним одноразовим тампоном фірми "Bіо-Mèrieux". Тампон поміщали в 1 мл 0,1 % розчину тритону Х-100 в фосфатному буфері, молярна концентрація якого 0,075 моль/л, старанно струшували 10-15 хвилин. Готували десятикратні розведення матеріалу, засівали його рівномірно на поживне середовище МПА, інкубували при температурі 37 °С впродовж 72 годин. Після інкубації підраховували кількість колоній, що вирости, визначали середнє арифметичне і множили на ступінь розведення. Результат виражали числом колонієутворювальних одиниць (КУО).

#### **2.5. Клінічні методи досліджень**

Для визначення поширеності захворювань тканин пародонта серед пацієнтів з патологіями сечовивідної системи було обстежено 207 хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні у нефрологічному та урологічному відділеннях Чернівецької ОКЛ. З поміж усіх обстежених для дослідження ефективності запропонованого нами комплексу препаратів для лікування патологій тканин пародонта 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. Огляд пацієнта проводився згідно з стандартною схемою обстеження, яка включала в себе збір скарг, анамнезу життя та захворювання (суб'єктивне обстеження), а також з власне клінічного огляду порожнини рота (об'єктивне обстеження): з зондування, перкусії, пальпації та візуального огляду. Пацієнтам проводили індексну оцінку ротової порожнини.

Щоб оцінити стан запального процесу ясен використовували папілярно-маргінально-альвеолярний індекс (РМА) в модифікації Parma (1960), при якому оглядали ясна біля кожного зуба. Запалення ясенного сосочка оцінювали в 1 бал, маргінального краю ясен – у 2 бали, а всього альвеолярного паростка – в 3 бали. Отримані результати додавали, суму ділили на кількість оглянутих зубів і множили на 100%. Згідно з отриманими результатами оцінювали стан ясен: легкий ступінь запального процесу - до 25%, середній ступінь гінгівіту - від 25 до 50%, та більше 50% - важкий стан гінгівіту.

Для оцінки необхідності проведення лікувально-профілактичних заходів у пацієнтів з пародонтальними патологіями використовували індекс СРІТН (1982), при якому зубні ряди були умовно поділені на секстанти, в кожному з яких оцінювали стан тканин пародонту біля 17, 16, 11, 26, 27, 36, 37, 31, 46 і 47 зубів. Власне оцінка проводилася згідно критеріїв:

0 - ознак захворювання не виявлено;

1 – присутня кровоточивість ясен після зондування та незначний запальний процес ясен;

2 – виявлені над'ясенні та під'ясенні тверді зубні відкладення, ясенна борозна до 3 мм;

3 – присутня пародонтальна кишень 4-5 мм;

4 – глибина пародонтальної кишень 6 мм і більше.

До уваги і для розрахунку брали зуби, що мали найгіршу клінічну картину. Суму балів ділили на кількість обстежених зубів, а потребу у лікуванні оцінювали згідно з отриманими результатами:

0 балів – потреби у лікуванні немає;

1 бал – навчання індивідуальній гігієні порожнини рота та контроль за її дотриманням;

2-3 бали – проведення професійної гігієни ротової порожнини та навчання індивідуальній;

4 бали – необхідність проведення комплексного лікування захворювань пародонта.

Для оцінки запальних та деструктивних процесів в тканинах пародонта використовували пародонтальний індекс (ПІ) Рассела (1956), при якому оглядали ясна біля кожного зуба, оцінювали згідно критеріїв і додавали, а отриману суму ділили на кількість обстежених зубів.

Критерії оцінки:

0 – немає ознак запалення;

1 – легкий ступінь гінгівіту;

2 – запальний процес охоплює шийку зуба, проте не порушує цілісності зубо-епітеліального прикріплення;

4 – початковий ступінь резорбції міжкоміркових перегородок (згідно аналізу рентгенограми);

6 – наявний гінгівіт, присутні пародонтальні кишень, проте рухомості немає, деструкція міжкоміркових перегородок до  $\frac{1}{2}$  довжини кореня;

8 – присутні виражені деструктивні зміни тканин пародонта, зуб рухомий, наявні пародонтальні кишени, деструкція міжкоміркових перегородок більше  $\frac{1}{2}$  довжини кореня.

Отримані результати інтерпретували: 0-0,1 бал – пародонт здоровий, 0,1-1,0 – початковий ступінь пародонтиту, 1,0-2,0 – легкий (I), 2,0-4,0 – середній (II), 4,0-8,0 – важкий (III) ступінь пародонтиту.

Для оцінки ефективності лікувальних заходів пацієнтам проводили глікогенову пробу Шиллера-Писарева (1971), яка полягала у нанесенні розчину Люголя на поверхню ясен. Зафарбовування ясен відбувалося залежно від ступеня запального процесу. При негативному результаті, ясна були солом'яно-жовтого кольору, слабо-позитивна проба давала світло-коричневий колір, позитивна – коричневий, а про різко-позитивну пробу свідчив темно-бурий колір ясен. Щоб кількісно виразити результат використовували йодне число Свракова, де солом'яно-жовтий колір – 0 балів, коричневий колір ясенного сосочка і ясенного краю – 2 і 4 бали відповідно, а зафарбовування усього альвеолярного паростка у коричневий колір – 8 балів. Для розрахунку числа Свракова суму показників біля кожного зуба ділили на кількість обстежених зубів помножених на максимальну кількість балів та множили на 100%.

## 2.6 Методи математичного аналізу

Математико-статистичну обробку отриманих результатів досліджень проводили за допомогою програми Microsoft Office Excel 2007 згідно стандартних програм обробки статистичних даних та "Statistica 8,0". Враховуючи те, що всі досліджувані дані носили характер варіаційних рядів із статистичною сукупністю нормального (симетричного) розподілу, при аналізі статистичної характеристики окремих груп застосовували загальноприйнятні показники описової статистики з визначенням величин у вигляді: середня величина (M)  $\pm$  стандартна помилка (m).

Порівняння середніх величин у різних групах здійснювали за допомогою класичного параметричного t-критерію. При співставленні результатів використовували оцінку розходжень за методом, адекватним для малих вибірок, використовуючи таблицю критерія Стюдента. Розходження приймали достовірним при  $p < 0,05$ .

Щільність взаємозв'язку стану антиоксидантно-прооксидантного співвідношення та маркерів інтенсивності запального процесу вивчали за допомогою кореляційного аналізу з визначенням коефіцієнта кореляції  $r$ .

#### **Результати даного розділу оприлюднено в:**

1. 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.

2. 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.

### **РОЗДІЛ 3**

## **ВПЛИВ КОМПЛЕКСУ ПРЕПАРАТІВ НА ДОСЛІДЖУВАНІ ПОКАЗНИКИ У ПІДДОСЛІДНИХ ТВАРИН**

У даному розділі висвітлено результати дослідження показників крові у тварин, яким змодельовано виразково-некротичний гінгівіт, та порівняно їх з тваринами, які за однакових умов отримували місцеве лікування вказаної патології розробленою схемою лікування, що включала використання мазей Тіотриазоліну, Цинку оксиду та 0.05% розчину Хлоргексидину біглюконату.

Відповідно до завдань роботи було проаналізовано характер змін стану антиоксидантно-прооксидантної системи впродовж патологічного процесу без і на тлі лікування та досліджено їх вплив на кількісні та функціональні показники маркерів інтенсивності запального процесу, стану клітинної та гуморальної ланок неспецифічної резистентності та імунологічної реактивності організму.

### **3.1 Вільнорадикальна активність та показники антиоксидантного захисту крові**

#### **3.1.1 Динаміка концентрації малонового діальдегіду як показника інтенсивності ПОЛ у піддослідних тварин**

Поглиблене вивчення патогенезу виразково-некротичних гінгівітів вказало на посилення реакцій вільнорадикального окислення органічних структур, яке відіграє універсальну роль в розширенні зони пошкодження шляхом так званої "вторинної альтерації" та персистенції патологічного процесу. Одним із несприятливих наслідків перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), внаслідок обумовленого вільними радикалами розриву поліненасичених жирних кислот, вважається утворення малонового діальдегіду (МДА). За його участі як "зшиваючого" агента, утворюються луги з аміногрупами білків, внаслідок чого виникають нерозчинні ліпідо-

протеїнові комплекси (ліпофусцини), і порушується бар'єрна та матрична функція клітинних мембран [199-202].

Концентрація МДА в сироватці крові відображає активність процесів ПОЛ в організмі і служить показником величини ендогенної інтоксикації. Як правило, його високий вміст відповідає важкому ступеню перебігу захворювання. Так, підвищений вміст МДА в сироватці крові виявляють при інфаркті міокарду, гострій дихальній і печінковій недостатностях, гострому запальному процесі та сепсисі, черепномозковій травмі і інших захворюваннях. Саме тому МДА вважають об'єктивним маркером інтенсивності процесів ПОЛ та досліджують при вивченні механізмів розвитку різноманітних патологічних процесів та розробці методів їх корекції[].

Враховуючи вказане вище, метою досліджень цього розділу було дослідити зміни величини концентрації МДА в крові піддослідних тварин з експериментальним виразково-некротичним гінгівітом, та можливостей впливу розробленого комплексу препаратів на їх перебіг, які застосовували у вигляді аплікації відповідно до умов досліду (див. розд. 2.1 та 2.2).

Отримані кількісні результати представлено у таблиці 3.1 та у графічному зображенні на рисунку 3.1.

Як можна зауважити, характер зміни величини концентрації МДА у обох піддослідних групах тварин був однаковим, проте різнився за своєю величиною зростання та швидкістю нормалізації. У тварин нелікованої контрольної групи на 3-тю добу відмічено максимальне зростання концентрації МДА, що достовірно на 51,21 % ( $p < 0,001$ ) переважало аналогічну величину у інтактних тварин. У подальшому визначалося поступове зменшення досліджуваної величини, проте на 5-ту та 7-му доби її значення все ще достовірно різнилося від рівня інтактних тварин та переважало її відповідно на 44,44 % ( $p < 0,001$ ) і 119,24 % ( $p < 0,001$ ). Слід відмітити незначну різницю між 3-ю та 5-ю добами, та значно інтенсивніше падіння у проміжку між 5-ю та 7-ю добами. На закінчення спостереження



величина концентрації МДА у контрольній групі недостовірно різнилася від її значення у інтактних тварин та складала її 105,14 % при  $p=0,216$  (див. табл. 3.1, рис. 3.1).

Таблиця 3.1

**Концентрація малонового діальдегіду в крові піддослідних тварин без і на тлі лікування, ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Групи	Терміни спостереження; отримані результати, мкмоль/л				
	Інтактні тварини	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба
К	3,64±0,10	5,58±0,16 $p_1 < 0,001$	5,33±0,15 $p_1 < 0,001$	4,40±0,13 $p_1 < 0,001$	3,88±0,17 $p_1 = 0,216$
Д	3,64±0,10	4,98±0,19 $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,040$	4,43±0,15 $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,002$	3,97±0,14 $p_1 = 0,078$ $p_2 = 0,037$	3,72±0,11 $p_1 = 0,636$ $p_2 = 0,441$
Примітки:					
1. $p_1$ – достовірність щодо інтактних тварин;					
2. $p_2$ – достовірність щодо контрольної групи тварин.					

Максимальне зростання концентрації МДА в крові тварин дослідної групи також було відмічене у першому терміні спостереження, коли її величина на 34,95 % ( $p < 0,001$ ) перевищувала дані інтактних тварин. У наступні два терміни у цій групі відмічено стрімке зменшення вмісту МДА: коли на 5-ту добу його значення ще достовірно переважало інтактний рівень на 20,05 % ( $p < 0,001$ ), то на 7-му - лише на 7,98 % при  $p = 0,078$ , що вказувало на недостовірну у статистичному відношенні різницю даних. На закінчення експерименту його концентрація практично не відрізнялася від інтактних тварин та складала 100,81 % їх значення при  $p = 0,636$  (див. табл. 3.1, рис. 3.1).

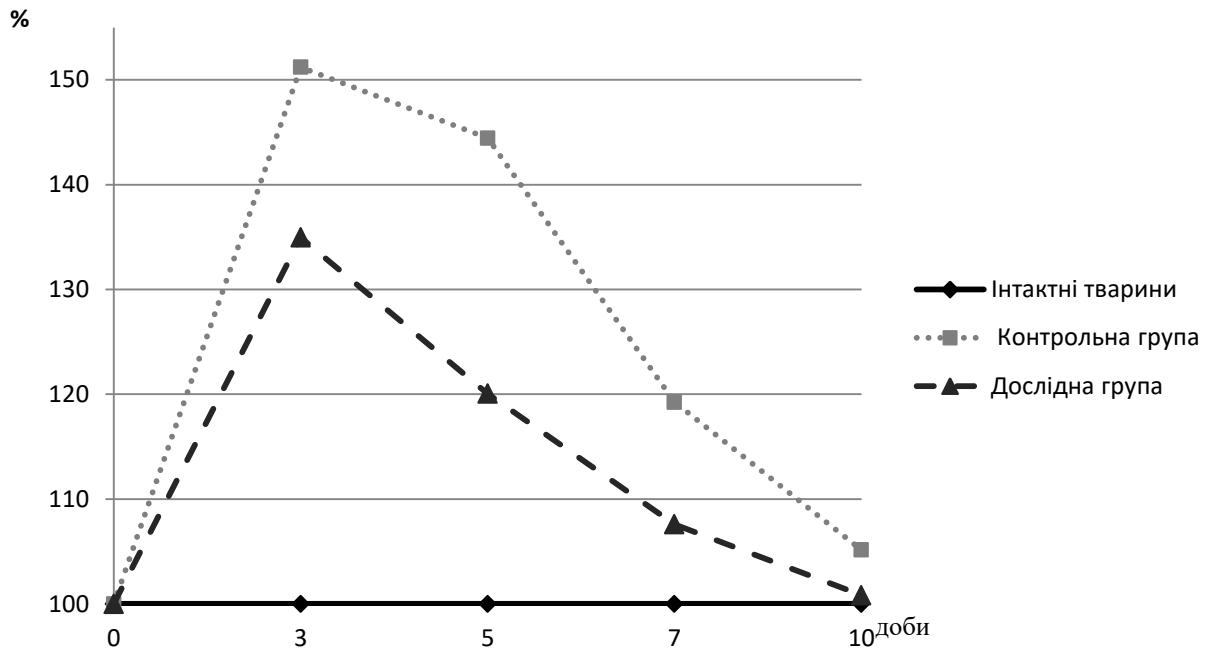


Рис. 3.1. Відсоткове співвідношення показника МДА в крові тварин різних експериментальних груп до показника інтактних

### 3.1.2 Рівень активності каталази в крові тварин різних груп

Пошкоджуючому впливу вільних радикалів, які постійно утворюються в організмі, протидіє багатоступенева антиоксидантна система захисту. Однією з її складових є ферментативна ланка, представником якої власне і є досліджувана на цьому етапі виконання роботи каталаза (КА) – фермент, що розкладає перекис водню, утворюваний у процесі біологічного окиснення, на воду та молекулярний кисень, а також окислює при наявності перекису водню низькомолекулярні спирти і нітрити, і бере, таким чином, участь у процесі клітинного дихання. Каталаза є одним із найшвидших ферментів, одна молекула каталази здатна перетворити кілька мільйонів молекул перекису водню на воду і кисень за секунду та зустрічається майже в усіх організмах [203-205].

Оскільки головна функція каталази полягає у руйнуванні токсичного перекису водню, що утворюється в ході різних окислювальних процесів в організмі, метою досліджень було з'ясувати різницю характеру зміни її

активності у крові у тварин з модельованим виразково-некротичним гінгівітом без і на тлі лікування розробленим комплексом препаратів (див. розд. 2.1). Отримані цифрові результати подано у таблиці 3.2 та графічному зображенні на рисунку 3.2.

Як можна зауважити, порівнюючи отримані дані у кожній із піддослідних груп, спостерігалася певна відмінність у характері змін активності КА. У тварин контрольної групи у початкових термінах відмічалася тенденція до її зростання. На 3-тю добу ферментативна активність зростала на 28,36% ( $p < 0,001$ ) щодо рівня інтактних тварин та продовжувала своє збільшення із досягненням максимальної величини впродовж усього часу спостереження за цією групою на 5-ту добу із результатом, що на 38,04% ( $p < 0,001$ ) достовірно переважав інтактний рівень. До 7-ї доби активність даного ферменту змінилася незначно та продовжувала достовірно переважати рівень інтактних тварин на 32,87% ( $p < 0,001$ ). І лише на заключному етапі спостереження було визначено різке її падіння з досягненням величини 109,73% рівня інтактних тварин. Проте, вказана величина при  $p = 0,012$  продовжувала достовірно відрізнятися від встановлених фізіологічних даних (див. табл. 3.2, рис. 3.2).

Максимальне зростання ферментативної активності каталази у дослідній групі було виявлено вже у першому терміні дослідження (3-тя доба) із достовірним перевищенням рівня інтактних тварин на 46,21% ( $p < 0,001$ ). В наступні два терміни її величина зазнала помітного зменшення: на 5-ту добу перевищення значення інтактних тварин становило 27,22% ( $p < 0,001$ ), а на 7-му – відповідно 10,69% ( $p < 0,001$ ). Подальше падіння продовжувалося і надалі, і на завершення спостереження (10-та доба) встановлена величина вже недостовірно відрізнялася від рівня інтактних тварин та дорівнювала його 102,16 % при  $p = 0,562$  (див. табл. 3.2, рис. 3.2).

Таблиця 3.2

**Активність каталази в крові піддослідних тварин без і на тлі лікування,  
( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Групи	Терміни спостереження; отримані результати, ммоль/мл·с				
	Інтактні тварини	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба
К	16,64±0,38	21,36±0,39 $p_1 < 0,001$	22,97±0,42 $p_1 < 0,001$	22,11±0,22 $p_1 < 0,001$	18,26±0,24 $p_1 = 0,012$
Д	16,64±0,38	24,33±0,29 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	21,17±0,37 $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,009$	18,42±0,21 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	17,00±0,40 $p_1 = 0,562$ $p_2 = 0,022$

Примітки:

- $p_1$  – достовірність щодо інтактних тварин;
- $p_2$  – достовірність щодо контрольної групи тварин.

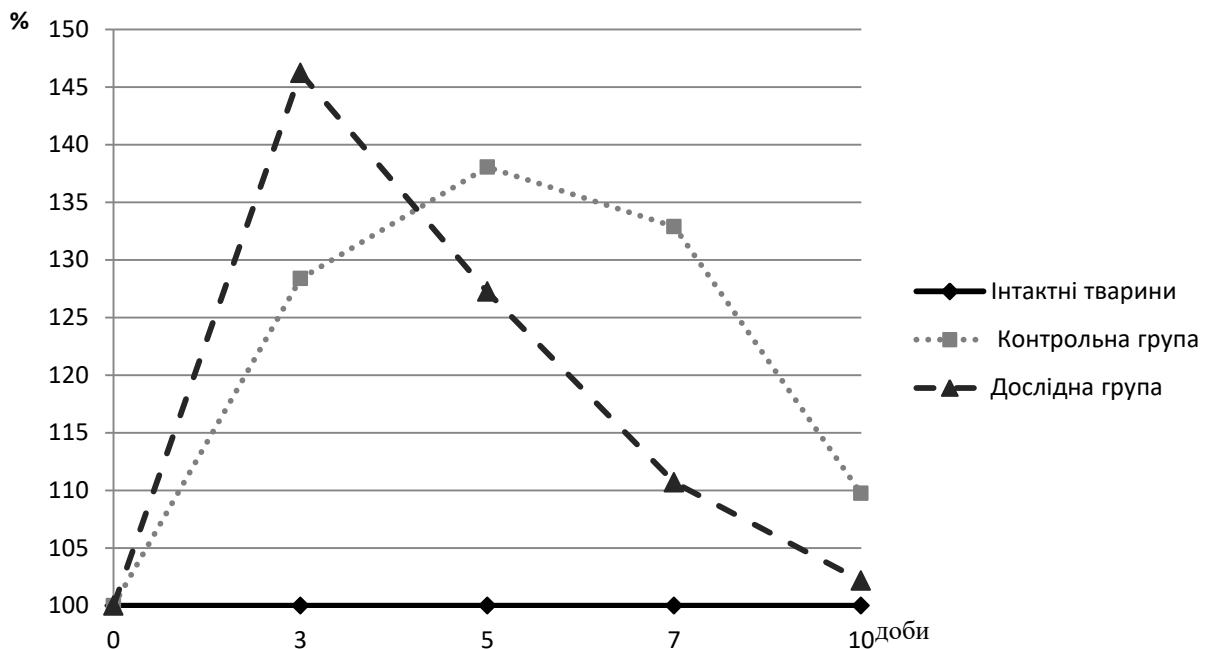


Рис. 3.2 Відсоткове співвідношення показника КА в крові тварин різних експериментальних груп до показника інтактних

### 3.1.3 Антиоксидантно-прооксидантний баланс в динаміці розвитку виразково-некротичного гінгівіту

За фізіологічних умов процеси вільнорадикального утворення відбуваються перманентно та під контролем багатоступеневої системи антиоксидантного захисту. Внаслідок цього в тканинах формується сталий антиоксидантно-прооксидантний баланс. Для його комплексної характеристики в науковій літературі досить часто використовують такий інтегральний показник, як антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ), який визначається шляхом співвідношенням активності антиоксидантного ферменту каталази до кількості вторинних продуктів ліпопероксидації – малонового діальдегіду (див. розд. 2.3.3) [206-208].

З метою визначення порушень вказаного балансу та встановлення їх причин (активації чи пригнічення як однієї, так і антагоністичної до неї системи) та використовуючи показники, отримані при попередньо описаних дослідженнях, було вираховано значення АПІ для кожної групи піддослідних тварин у всі терміни спостереження, які подано у таблиці 3.3 та рисунку 3.3.

У тварин контрольної групи на початку дослідження (3-тя доба) відмічалось різке достовірне зменшення значення АПІ із падінням до 83,81 % ( $p < 0,001$ ) рівня інтактних тварин. У наступному терміні (5-та доба) його величина зросла та складала вже 94,52 % ( $p < 0,001$ ) до інтактного рівня. Зсув у сторону антиоксидантної системи було виявлено на 7-му добу та становив 110,28 % ( $p < 0,001$ ) до показника здорових тварин. Після цього відмічено тенденцію до нормалізації та падіння значення досліджуваного індексу до 103,06 % при  $p = 0,228$  на 10-ту добу експерименту (див. табл. 3.3 та рис. 3.3).

За своїм характером динаміка АПІ у тварин дослідної групи, яка отримувала згідно до умов експерименту відповідне місцеве лікування запропонованим комплексом препаратів, помітно відрізнялася від динаміки, виявленої у контролі. Вже на 3-тю добу спостерігалось достовірне зростання значення цього показника до 107,44 % ( $p < 0,001$ ) рівня інтактних тварин. У

всі наступні терміни визначалось поступове зменшення величини АПІ. Якщо на 5-ту добу його значення дорівнювало 105,03 % з достовірною різницею до фізіологічного рівня при  $p=0,006$ , то вже на 7-му добу ця різниця була у статистичному розумінні недостовірною, а сама величина складала 101,75 % ( $p=0,327$ ) рівня інтактних тварин. На закінчення експерименту (10-та доба) дані АПІ абсолютно співпадали з даними, типовими для неушкоджених тварин (див. табл. 3.3 та рис. 3.3).

Таблиця .3.3

**Значення АПІ крові піддослідних тварин в динаміці розвитку виразково-некротичного гінгівіту, ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Групи	Терміни спостереження; отримані результати, од.				
	Інтактні тварини	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба
К	4,57±0,03	3,83±0,04 $p_1 < 0,001$	4,32±0,05 $p_1 < 0,001$	5,04±0,09 $p_1 < 0,001$	4,71±0,15 $p_1 = 0,228$
Д	4,57±0,03	4,91±0,13 $p_1 = 0,004$ $p_2 < 0,001$	4,80±0,13 $p_1 = 0,006$ $p_2 < 0,001$	4,65±0,10 $p_1 = 0,327$ $p_2 = 0,018$	4,57±0,03 $p_1 = 1$ $p_2 = 0,388$
Примітки:					
1. $p_1$ – достовірність щодо інтактних тварин;					
2. $p_2$ – достовірність щодо контрольної групи тварин.					

Таким чином, можна констатувати про помітний дисбаланс в організмі зі зсувом в прооксидантному напрямку в початкових етапах розвитку виразково-некротичного гінгівіту, що обумовлене інтенсивним утворенням вільнорадикальних сполук та активацією процесів ліпопероксидації і пригніченням активності антиоксидантної системи захисту. Ознаки нормалізації відмічалися лише на 10-ту добу перебігу патологічного процесу. Місцеве лікування розробленим комплексом препаратів дозволяє зменшити

рівень ПОЛ у пошкоджених тканинах, відповідно, зменшити навантаження на систему АО захисту та уникнути її перенавантаження. Внаслідок цього вдається добитися фізіологічного балансу цих двох систем вже 7-му добу перебігу захворювання.

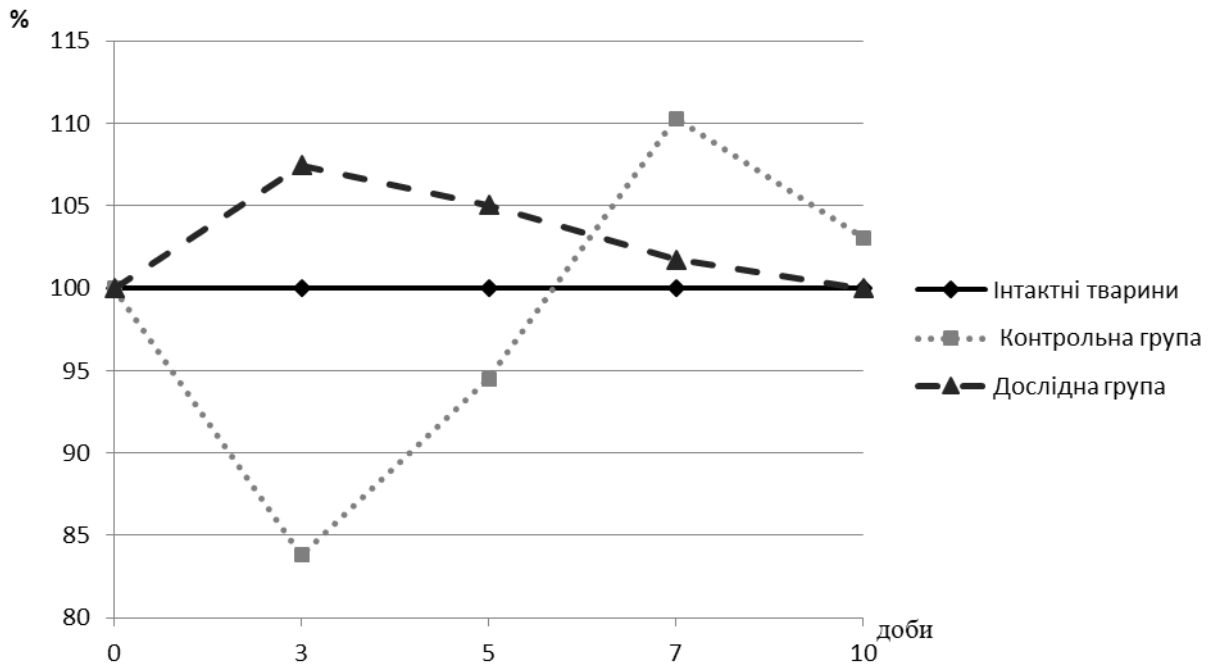


Рис. 3.3 Відсоткове співвідношення показників АПІ крові тварин різних експериментальних груп до показника інтактних

### 3.2 Інтенсивність запальної реакції при виразково-некротичному гінгівіті та можливості її корекції

#### 3.2.1 Зміни концентрації молекул середньої маси як маркера запального процесу при виразково-некротичному гінгівіті

Останнім часом з'явилася достатня кількість експериментальних та клінічних робіт, присвячених вивченню ролі в різних аспектах патогенезу запального процесу та викликаній ним ендогенної інтоксикації організму таких сполук, як молекули середньої маси (МСМ) – речовин з молекулярною масою до 5000Д. Основна частина МСМ - олігопептиди - представлена

речовинами пептидної природи, що виконують регуляторні і нерегуляторні функції. Катаболічний пул МСМ є небілковими похідними різної природи – сечовина, креатинін, сечова кислота, глюкоза, молочні та ін. органічні кислоти, амінокислоти, жирні кислоти, холестерин, фосфоліпіди, продукти вільнорадикального окислення, проміжного метаболізму, нуклеопротеїдного обміну та ін. [209-211].

Рядом досліджень показано, що затяжна течія і хронізація патологічних станів можуть бути асоційованими з накопиченням в крові та несвоєчасно елімінованих кінцевих і проміжних продуктів обміну. Вважається, що значне підвищення вмісту МСМ у крові при різних видах патології є прогностично несприятливим показником, тому що продукти деградації біополімерів чинять виражений токсичний ефект. Також МСМ порушують фізико-хімічні властивості клітинних мембран і роблять їх більш доступними для різного роду пошкоджуючих впливів, включаючи процеси ПОЛ [212, 213].

Тому метою досліджень цього розділу було вивчення динаміки продуктів деградації — МСМ та її зв'язок із особливостями ПОЛ в крові тварин з експериментальним гінгівітом без і на тлі лікування запропонованим комплексом препаратів. Отримані результати представлені у таблиці 3.4 та рисунку 3.4.

Результати досліджень крові тварин нелікованої контрольної групи на 3-тю добу вказали на різке зростання концентрації МСМ, яка на 52,11 % ( $p < 0,001$ ) переважала показник інтактних тварин. На досить високому рівні із незначним падінням вміст МСМ зберігався і у наступному терміні спостереження та переважав інтактний рівень на 42,37 % ( $p < 0,001$ ). Помітне зменшення досліджуваної величини виявлено на 7-му добу, коли збільшення над даними інтактних тварин становило 22,45 %, але і надалі достовірно відрізнялося від них ( $p < 0,001$ ). Недостовірну різницю зі встановленим фізіологічним рівнем виявлено лише на заключному етапі експерименту з результатом у 102,54 % даних інтактних тварин з  $p = 0,310$  (див. табл. 3.4 та рис. 3.4).



Дослідження кореляційної залежності концентрації МСМ у всіх випадках вказало на обернену функціональну (7-ма доба –  $r=-1$ ), або дуже сильну залежність ( $r>-0,90$ ) у всі інші терміни спостереження з динамікою величини АПІ, який відображав інтенсивність процесів ліпопероксидації в організмі експериментальних тварин.

Таблиця 3.4

**Концентрація молекул середньої маси в крові піддослідних тварин без і на тлі лікування, ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Групи	Терміни спостереження; отримані результати, од. опт.щ.				
	Інтактні тварини	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба
К	0,236±0,003	0,359±0,007 $p_1<0,001$ $r=-0,99$	0,336±0,005 $p_1<0,001$ $r=-0,91$	0,289±0,004 $p_1<0,001$ $r=-1$	0,242±0,006 $p_1=0,310$ $r=-0,95$
Д	0,236±0,003	0,312±0,005 $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $r=-0,98$	0,263±0,003 $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $r=-1,0$	0,242±0,006 $p_1=0,253$ $p_2<0,001$ $r=-0,99$	0,238±0,004 $p_1=0,671$ $p_2=0,623$ $r=-0,81$
Примітки:					
1. $p_1$ – достовірність щодо інтактних тварин;					
2. $p_2$ – достовірність щодо контрольної групи тварин;					
3. $r$ –коефіцієнт кореляції до показника АПІ					

Максимальне значення концентрації МСМ у дослідній групі, де проводилося згідно схеми експерименту регулярне місцеве лікування, виявлено було також на 3-тю добу зі зростання цього показника на 32,20 % ( $p<0,001$ ) над рівнем у інтактних тварин. Достовірна різниця до фізіологічного значення спостерігалася також і на 5-ту добу із переважанням її на 11,44 % ( $p<0,001$ ). Зменшення концентрації продовжувалося і надалі, і вже на 7-му добу її значення недостовірно різнилося до величини в інтактних

тварин та дорівнювало їй 102,54 % ( $p=0,253$ ). На закінчення експерименту (10-та доба) досліджувана величина практично дорівнювала значенню фізіологічної норми та складала її 100,84 % з  $p=0,623$  (див. табл. 3.4 та рис. 3.4).

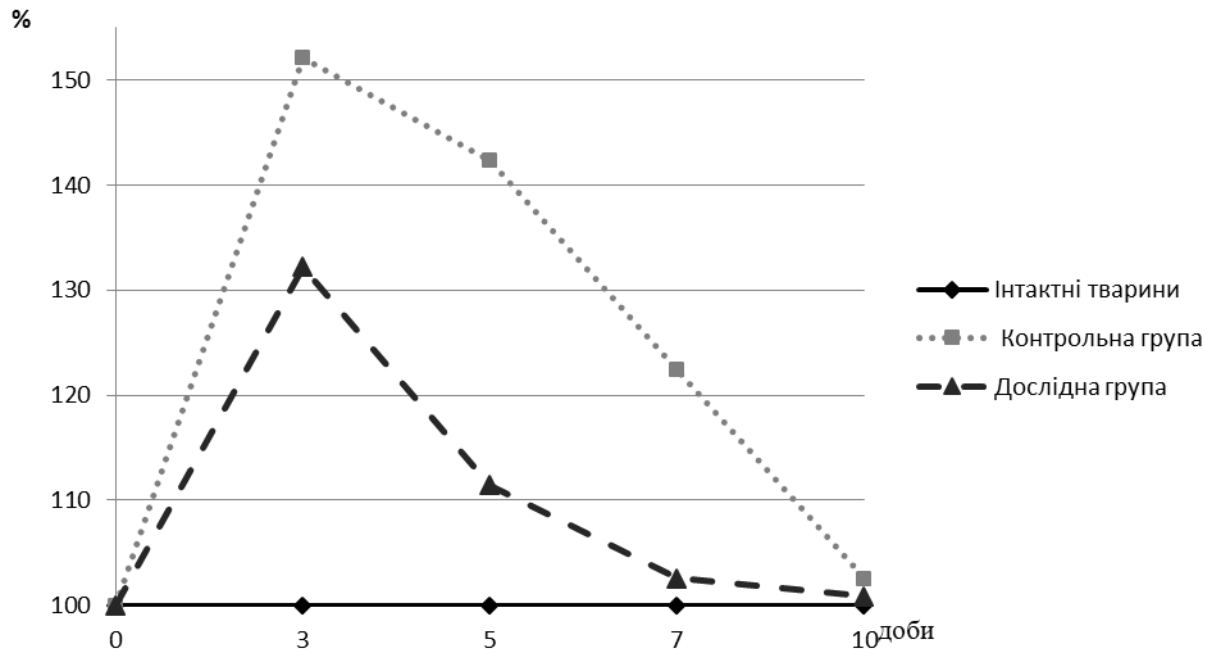


Рис. 3.4 Відсоткове співвідношення показників МСМ крові тварин різних експериментальних груп до показника інтактних

Як і в контролі, у дослідній групі виявлено або функціональну (5-та доба з  $r=-1$ ), або дуже сильну обернену кореляційну залежність ( $r>-0,90$ ) із показником АПШ. І лише отримані дані на 10-ту добу вказували на сильну тісноту оберненої кореляції із процесами ПОЛ ( $r>-0,70$ ).

### 3.2.2 Інтерлейкіновий статус піддослідних тварин

В науковій літературі останнім часом звертається увага на провідну роль в розвитку запального процесу таких органічних сполук як цитокіни, які забезпечують взаємозв'язок між клітинами, активно приймають участь в розвитку загальних та місцевих реакцій запалення. Вважається, що цитокіни продукуються моноцитами, макро- та мікрофагами, лімфоцитами,

фібробластами і клітинами ендотелію. Широко дискутується ведуча роль в розвитку запальних процесів так званих інтерлейкінів-1 (ІЛ-1) – монокінів, які є центральними медіаторами запалення, викликають міграцію лімфоцитів в патологічне вогнище, володіють антибактеріальним впливом[214, 215].

Результати проведених кількісних досліджень концентрації ІЛ-1 крові піддослідних тварин в динаміці розвитку виразково-некротичного гінгівіту без і на тлі місцевого лікування розробленим комплексом препаратів представлені у таблиці 3.5 та рисунку 3.5.

Дослідження концентрації ІЛ-1 в крові тварин нелікованої контрольної групи вказало на значне її зростання вже у першому терміні дослідження: на 3-тю добу цей показник зріс на 46,29% ( $p < 0,001$ ) над даними інтактних тварин. Надалі відмічено повільне падіння величини цього показника, але на рівні достовірної різниці з фізіологічним значеннями їх вміст залишався ще у двох наступних термінах експерименту: зростання на 5-ту добу становило 39,38% ( $p < 0,001$ ) та 18,15% ( $p = 0,025$ ) на 7-му добу. У заключному етапі експерименту (10-та доба) концентрація ІЛ-1 дорівнювала 105,11 % з  $p = 0,457$ , що вказувало на недостовірну у статистичному розумінні різницю з рівнем у інтактних тварин (див. табл. 3.5 та рис. 3.5).

Проведений кореляційний аналіз характеру змін показника ІЛ-1 у тварин контрольної групи вказав на сильну на 3-тю, 5-ту та 7-му доби ( $r > 0,70$ ) та значну на 10-ту добу ( $r > 0,5$ ) обернену залежність із динамікою показника АПІ.

У тварин лікованої дослідної групи початкове зростання значення ІЛ-1 становило 25,57 % ( $p = 0,001$ ) над рівнем інтактних тварин. Незважаючи на падіння вмісту в крові, достовірна різниця зберігалася і в наступному терміні: на 5-ту добу концентрація ІЛ-1 переважала фізіологічне значення на 9,97 % ( $p = 0,179$ ). У зв'язку із подальшим падінням, вже на 7-му добу визначалася недостовірна різниця із значенням інтактних тварин, коли перевага складала лише 4,34 % ( $p = 0,535$ ). Ще менше значення концентрації ІЛ-1 у дослідній

групі виявлено на 10-ту добу – 102,30 % величини інтактних тварин з  $p=0,677$  (див. табл. 3.5 та рис. 3.5).

Таблиця 3.5

**Концентрація інтерлейкінів-1 в крові піддослідних тварин без і на тлі лікування, ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Групи	Терміни спостереження; отримані результати, мг/мл				
	Інтактні тварини	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба
К	3,91±0,17	5,72±0,25 $p_1 < 0,001$ $r = -0,70$	5,45±0,29 $p_1 < 0,001$ $r = -0,79$	4,62±0,20 $p_1 = 0,025$ $r = -0,71$	4,11±0,12 $p_1 = 0,457$ $r = -0,67$
Д	3,91±0,17	4,91±0,16 $p_1 = 0,001$ $p_2 = 0,029$ $r = -0,70$	4,30±0,20 $p_1 = 0,179$ $p_2 = 0,011$ $r = -0,67$	4,08±0,22 $p_1 = 0,535$ $p_2 = 0,117$ $r = -0,70$	4,00±0,19 $p_1 = 0,726$ $p_2 = 0,677$ $r = -0,60$

Примітки:

1.  $p_1$  – достовірність щодо інтактних тварин;
2.  $p_2$  – достовірність щодо контрольної групи тварин;
3.  $r$  – коефіцієнт кореляції до показника АПІ

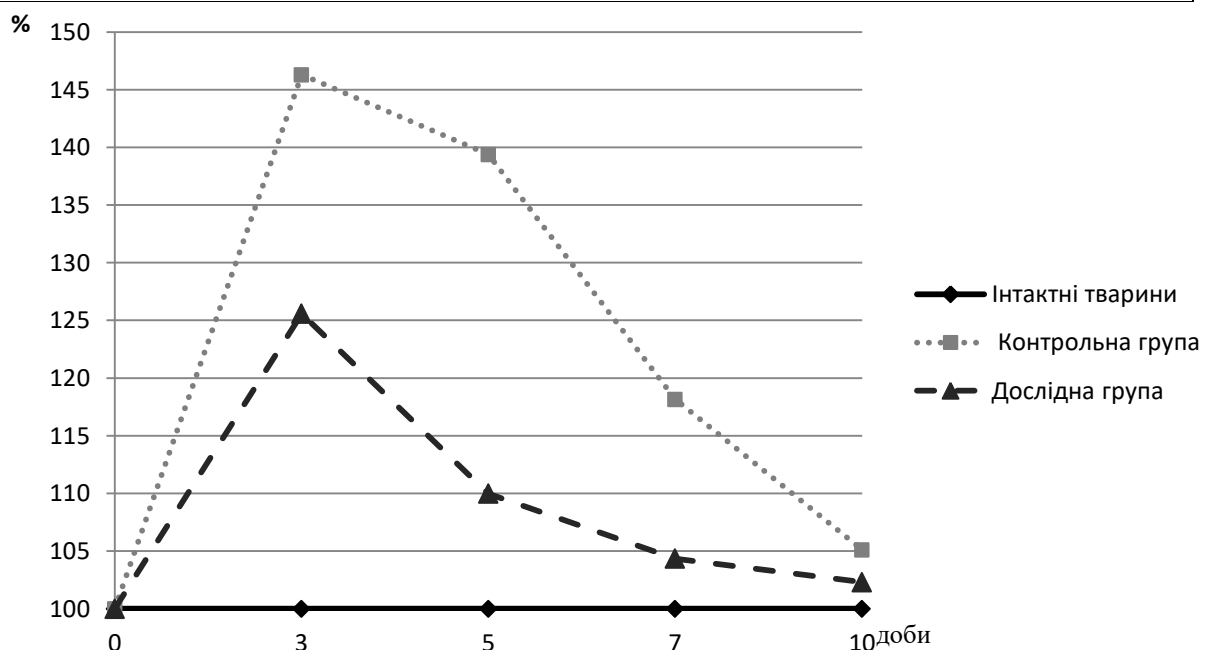


Рис. 3.5 Відсоткове співвідношення показників ІЛ-1 крові тварин різних експериментальних груп до показника інтактних

Аналогічно до контрольної групи, виявлено сильну (3-тя та 7-ма доби з  $r > -0,70$ ) та значну (5-та та 10-та доби з  $r > -0,50$ ) обернену тісноту кореляційної залежності з характером змін показника АПІ.

Сучасними дослідженнями встановлено, що під впливом ІЛ-1 відбувається синтез інших інтерлейкінів – так званих інтерлейкінів-2 (ІЛ-2). Продукуються вони лімфоцитами (лімфокіни) та посилюють проліферацію лімфоцитів з наступною генерацією клонів Т- та В-лімфоцитів, які у свою чергу, викликають інтенсивну стимуляцію імунітету, проявляючи при цьому імунорегуляторний ефект [216, 217].

Результати проведених досліджень концентрації ІЛ-2 в крові тварин різних піддослідних груп в динаміці досліджуваного патологічного процесу на слизовій оболонці альвеолярного паростка верхньої щелепи запального генезу представлено у таблиці 3.6 та рисунку 3.6.

Взаємозв'язок між ІЛ-1 та ІЛ-2 виявився у практично ідентичній картині змін у обох групах піддослідних тварин. У них обох максимальний результат було виявлено у першому терміні спостереження, і надалі типовою була тенденція до падіння величини концентрації та наближення її значення до показника фізіологічної норми. Відмінність полягала у величині первинного зростання та швидкості його зменшення.

На 3-тю добу у тварин контрольної групи виявилось збільшення концентрації ІЛ-2 на 28,89% ( $p < 0,001$ ) над рівнем інтактних тварин. Достовірна різниця, аналогічно як у попередньому випадку, зберігалася на 5-ту та 7-му доби із перевагою над інтактним рівнем відповідно на 25,92 % ( $p < 0,001$ ) та 15,92% ( $p = 0,026$ ). Лише у заключному терміні виявлено недостовірну різницю до показника інтактних тварин з перевагою над ним на 7,77 % при  $p = 0,226$  (див. табл. 3.6 та рис. 3.6).

Дослідження кореляційних зв'язків виявило на 3-тю та 7-му доби обернену сильну ( $r > -0,70$ ) та значну на 5-ту та 10-ту доби при  $r > -0,50$  залежність з інтенсивністю ліпопероксидації у цій групі.

Початкове зростання концентрації ІЛ-2 у тварин дослідної групи, де проводилося регулярне місцеве лікування розробленим комплексом препаратів, на 3-тю добу становило 20,00 % ( $p = 0,005$ ) над рівнем інтактних тварин. Вже у наступному терміні (5-та доба) спостерігалось помітне падіння до недостовірних у статистичному розумінні величин і відношенні до фізіологічних показників та перевагою над ними на 7,40 % ( $p = 0,224$ ). Надалі інтенсивність нормалізації сповільнювалася, а отримані результати переважали дані інтактних тварин на 7-му добу на 5,18 % ( $p = 0,389$ ) та на 10-ту добу на 2,96 % з  $p = 0,623$  (див. табл. 3.6 та рис. 3.6).

Таблиця 3.6

**Концентрація інтерлейкінів-2 в крові піддослідних тварин без і на тлі лікування, ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Групи	Терміни спостереження; отримані результати, мг/мл				
	Інтактні тварини	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба
К	2,70±0,09	3,48±0,10 $p_1 < 0,001$ $r = -0,70$	3,40±0,14 $p_1 < 0,001$ $r = -0,58$	3,13±0,16 $p_1 = 0,026$ $r = -0,70$	2,91±0,12 $p_1 = 0,226$ $r = -0,67$
Д	2,70±0,09	3,24±0,12 $p_1 = 0,005$ $p_2 = 0,177$ $r = -0,70$	2,9±0,10 $p_1 = 0,224$ $p_2 = 0,016$ $r = -0,67$	2,84±0,09 $p_1 = 0,389$ $p_2 = 0,148$ $r = -0,70$	2,78±0,11 $p_1 = 0,623$ $p_2 = 0,458$ $r = -0,57$

Примітки:

1.  $p_1$  – достовірність щодо інтактних тварин;
2.  $p_2$  – достовірність щодо контрольної групи тварин;

### 3. r– коефіцієнт кореляції до показника АПІ

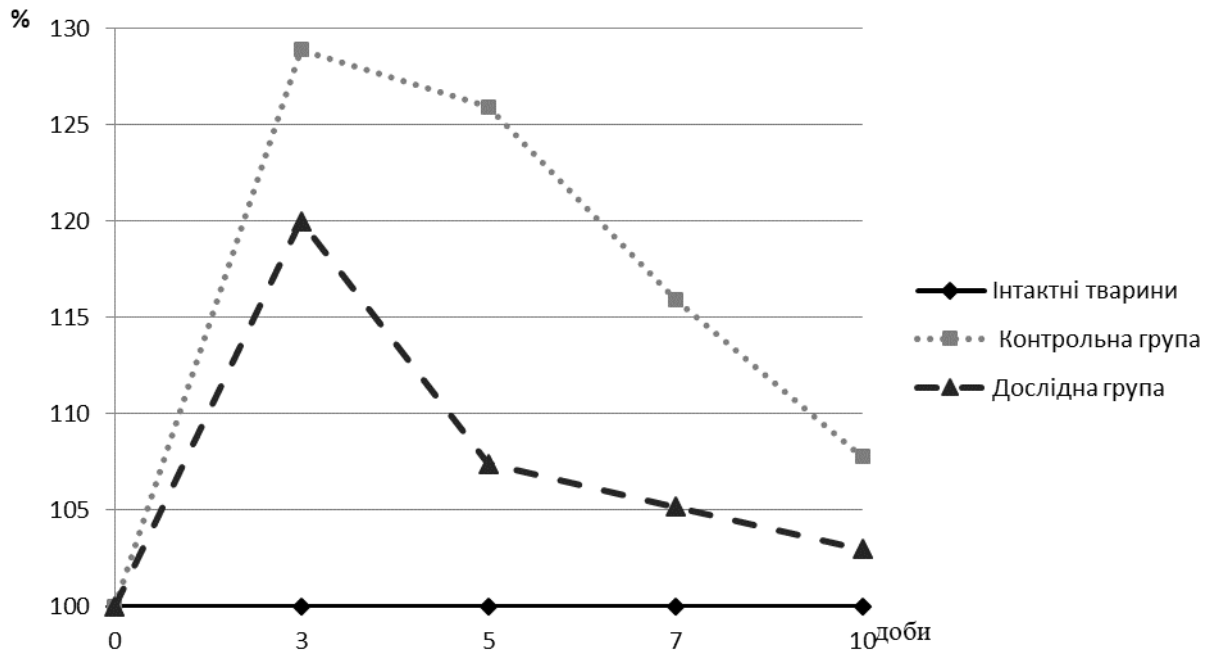


Рис. 3.6 Відсоткове співвідношення показників ПЛ-2 крові тварин різних експериментальних груп до показника інтактних

Картина кореляційних зв'язків цілком була ідентичною до аналогічної в контрольній групі: на 3-тю та 7-му доби носила характер оберненої сильної залежності з процесами ПОЛ ( $r > -0,70$ ) та значної ( $r > -0,50$ ) на 5-ту та 10-ту доби.

Підводячи підсумок досліджень маркерів інтенсивності запального процесу можна констатувати, що у відповідь на пошкодження слизової оболонки ротової порожнини розвивається запальна реакція, максимальна інтенсивність якої спостерігається на 3-5 доби. У подальшому гостра фаза поступово переходить у фазу реконвалесценції з падінням на 10-ту добу до статистично недостовірних значень її показників відносно даних фізіологічного рівня. Кореляційний аналіз показав, що процеси ПОЛ мають функціональний, або дуже сильний вплив на утворення та зміни такого маркеру запалення, як МСМ. У той же час, на динаміку концентрації

інтерлейкінів, зокрема ІЛ-1 та ІЛ-2, інтенсивність ліпопероксидації має значно менший вплив та визначається та рівні сильного або значного.

Регулярним місцевим нанесенням в ділянці виразки запропонованого комплексу препаратів дозволяє помітно скорегувати хід запального процесу. Внаслідок цього у початковій фазі його прояви є більш поміркованими, про що свідчать менше зростання на 3-тю добу усіх досліджуваних маркерів та швидша їх нормалізація: усі показники досягали недостовірної різниці до даних фізіологічного рівня вже на 7-му добу спостереження.

### **3.3 Зміни функціональних показників неспецифічної реактивності**

#### **3.3.1 Бактерицидна активність сироватки крові**

Відомо, що супутня інфекція може помітно змінити перебіг запального процесу, який виник у відповідь на пошкодження тканин. Одним із природніх механізмів захисту організму при його зустрічі з мікроорганізмами незалежно від їх видової приналежності, а особливо при дії умовно-патогенної мікрофлори, яка є постійно присутньою в ротовій порожнині, є такий фактор неспецифічної резистентності як бактерицидна активність сироватки крові (БАСК) [218, 219].

Метою цього етапу досліджень було порівняння характеру її змін в динаміці перебігу експериментального виразково-некротичного гінгівіту у піддослідних тварин – без і на тлі місцевого лікування запропонованим нами комплексом препаратів. Отримані результати подано у таблиці 3.7 та рисунку 3.7.

На 3-тю добу у тварин контрольної групи, де загоєння експериментального гінгівіту проходило самовільно без стороннього втручання, відмічено зростання показника БАСК на 72,50 % ( $p < 0,001$ ) над рівнем інтактних тварин. Достовірна різниця зберігалася впродовж усіх термінів спостереження, хоча і спостерігалася поступове зменшення досліджуваної величини: на 5-ту добу вона переважала фізіологічний рівень



на 53,01 % ( $p < 0,001$ ), на 7-му – на 44,01 % ( $p < 0,001$ ), на 10-ту – на 27,22 % при  $p < 0,001$  (див. табл. 3.7, рис. 3.7).

Таблиця 3.7

**Бактерицидна активність сироватки крові піддослідних тварин без і на тлі лікування, ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Групи	Терміни спостереження; отримані результати, %				
	Інтактні тварини	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба
К	53,0±1,5	91,43±2,59 $p_1 < 0,001$	81,10±2,32 $p_1 < 0,001$	76,33±2,06 $p_1 < 0,001$	67,43±1,81 $p_1 < 0,001$
Д	53,0±1,5	84,33±1,82 $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,048$	71,27±1,69 $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,006$	62,16±2,06 $p_1 = 0,002$ $p_2 < 0,001$	2,78±0,11 $p_1 = 0,022$ $p_2 = 0,004$

Примітки:  
 1.  $p_1$  – достовірність щодо інтактних тварин;  
 2.  $p_2$  – достовірність щодо контрольної групи тварин.

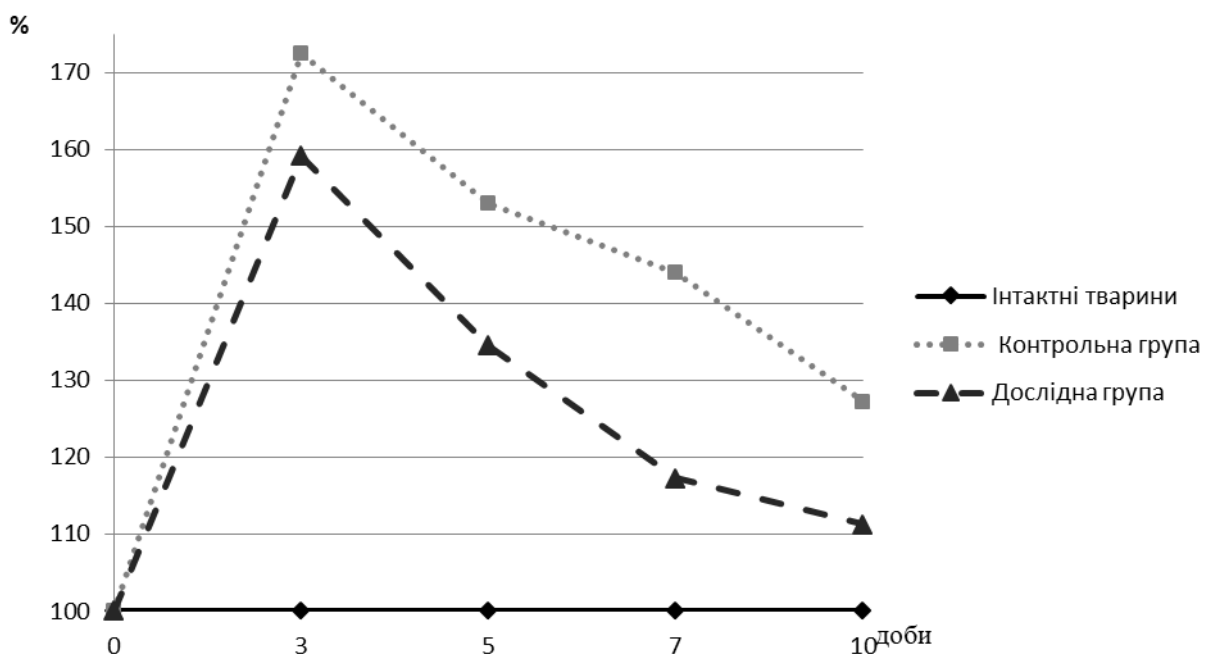


Рис. 3.7 Відсоткове співвідношення показника БАСК тварин різних експериментальних груп до показника інтактних

Максимальне значення зростання показника БАСК у тварин лікованої розробленим нами комплексом препаратів дослідної групи також було виявлено на 3-тю добу та становило 59,11 % ( $p < 0,001$ ) над рівнем інтактних тварин. Аналогічно, як у випадку контрольної групи, упродовж усього часу спостереження отримані у кожному терміні дані БАСК достовірно переважали показники фізіологічного рівня, хоча помітно були меншими в порівнянні з контрольною групою. Так, на 5-ту добу зростання становило 34,47 % ( $p < 0,001$ ), на 7-му – 17,28 % ( $p = 0,002$ ), а на 10-ту – 11,22 % при  $p = 0,022$  (див. табл. 3.7 та рис. 3.7).

### 3.3.2 Фагоцитарна активність лейкоцитів крові

Фагоцитоз є головним механізмом природної резистентності, особливо за відсутності специфічних факторів захисту на перших етапах впливу пошкоджуючих факторів, а також обов'язковою ланкою індукції та формування специфічної імунної відповіді. Фагоцитарну роль виконують поліморфноядерні лейкоцити та мононуклеарні фагоцити (моноцити і макрофаги). Усі лейкоцити здатні до фагоцитозу, але нейтрофіли мають найвищу фагоцитарну активність, що обумовлює природню резистентність організму[220, 221].

Дослідження ефективності фагоцитозу є невід'ємним елементом визначення стану напруження системи неспецифічної резистентності організму. Оцінка його показників має значення для дослідження важкості та прогнозування перебігу захворювань запального генезу. Одними з найбільш важливих серед цих показників є поглинальна і перетравлююча активність нейтрофілів, оскільки вони прямо відбивають їх протиінфекційні можливості[222, 223].

Метою цього етапу досліджень було вивчити динаміку таких показників фагоцитозу, як – фагоцитарний індекс нейтрофілів (ФІН) та

фагоцитарне число нейтрофілів (ФЧН), що дає змогу охарактеризувати загальну фагоцитарну активність лейкоцитів. Відсоток нейтрофілів, які беруть участь у фагоцитозі представляються таким показником як фагоцитарний індекс. Отримані його дані представлено у таблиці 3.8 та рисунку 3.8.

Таблиця 3.8

**Фагоцитарний індекс нейтрофілів піддослідних тварин без і на тлі лікування, ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Групи	Терміни спостереження; отримані результати, %				
	Інтактні тварини	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба
К	20,0±0,18	27,51±0,25 $p_1 < 0,001$	26,53±0,23 $p_1 < 0,001$	23,12±0,18 $p_1 < 0,001$	19,94±0,13 $p_1 = 0,720$
Д	20,0±0,18	26,52±0,28 $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,026$	24,24±0,26 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	21,91±0,23 $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,002$	20,0±0,15 $p_1 = 1$ $p_2 = 0,630$
Примітки:					
1. $p_1$ – достовірність щодо інтактних тварин;					
2. $p_2$ – достовірність щодо контрольної групи тварин.					

На початку дослідження відмічено зростання показника ФІН в обох піддослідних групах. У тварин нелікованої контрольної групи воно було незначно більшим та переважало рівень інтактних тварин на 37,50 % ( $p < 0,001$ ). До 5-ї доби спостерігалось збереження активності фагоцитів із незначним падінням величини ФІН - його значення і надалі достовірно переважало фізіологічний рівень на 32,50 % ( $p < 0,001$ ). Значного зменшення досліджуваного показника зазнав у наступному проміжку експерименту: на 7-му добу значення ФІН переважало рівень інтактних тварин на 15,5 %, проте

із достовірною статистичною різницею  $p < 0,001$ . Лише на заключному терміні (10-та доба) виявлено нормалізацію цього показника, а його величина становила 99,5 % до рівня інтактних тварин з  $p = 0,720$  (див. табл. 3.8 та рис. 3.8).

Схожу динаміку, проте з іншими цифровими показниками, виявлено і у тварин дослідної групи лікованих розробленим комплексом препаратів. На 3-тю добу зафіксовано найбільше зростання показника ФІН упродовж експерименту із переважанням над рівнем інтактних тварин на 32,50 % ( $p < 0,001$ ). У всі інші терміни його величина зазнавала поступового зменшення: на 5-ту добу він переважав фізіологічний рівень на 21,0 % ( $p < 0,001$ ), на 7-му – на 9,50 % ( $p < 0,001$ ), а на 10-ту добу абсолютно співпадав із величиною інтактних тварин з  $p = 1$  (див. табл. 3.8 та рис. 3.8).

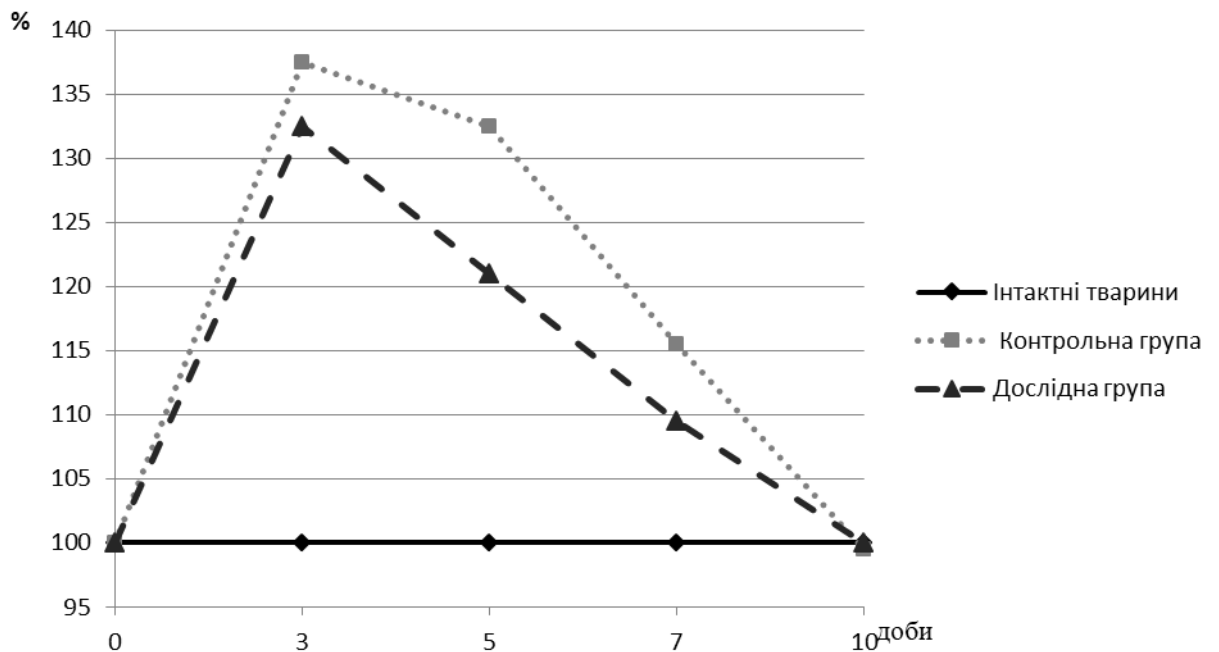


Рис. 3.8 Відсоткове співвідношення показника ФІН тварин різних експериментальних груп до показника інтактних

Інший досліджуваний показник, так зване фагоцитарне число нейтрофілів (ФЧН), відображає середнє число поглинутих частин одним фагоцитом. Зміни його величини подано у таблиці 3.9 та рисунку 3.9.

Характер змін цього показника співпадав із динамікою показника ФІН. В обох групах максимальне зростання виявлено на початковому етапі спостереження. На 3-тю добу у тварин контрольної групи величина ФЧН переважала рівень інтактних тварин на 100,70 % ( $p < 0,001$ ).

Таблиця 3.9

**Фагоцитарне число нейтрофілів піддослідних тварин без і на тлі лікування, ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Групи	Терміни спостереження; отримані результати, од.				
	Інтактні тварини	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба
К	8,52±0,14	17,10±0,25 $p_1 < 0,001$	16,51±0,28 $p_1 < 0,001$	13,16±0,28 $p_1 < 0,001$	9,80±0,20 $p_1 < 0,001$
Д	8,52±0,14	16,40±0,26 $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,084$	14,91±0,23 $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,001$	10,80±0,20 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	9,52±0,15 $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,272$
Примітки:					
1. $p_1$ – достовірність щодо інтактних тварин;					
2. $p_2$ – достовірність щодо контрольної групи тварин.					

Практично на цьому рівні вона утримувалася і на 5-ту добу та була більшою за фізіологічний рівень на 93,66 % ( $p < 0,001$ ). Проте, на 7-му добу визначалося суттєве падіння, внаслідок чого перевага показника ФЧН у цей момент становила 54,46 % ( $p < 0,001$ ). Але, незважаючи на подальше зменшення фагоцитарної активності, і на завершення спостереження (10-та доба) отримані дані у цій групі достовірно різнилися до даних інтактних тварин та переважали їх на 15,02 % з  $p = 0,001$  (див. табл. 3.9 та рис. 3.9).

У тварин дослідної групи початкове зростання на 3-тю добу складало 92,48 % ( $p < 0,001$ ) над рівнем інтактних тварин. Але вже на 5-ту добу, а ще більше на 7-му, відмічено помітне падіння значення ФЧН, яке переважало

фізіологічний рівень відповідно на 75,0 % ( $p < 0,001$ ) та 26,76 % ( $p < 0,001$ ). Зазначене зменшення числа фагоцитованих мікробних тіл продовжувало зменшуватися і надалі, але все ж таки на завершення спостереження (10-та доба) воно не досягало величини недостовірності та переважало рівень інтактних тварин на 11,73 % при  $p < 0,001$  (див. табл. 3.9 та рис. 3.9).

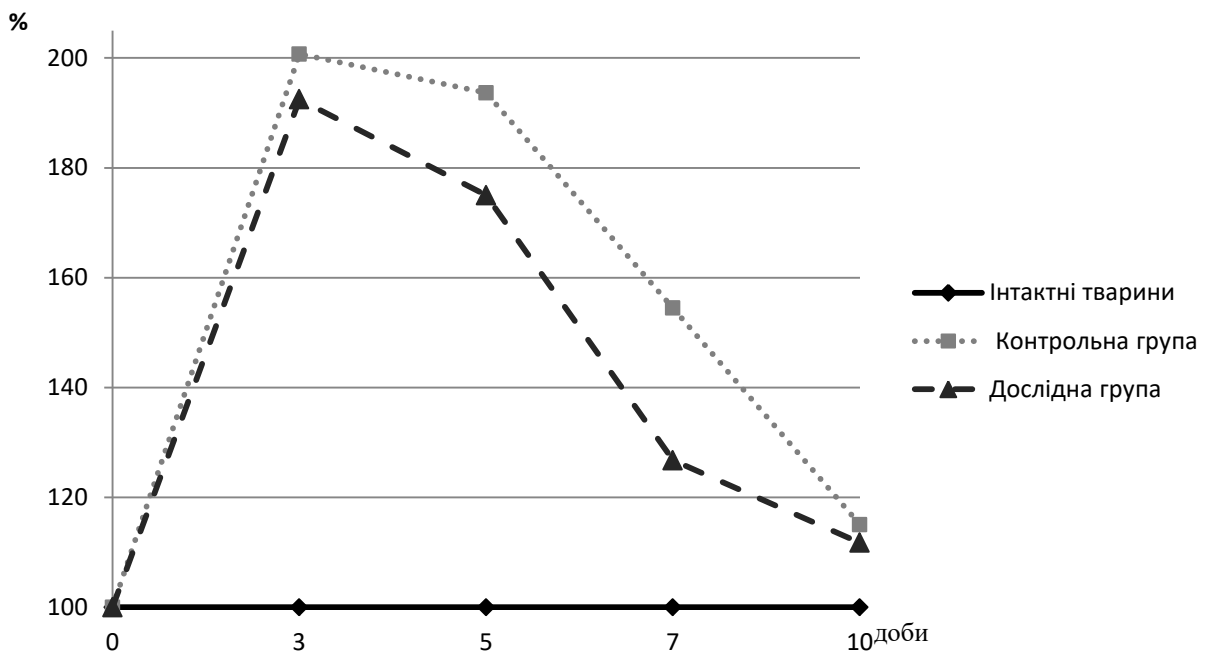


Рис. 3.9 Відсоткове співвідношення показника ФЧН тварин різних експериментальних груп до показника інтактних

Аналізуючи отримані дані, можна стверджувати, що внаслідок пошкодження слизової оболонки альвеолярного паростка та розвитку у відповідь гострого запального процесу у цій ділянці, у перші дні відбувається напруження функціонального потенціалу гуморальної та клітинної ланки неспецифічної резистентності організму. Воно проявляється достовірним зростанням над їх фізіологічним рівнем таких показників, як бактерицидна активність сироватки крові і фагоцитарна активність лейкоцитів, яке зберігається практично на цьому рівні до 5-ї доби перебігу захворювання та поступово зменшується у наступному часовому періоді. Тим не менше, на 10-ту добу все ще зберігається достовірна різниця з аналогічними показниками, які були характерними для інтактних тварин.

У той же час, регулярне нанесення запропонованого комплексу препаратів помітно зменшує навантаження на досліджувані показники неспецифічного захисту організму. Початкове зростання їх величини на 3-тю добу було достовірно меншим у тварин контролю, також спостерігалось швидше (у переважній більшості на 5-ту добу) падіння їх цифрового значення, а тенденція до нормалізації зберігалася до завершення дослідження.

### **3.4 Імунна реактивність при розвитку виразково-некротичного гінгівіту**

#### **3.4.1 Концентрація загальних імунних комплексів**

Однією з високочутливих та швидко реагуючих ланок організму, за величиною змін основних показників якої можна чітко відслідковувати перебіг патологічного процесу, ефективність застосованого лікування та передбачати можливий наслідок захворювання вважається імунна система. Її функція полягає у знищенні усього генетично чужого, у тому числі пошкоджені клітини власного організму, мікробні клітини, і генетично свого, яке стає старим, або представляє клітини або білки початкових етапів ембріонального розвитку[224-226].

Імунна система багатокomпонентна, але працює як єдине ціле, одним із проявів якої є синтез антитіл. Зв'язуючись із ендогенними та екзогенними антигенами та активуючи систему комплементу, вони утворюють так звані циркулюючі імунні комплекси (ЦК), які є проявом фізіологічного захисту організму, що сприяє швидкому виведенню їх з організму шляхом фагоцитозу. Визначення вмісту ЦК є показником інтенсивності запального процесу та стану системи імунологічної реактивності організму. Отримані дані цього дослідження подано у таблиці 3.10 та рисунку 3.10.

У відповідь на пошкодження та появу в організмі значної кількості денатурованих білкових структур із вогнищ ушкодження, які мають антигенні ознаки, концентрація утворення загальних ЦК у обох

експериментальних групах мала однаковий характер змін – стрімке зростання у початкових термінах спостереження та поступове зниження до рівня характерного інтактним тваринам. Проте у кожній окремій групі інтенсивність та швидкість змін була різною.

Таблиця 3.10

**Концентрація загальних циркулюючих імунних комплексів в крові  
піддослідних тварин без та на тлі лікування, ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Групи	Терміни спостереження; отримані результати, мг/мл				
	Інтактні тварини	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба
К	55,0±1,2	83,4±5,57 $p_1 < 0,001$	75,0±2,3 $p_1 < 0,001$	60,0±9,6 $p_1 = 0,475$	57,4±2,4 $p_1 = 0,348$
Д	55,0±1,2	66,7±4,9 $p_1 = 0,007$ $p_2 = 0,049$	61,2±5,1 $p_1 = 0,134$ $p_2 = 0,032$	56,6±2,1 $p_1 = 0,475$ $p_2 = 0,743$	56,3±1,4 $p_1 = 0,513$ $p_2 = 0,724$
Примітки:					
1. $p_1$ – достовірність щодо інтактних тварин;					
2. $p_2$ – достовірність щодо контрольної групи тварин.					



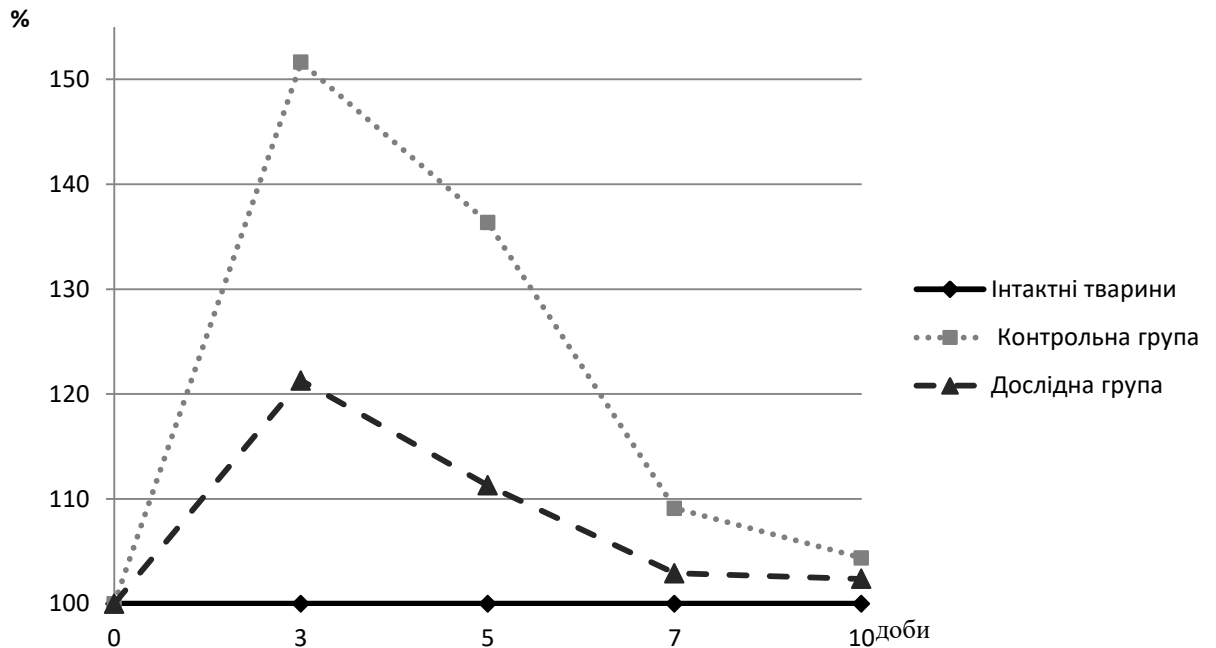


Рис. 3.10 Відсоткове співвідношення показника ЦіК тварин різних експериментальних груп до показника інтактних

На 3-тю добу у нелікованих тварин контрольної групи було виявлено зростання вмісту загальних ЦіК на 51,64 % ( $p < 0,001$ ) над фізіологічним показником. На рівні достовірної різниці з інтактними тваринами було отримано дані і на 5-ту добу із перевагою на 36,36 % ( $p < 0,001$ ).

Проте, вже на 7-му добу, досліджуваний показник внаслідок подальшого його зменшення досягнув значення статистично недостовірного та переважав дані інтактних тварин на 9,09 % ( $p = 0,475$ ). Ще ближчого до показника фізіологічної норми величина концентрації ЦіК була виявлена на 10-ту добу та становила її 104,36 % з  $p = 0,348$  (див. табл. 3.10 та рис. 3.10).

У той же час, у тварин дослідної групи зростання концентрації ЦіК на 3-тю добу було помітно меншим та становило лише 21,27 % ( $p = 0,007$ ) над рівнем інтактних тварин. Вже на 5-ту добу їх величина була у межах статистичної недостовірності та переважала показник фізіологічної норми на 11,27 % ( $p = 0,134$ ). Тенденція до нормалізації зберігалася і надалі, та на 7-му та 10-ту доби отримано практично однакові результати: відповідно 102,90 % ( $p = 0,475$ ) та 102,36 % ( $p = 0,513$ ) від даних інтактних тварин (див. табл. 3.10 та рис. 3.10).

### 3.4.2 Рівень імуноглобулінів у піддослідних тварин

Імуноглобуліни – білкові сполуки, які виробляються у відповідь на потрапляння в організм антигенів, чужорідних речовин з метою їх знищення або нейтралізації. В основному імуноглобуліни містяться в сироватці крові і утворюють групи близьких між собою глюкопротеїдів.

Імуноглобуліни синтезуються лімфатичними клітинами. Найпоширенішими та найбільш вивченими є імуноглобуліни класу G (IgG). Ці антитіла є найбільш важливими в розвитку імунітету, тому що на їх частку приходиться 80% усіх сироваткових імуноглобулінів. На початку захворювання їх, зазвичай, продукується досить мало, але в міру розвитку хвороби їх кількість збільшується, й основна функція боротьби з мікробами випадає на них [226, 227].

Метою цих досліджень було прослідкувати динаміку концентрації IgG при розвитку експериментального виразково-некротичного гінгівіту без і на тлі місцевого лікування запропонованим комплексом препаратів. Отримані дані подано у таблиці 3.11 та рисунку 3.11.

Зміна кількості IgG багато в чому схожа до такої як при дослідженні концентрації загальних ЦІК. На 3-тю добу у тварин контрольної групи спостерігалось зростання вмісту IgG на 50,0 % ( $p < 0,001$ ) над рівнем інтактних тварин. У наступний проміжок відмічено падіння їх вмісту, так на 5-ту добу перевага над показником фізіологічної норми становила вже 30,0 % ( $p < 0,001$ ).

*Таблиця 3.11*

**Концентрація імуноглобулінів G в крові піддослідних тварин без і на тлі лікування, ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Групи	Терміни спостереження; отримані результати, г/л
-------	---

	Інтактні тварини	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба
К	5,40±0,15	8,10±0,26 $p_1 < 0,001$	7,02±0,21 $p_1 < 0,001$	5,97±0,18 $p_1 = 0,037$	5,64±0,15 $p_1 = 0,334$
Д	5,40±0,15	6,67±0,15 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	6,12±0,19 $p_1 = 0,012$ $p_2 = 0,011$	5,63±0,16 $p_1 = 0,347$ $p_2 = 0,194$	5,42±0,13 $p_1 = 0,955$ $p_2 = 0,288$

Примітки:

1.  $p_1$  – достовірність щодо інтактних тварин;
2.  $p_2$  – достовірність щодо контрольної групи тварин.

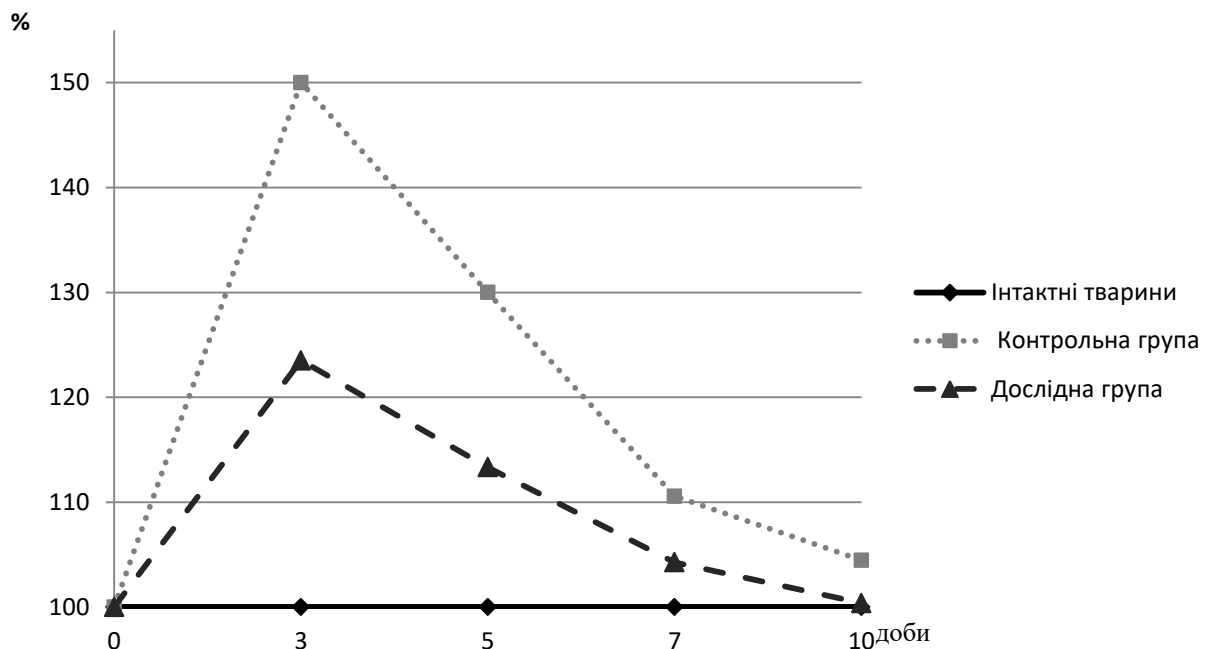


Рис. 3.11 Відсоткове співвідношення показника IgG тварин різних експериментальних груп до показника інтактних

Вказана тенденція зберігалася і надалі, хоча ще на 7-му добу отримані дані достовірно відрізнялися від даних інтактних тварин і переважали їх на 10,56 % ( $p = 0,037$ ). Лише на закінчення дослідження (10-та доба) отримано результат, який статистично недостовірно відрізнявся від показника інтактних тварин та складав його 104,45 % при  $p = 0,334$  (див. табл. 3.11, рис. 3.11). Початкове зростання концентрації IgG у тварин дослідної групи, у яких

проводили місцеве лікування, було помітно меншим та становило 23,51 % ( $p < 0,001$ ) над рівнем інтактних тварин. Як і у випадку контрольної групи, надалі спостерігалось поступове падіння вмісту IgG, але все ж таки на 5-ту добу різниця між фізіологічним показником була ще достовірною та становила 13,33 % ( $p = 0,012$ ). Внаслідок подальшого зменшення, вже на 7-му добу вказана різниця досягла межі недостовірності із перевагою лише на 4,25 % ( $p = 0,347$ ). Практично однакова величина з даними інтактних тварин (їх 100,37 % з  $p = 0,955$ ) спостерігалася у лікованій групі на завершення дослідження на 10-ту добу (див. табл. 3.11, рис. 3.11).

Інший клас, на який було звернуто увагу при виконанні роботи, представляли собою імуноглобуліни М (IgM). Це сама велика молекула з усіх п'яти класів імуноглобулінів, які першими виробляються у відповідь на гостре пошкодження чи інфекцію і з'являються в кров'яному руслі, забезпечуючи тим самим первинний імунітет. Зниження їх вмісту свідчить про дефіцит гуморального імунітету або виснаження імунної системи внаслідок різноманітних хронічних захворювань, в той же час збільшення концентрації спостерігається при гострому інфекційному процесі різного генезу (вірусні, бактеріальні, паразитарні, грибкові захворювання). Отримані дані викладено у таблиці 3.12 та рисунку 3.12.

У тварин нелікованої контрольної групи на 3-тю добу виявлялося різке зростання кількості IgM в крові, яке на 151,18 % ( $p < 0,001$ ) переважало показник інтактних тварин. Надалі, у міру зменшення ознак запального процесу, спостерігалось поступове падіння величини цього показника.

Проте, упродовж 5-ї та 7-ї діб різниця між даними піддослідних тварин та інтактними тваринами і надалі зберігалася достовірною та переважала їх відповідно на 128,34 % ( $p < 0,001$ ) та 59,84 % ( $p = 0,001$ ). Лише на 10-ту добу отримані величини вмісту IgM статистично недостовірно відрізнялися від показника фізіологічної норми та становили його 118,11 % з  $p = 0,267$  (див. табл. 3.12, рис. 3.12).

У тварин дослідної групи зростання на 3-тю добу становило 100 %

( $p < 0,001$ ). У всі наступні терміни відмічалось рівномірне зменшення вмісту IgM. На рівні статистичної достовірності отримані дані визначалися також і на 5-ту добу із перебільшенням показника інтактних тварин на 65,35 % ( $p = 0,001$ ). Проте, дані вмісту IgM на 7-му добу відрізнялися у статистичному розумінні недостовірно, хоча й переважали фізіологічний показник на 34,64 % ( $p = 0,056$ ). На закінчення дослідження (10-та доба) встановлені показники практично не відрізнялися від аналогічних в інтактних тварин та дорівнювали їх 102,36 % з  $p = 0,869$  (див. табл. 3.12, рис. 3.12).

Отримані дані у піддослідних тварин дозволяють стверджувати, що на початку змодельованого патологічного процесу спостерігається різка активація імунологічної реактивності організму, обумовленої зростання кількості антигенів аутологічного походження внаслідок як і первинної, так і зумовленої у відповідь на неї вторинної альтерації, появою значної кількості некротичних тканин із денатурованими органічними структурами, які набувають внаслідок цього ознак елементів із чужорідною інформацією. Піком напруження імунної системи є 3-5 доби, а надалі спостерігається тенденція до нормалізації з падінням кількісних показників до рівня статистичної недостовірності на 10-ту добу.

Таблиця 3.12

**Концентрація імуноглобулінів М в крові піддослідних тварин без і на тлі лікування, ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Групи	Терміни спостереження; отримані результати, г/л				
	Інтактні тварини	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба
К	1,27±0,13	3,19±0,36 $p_1 < 0,001$	2,90±0,18 $p_1 < 0,001$	2,03±0,13 $p_1 = 0,001$	1,50±0,12 $p_1 = 0,267$
Д	1,27±0,13	2,54±0,25 $p_1 < 0,001$	2,10±0,15 $p_1 = 0,001$	1,71±0,16 $p_1 = 0,056$	1,30±0,11 $p_1 = 0,869$

		$p_2=0,176$	$p_2=0,007$	$p_2=0,131$	$p_2=0,254$
Примітки:					
1. $p_1$ – достовірність щодо інтактних тварин;					
2. $p_2$ – достовірність щодо контрольної групи тварин.					

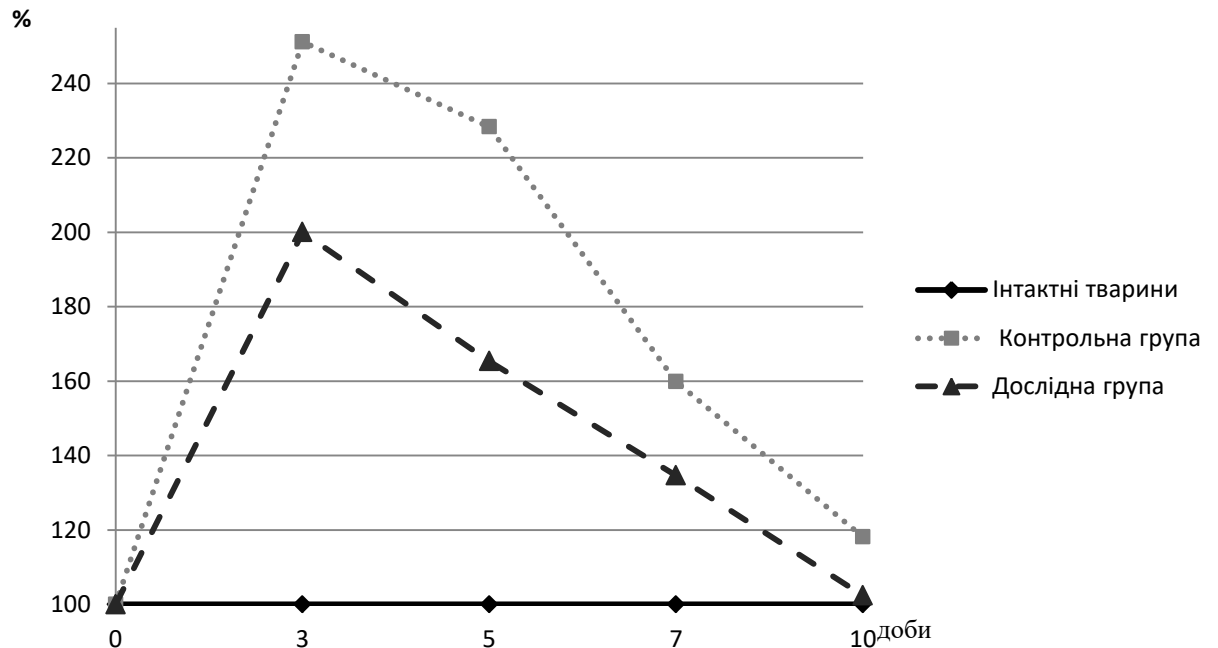


Рис. 3.12 Відсоткове співвідношення показника IgM тварин різних експериментальних груп до показника інтактних

Регулярне нанесення на пошкоджену ділянку слизової оболонки порожнини рота розробленого комплексу препаратів дозволяє зменшити масштаби вторинного пошкодження як медіаторами запалення, так і мікробіологічними чинниками, внаслідок чого зменшується навантаження на захисні системи антигенними структурами, а імунна система зазнає достовірно меншого напруження у початкових етапах патологічного процесу та процеси нормалізації розпочинаються значно швидше та інтенсивніше. Як результат, на 7-му добу дослідження кількісні показники стану гуморального імунітету недостовірно різнилися від фізіологічного показника, а на 10-ту добу практично дорівнювали його рівню.

**Отримані результати досліджень даного розділу дозволяють зробити наступні висновки:**

1. При експериментальному виразково-некротичному гінгівіті спостерігається активація процесів ПОЛ із зростанням на 3-тю добу концентрації в крові її вторинних продуктів у 1,53 рази та, внаслідок цього напруження, пригнічення активності ферментативної ланки антиоксидантного захисту. Як результат, в організмі виникає дисбаланс із зміщенням в прооксидантну сторону, який триває до 5-ї доби з поступовим зміщенням в антиоксидантному напрямку, що зберігається до 10-ї доби спостереження.
2. Місцеве застосування розробленого нами комплексу препаратів знижує вміст продуктів ліпопероксидації, зокрема концентрації МДА, що дозволяє уникнути перенапруження та виснаження систем антиоксидантного захисту, внаслідок чого вже на 3-тю добу відмічено зміщення балансу у антиоксидантному напрямку та його нормалізацію на 7-му добу.
3. Враховуючи динаміку маркерів запального процесу, встановлено, що його гостра фаза при експериментальному виразково-некротичному гінгівіті триває впродовж перших 5-ти діб та супроводжується достовірним зростанням кількості МСМ у 1,52 рази, ІЛ-1 у 1,46 рази та ІЛ-2 у 1,28 рази. Надалі, до 10-ї доби відбувається поступове зменшення вказаних показників до рівня їх недостовірного значення відносно інтактних тварин. Також встановлено надзвичайно тісний, практично функціональний кореляційний зв'язок зміни концентрації МСМ із процесами ПОЛ. В той же час, зміни концентрації інтерлейкінів менш залежні від інтенсивності процесів ліпопероксидації.
4. Місцеве застосування запропонованого нами комплексу препаратів дозволяє скорегувати перебіг запальної реакції на пошкодження слизової оболонки порожнини рота. Як наслідок, відмічено помірне та менше ніж у контрольній групі зростання показників досліджуваних маркерів у

початковій фазі та їх повноцінну нормалізацію вже на 7-му добу спостереження.

5. У відповідь на гострий запальний процес в ділянці пошкодження слизової оболонки порожнини рота відбувається напруження усіх ланок неспецифічної резистентності організму із максимальним зростанням вже на 3-тю добу БАСК у 1,72, ФІН – у 1,37 та ФЧН – у 2 рази, яке із незначним зниженням зберігається також до 5-ї доби. Незважаючи на поступове падіння, вказані показники достовірно переважали аналогічні у інтактних тварин навіть на 10-ту добу.
6. Помітного зменшення навантаження на неспецифічні механізми захисту організму вдалося отримати завдяки регулярному нанесенню розробленого комплексу препаратів. Кількісне зростання показників на 3-тю добу були достовірно меншими у порівнянні з нелікованою групою, а вже на 5-ту добу спостерігалася тенденція до інтенсивного падіння цих величини та швидша абсолютна їх нормалізація.
7. Тканинні некротичні зміни ділянки пошкодження слизової оболонки альвеолярного паростка щелепи зумовлюють поступлення значної кількості антигенів аутологічного походження, що у відповідь стимулює активацію імунної системи організму та проявляється на 3-5 доби збільшенням концентрації загальних ЦІК у 1,51 рази, IgG– у 1,5 та IgM – у 2,51 рази. Падіння вказаних показників з недостовірною різницею до фізіологічного рівня виявлено тільки на 10-ту добу.
8. Протекторні властивості розробленого комплексу препаратів зменшують деструктивні процеси в ділянці пошкодження, знижуючи тим самим антигенне навантаження ланок імунологічної реактивності організму. Внаслідок цього їх напруження у початкових періодах перебігу змодельованого виразково-некротичного гінгівіту є меншим, про що свідчать достовірно менші кількісні величини досліджуваних показників та достовірно швидша їх нормалізація.



**Результати досліджень, представлених у даному розділі, опубліковані в:**

1. 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>
2. 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>
3. 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
4. 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.
5. 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.

## РОЗДІЛ 4

### САНОГЕННИЙ ЕФЕКТ КОМПЛЕКСУ ПРЕПАРАТІВ ПРИ ВИРАЗКОВО-НЕКРОТИЧНОМУ ГІНГІВІТІ

Для з'ясування ефективності дії розробленого комплексу препаратів, який включав аплікації суміші мазей Тіотриазоліну, Цинку оксиду та 0,05 % розчину Хлоргексидину біглюконату, було вивчено у порівняльному аспекті процес загоєння виразкових пошкоджень слизової оболонки альвеолярного паростка верхньої щелепи у піддослідних тварин. Як критерії оцінки перебігу патологічного процесу використали дані візуального спостереження, цитологічного та мікробіологічного дослідження мазків із поверхонь виразок. Поділ на експериментальні групи тварин, терміни, у які проводилися дослідження здійснювалося за вище описаною схемою (див. розділ 2.1, 2.2).

#### **4.1 Ефективність дії комплексу препаратів за даними візуального спостереження**

Спостереження за станом змодельованої виразки слизової оболонки альвеолярного паростка фронтальної ділянки верхньої щелепи проводили щоденно, рани фотографували у терміни відповідно до схеми проведення експерименту (3-тя, 5-та, 7-ма та 10-та доби). Як критерії оцінки ефективності місцевого лікування слугували терміни ліквідації перифокального запалення, гіперемії, інфільтрації країв вогнища ураження, очищення поверхні від некротичних тканин, початок краєвої епітелізації та час її завершення.

У тварин обох експериментальних груп у початковому терміні спостереження (3-тя доба) відмічалася клінічна картина, яка є характерною для гострого запального процесу. Найбільш вираженою вона була у тварин контрольної групи. Слизова навколо змодельованої виразки була інтенсивно

гіперемованою, набряклого, краї набирали валикоподібної форми, що візуально збільшувало площу пошкодження. Сама поверхня виразки була повністю вкрита нальотом білого кольору, який був міцно спаяним з нижче лежачими тканинами та важко знімався шпателем (рис.4.1).



Рис. 4.1 Контрольна група – 3-тя доба спостереження

У тварин дослідної групи вже на 3-тю добу можна було помітити менш виражену гіперемію та набряк оточуючих тканин. Краї виразки мали чіткий контур, сама її поверхня була вкрита нальотом білого кольору, що легко видалявся, і лише частково покрита збоку, в ділянці тканин губи, кірками, які можна було видалити за допомогою шпателя (рис. 4.2).

Вже на 5-ту добу можна було помітити значні відмінності в динаміці загоєння змодельованих виразок слизової оболонки порожнини рота. У тварин контрольної групи ще зберігалися ознаки гострого запального процесу з гіперемією та набряком тканин, уся поверхня була вкрита некротичними масами, які важко видалялися з поверхні рани (рис. 4.3).

У тварин дослідної групи на 5-ту добу вже не було виявлено гіперемії та ексудативних явищ в оточуючих тканинах, значна поверхня рани очистилася від некротичних мас, та починали з'являтися ознаки росту

епітеліальної тканини з країв виразки, і лише невеликі її ділянки продовжували бути покритими тонкими нальотом світло-коричневого кольору (рис. 4.4).



Рис. 4.2 Дослідна група – 3-тя доба спостереження



Рис. 4.3 Контрольна група – 5-та доба спостереження

7-ма доба у контрольній групі характеризувалася ліквідацією гострих запальних явищ. У цей період виразкова поверхня практично повністю очистилася від некротичних мас та була виповнена грануляційною тканиною, і лише у центральній її ділянці виявлялися залишки некрозу. Біля країв неушкодженої слизової оболонки з'являлися початкові ознаки розростання епітеліальної тканини (рис. 4.5).



Рис. 4.4 Дослідна група – 5-та доба спостереження

На 7-му добу у дослідній групі спостерігалось різке зменшення площі виразки внаслідок активних процесів епітелізації, що проходять від країв дефекту слизової оболонки. Центральна неепітелізована на цей момент частина була виповнена грануляційною тканиною блідо-рожевого кольору (рис. 4.6).

Завершення спостереження (10-та доба) у контрольній групі охарактеризувалося неповною епітелізацією поверхні змодельованої виразки: у всіх тварин цієї групи в центральній частині залишалася невелика ділянка, не вкрита епітелієм (рис. 4.7).



Рис. 4.5 Контрольна група – 7-ма доба спостереження



Рис. 4.6 Дослідна група – 7-ма доба спостереження





Рис. 4.7 Контрольна група – 10-та доба спостереження

У той же час у тварин дослідної групи на 10-ту добу уся у минулому пошкоджена ділянка слизової була вкрита епітелієм, який відрізнявся від оточуючого лише світлішим кольором (рис. 4.8).



Рис. 4.8 Дослідна група – 10-та доба спостереження

Як було зазначено, критеріями ефективності терапії було обрано такі показники, як ліквідація перифокального запалення, завершення некролізу,

початок краєвої епітелізації та її завершення. Дані про лікувальну ефективність в досліджуваних групах тварин подані у таблиці 4.1.

Аналізуючи отримані дані ефективності застосування розробленого комплексу препаратів, можна відмітити, що у всі періоди перебігу виразково-некротичного гінгівіту отримано позитивну різницю показників дослідної та контрольної групи: завершення кожної фази перебігу захворювання у тварин, де проводилося за прийнятою схемою лікування наступало достовірно швидше у порівнянні з нелікованими тваринами.

Прийнявши показники контролю за 100%, математично було розраховано пофазну відсоткову різницю з даними дослідної групи. Найбільше її значення було виявлено при завершенні першої фази, тобто у період ліквідації ознак гострого запального процесу у оточуючих виразку тканинах: у цьому випадку вона склала 38,9 % при  $p=0,004$  (див. табл. 4.1).

Таблиця 4.1

**Ефективності дії розробленого комплексу препаратів ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Критерії оцінки	Групи тварин (терміни – доба)	
	Контрольна	Дослідна
Ліквідація перифокального запалення	3,6 $\pm$ 0,2	2,2 $\pm$ 0,2 $p=0,004$
Завершення некролізу	5,8 $\pm$ 0,3	4,0 $\pm$ 0,3 $p=0,001$
Початок краєвої епітелізації	7,3 $\pm$ 0,2	4,8 $\pm$ 0,1 $p<0,001$
Завершення епітелізації	9,8 $\pm$ 0,1	7,7 $\pm$ 0,2 $p<0,001$
Примітка. $p$ – достовірність щодо контрольної групи тварин		



Різниця на час закінчення наступної фази (завершення очищення поверхні виразки від некротичних тканин) була вже меншою, проте, і надалі достовірною, та становила 31,1 % з  $p=0,001$ . Практично такою ж була відсоткова різниця показників двох експериментальних груп у наступній фазі, яка характеризувалася початком процесів епітелізації та дорівнювала 34,2 % при  $p<0,001$ (див. табл. 4.1).

Найменшу пофазну відмінність було виявлено на заключному етапі спостереження при завершенні епітелізації поверхні виразки. У цей час вона склала 21,4 % з  $p<0,001$  (див. табл. 4.1).

Як бачимо, використаний у експерименті розроблений комплекс препаратів виявився ефективним засобом корекції в розвитку експериментального виразково-некротичного гінгівіту. Найефективнішою для застосування виявилася перша фаза – фаза гострого запалення, в якій відмічалася достовірне та найбільше скорочення термінів перебігу та швидший початок наступного етапу патологічного процесу. У двох наступних фазах (очищення та початку епітелізації) різниця була практично однаковою та достовірно меншою у порівнянні з контрольною групою, проте, за своєю величиною поступалися показникам першої фази. Найменш ефективним виявилось застосування розробленого комплексу препаратів у фазі активних анаболічних явищ, де вказана відсоткова різниця помітно, у 1,85 рази поступалася найбільшим її результатам упродовж усього часу спостереження, що вказувало на незначне пригнічення синтетичних процесів при регулярному його нанесенні на ділянку пошкодження.

## **4.2 Результати цитологічного дослідження**

Цитологічне дослідження мазків із дна виразкової поверхні дозволило провести порівняльний аналіз у ході експерименту динаміки двох показників: індексу диференціації клітин (ІДК) та реакції адсорбції мікроорганізмів

(РАМ), і, на основі отриманих даних, визначити ефективність дії розробленого нами комплексу препаратів у процесі лікування.

Принцип визначення ІДК полягає у підрахунку під мікроскопом ядерно-цитологічного співвідношення 100 епітеліальних клітин, на основі якого оцінювали стадію диференціювання кожного епітеліоцита. Показником повної епітелізації вважається домінування у відсотковому значенні епітеліоцитів IV та V ступенів диференціювання (див. розділ 2.7.2).

Цитологічний аналіз мазків з дна виразки слизової оболонки надав цінну інформацію про її морфофункціональний стан в динаміці лікування. У таблиці 4.2 представлено отримані результати цього етапу дослідження.

Отримані дані вказували на значне домінування у мазках обох груп низькодиференційованих клітин I, II, III диференціювання, які за нормальних умов повинні бути відсутніми на поверхні епітелію, у перші два терміни спостереження. Помітна відмінність у кількості високодиференційованих епітеліоцитів виявлено на 7-му добу, а достовірна різниця спостерігалася на 10-ту добу.

На початку спостереження (3-тя доба) у мазках тварин контрольної групи відмічено різке зменшення кількості високодиференційованих клітин, переважають клітини (до  $46,1 \pm 1,5$  % з  $p < 0,001$ ) III стадії диференціації, а ІДК зменшувався до 67,52 % ( $p < 0,001$ ) рівня інтактних тварин (див. табл. 4.1 та 4.2).

У всі наступні терміни у тварин контрольної групи виявлено поступове зростання показника ІДК за рахунок збільшення на поверхні виразки клітин у V стадії диференціації. Значення ІДК достовірно відрізнялося від показника норми на 5-ту добу із величиною 75,15 % ( $p < 0,001$ ) від фізіологічного рівня та на 7-му добу із показником у 87,54 % ( $p < 0,001$ ). І лише на 10-ту добу було встановлено недостовірну різницю від показника норми із величиною у 99,13 % з  $p = 0,38$  до його значення (див. табл. 4.1 та 4.2).

Таблиця 4.2

**Результати цитологічного дослідження мазків піддослідних тварин  
без і на тлі лікування, ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Групи		Стадії диференціювання клітин, %					
		I	II	III	IV	V	VI
Норма		0	0	0	$7,2 \pm 0,7$	$90,1 \pm 1,7$	$2,5 \pm 0,7$
Контрольна	3 доба	$2,1 \pm 0,4$ $p_1 < 0,001$	$13,0 \pm 0,9$ $p_1 < 0,001$	$46,1 \pm 1,5$ $p_1 < 0,001$	$26,1 \pm 1,7$ $p_1 < 0,001$	$12,8 \pm 0,8$ $p_1 < 0,001$	0 $p_1 = 0,006$
	5 доба	$0,8 \pm 0,12$ $p_1 = 0,002$	$7,8 \pm 0,9$ $p_1 < 0,001$	$34,1 \pm 1,5$ $p_1 < 0,001$	$38,5 \pm 1,7$ $p_1 < 0,001$	$19,8 \pm 0,9$ $p_1 < 0,001$	0 $p_1 = 0,006$
	7 доба	0	$4,0 \pm 1,2$ $p_1 = 0,02$	$21,3 \pm 1,6$ $p_1 < 0,001$	$16,0 \pm 1,2$ $p_1 < 0,001$	$58,1 \pm 1,3$ $p_1 < 0,001$	$1,1 \pm 0,3$ $p_1 = 0,11$
	10 доба	0	0	$0,3 \pm 0,2$ $p_1 = 0,17$	$12,1 \pm 0,8$ $p_1 = 0,001$	$86,6 \pm 1,7$ $p_1 = 0,07$	$1,5 \pm 0,2$ $p_1 = 0,29$
Дослідна	3 доба	$2,3 \pm 0,4$ $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,81$	$10,8 \pm 0,9$ $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,11$	$44,0 \pm 1,5$ $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,35$	$28,4 \pm 1,1$ $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,30$	$15,2 \pm 1,5$ $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,20$	0 $p_1 = 0,005$
	5 доба	0 $p_2 = 0,01$	$5,6 \pm 0,4$ $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,06$	$31,8 \pm 1,3$ $p_1 < 0,001$	$40,5 \pm 1,8$ $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,37$	$28,2 \pm 1,6$ $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,001$	$1,1 \pm 0,2$ $p_1 = 0,10$ $p_2 < 0,001$
	7 доба	0	0 $p_2 = 0,001$	$12,6 \pm 0,9$ $p_1 < 0,001$	$18,9 \pm 1,0$ $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,23$	$65,0 \pm 1,3$ $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,005$	$2,0 \pm 0,8$ $p_1 = 0,65$ $p_2 = 0,06$
	10 доба	0	0	0 $p_2 = 0,14$	$7,5 \pm 0,7$ $p_1 = 0,75$ $p_2 = 0,002$	$91,4 \pm 1,3$ $p_1 = 0,61$ $p_2 = 0,02$	$4,7 \pm 0,5$ $p_1 = 0,03$ $p_2 < 0,001$

Примітки:

1.  $p_1$  – достовірність щодо інтактних тварин;
2. – достовірність щодо контрольної групи тварин.

Наведені результати цитологічного дослідження за допомогою формули 2.4 (див. розділ 2.7.2) дозволили вирахувати інтегральний показник диференціювання клітин – ІДК. У таблиці 4.3 та на рисунку 4.9 подано характер його зміни впродовж досліджуваного періоду у залежності від способу лікування.

Таблиця 4.2

**Значення індексу диференціації клітин у піддослідних тварин без і на тлі лікування, ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Групи	Терміни спостереження; отримані результати, од.				
	Інтактні тварини	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба
К	494,6±3,6	334,0±5,1 $p_1 < 0,001$	371,7±4,2 $p_1 < 0,001$	433,0±3,4 $p_1 < 0,001$	490,3±3,7 $p_1 = 0,38$
Д	494,6±3,6	345,5±5,5 $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,17$	416,2±5,2 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	450,3±3,7 $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,006$	515,2±3,9 $p_1 = 0,003$ $p_2 < 0,001$
Примітки:					
1. $p_1$ – достовірність щодо інтактних тварин;					
2. $p_2$ – достовірність щодо контрольної групи тварин.					

Аналогічно до динаміки виявленої у тварин контрольної групи, у дослідній групі на 3-тю добу також спостерігалось різке та достовірне зменшення кількості високодиференційованих пулів епітеліоцитів та домінування клітин в III стадії диференціації, кількість яких досягла значення  $44,0 \pm 1,5$  % ( $p < 0,001$  – за фізіологічних умов вони не повинні виявлятися у мазках із поверхні слизової оболонки порожнини рота). Внаслідок цього у цей час значення ІДК зменшувалося відносно показника інтактних тварин до  $69,85$  % ( $p < 0,001$ ) його рівня (див. табл. 4.1 та 4.2).

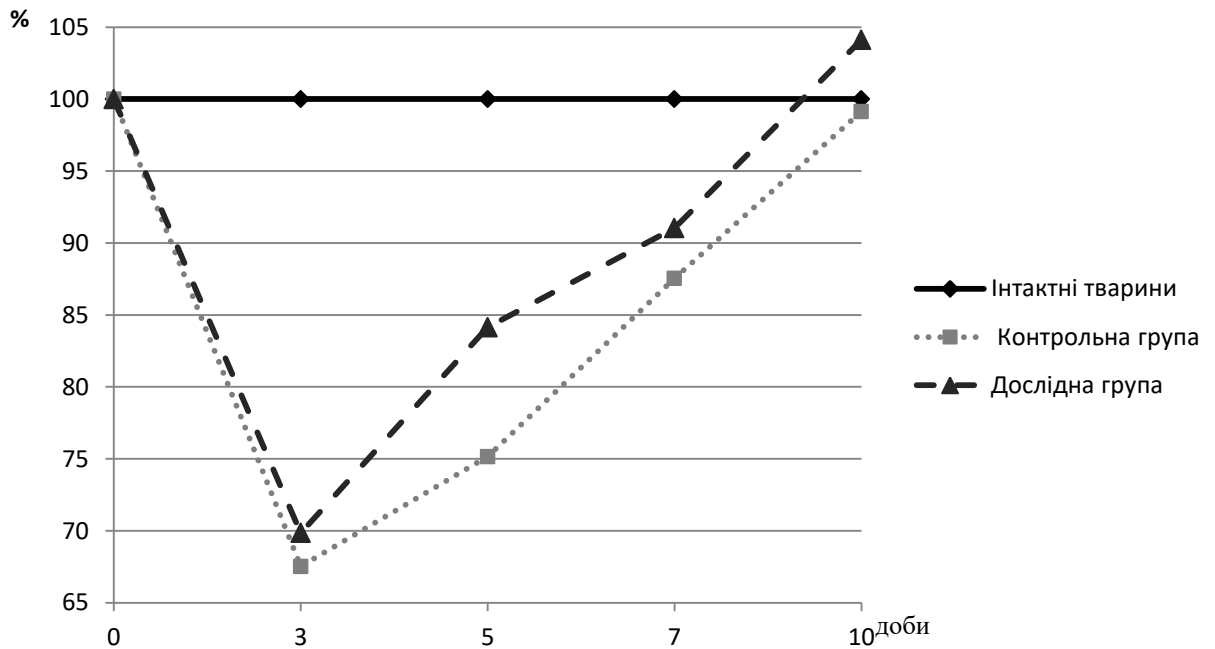


Рис. 4.9. Відсоткове співвідношення показника ІДК тварин різних експериментальних груп до показника інтактних

В усі наступні терміни було відмічено зростання кількості високодиференційованих пулів клітин у мазках з пошкодженої поверхні та збільшення цифрової величини ІДК, яке за своїм значенням достовірно переважало аналогічний показник у тварин контрольної групи. Так, якщо ще на 5-ту та 7-му добу дані ІДК були достовірно меншими за показник інтактних тварин та становили відповідно 84,14 % ( $p < 0,001$ ) і 91,04 % ( $p < 0,001$ ) до нього, то на закінчення спостереження (10-та доба), внаслідок достовірного зростання кількості клітин у найвищій VI стадії диференціації ( $4,7 \pm 0,5$  % з  $p < 0,001$ ), значення ІДК достовірно переважало показник інтактних тварин на 4,12 % з  $p = 0,003$  (див. табл. 4.1 та 4.2).

Отримані дані чітко вказують на швидші та більш інтенсивніші регенераційні процеси, які відбуваються у ділянці пошкодженої слизової оболонки ясен та альвеолярного паростка верхньої щелепи у експериментальних тварин.

Ще одним дослідженням, проведеним на основі цитологічного вивчення мазків із пошкодженої ділянки слизової оболонки порожнини рота,

було встановлення величини реакції адсорбції мікроорганізмів (РАМ), принцип якої полягає у підрахунку кількості бактерій, адсорбованих на поверхні епітеліальних клітин (див. розділ 2.7.2).

Основна увага приділялася визначенню клітин 3-ї та 4-ї груп із адсорбцією на їх поверхні відповідно 26-50 та 51-200 бактерій. Саме їх сумарний відсоток відноситься до так званої позитивної РАМ ("РАМ +"). За її величиною є можливість визначити стан місцевої неспецифічної резистентності: при "РАМ +" 70 % та вище резистентність вважається доброю, 31-69 % – задовільною, а 30 % і нижче – незадовільною (див. розділ 2.7.2).

Отримані дані цього етапу досліджень представлені у таблиці 4.3 та у графічній формі на рисунку 4.10.

Як можна побачити, впродовж усього часу спостереження у тварин контрольної групи стан місцевої неспецифічної реактивності в ділянці пошкодження слизової оболонки ясен був за прийнятою схемою оцінки лише у задовільному стані (абсолютне значення "РАМ +" стало достовірно нижче 70 %). Найбільше падіння його значення виявлено на 3-тю добу, яке у відсотковому значення становило 76 % ( $p < 0,001$ ) до показника інтактних тварин.

У ході ліквідації запального процесу та регенерації було відмічено зростання його значення. На 5-ту добу величина "РАМ +" збільшилася незначно (лише на 4%) до 80 % ( $p < 0,001$ ) показника фізіологічної норми, а на 7-му добу ще на 5,5 % до 85,5 % ( $p = 0,006$ ). Навіть, на завершення експерименту показник "РАМ +" у тварин контрольної групи був достовірно меншим за такий у інтактних тварин та дорівнював його 90 % з  $p = 0,025$  (див. табл. 4.3).

У дослідній групі, на відміну від контрольної, задовільний стан місцевої неспецифічної резистентності у ділянці пошкодженої слизової спостерігався лише на 3-тю та 5-ту доби. Значення "РАМ +" відповідно у ці терміни

складало лише 79,46 % ( $p=0,004$ ) та 83,6 % ( $p=0,006$ ) до показника інтактних тварин.

Таблиця 4.3

**Значення реакції адсорбції мікроорганізмів у піддослідних тварин без та і тлі лікування, ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Групи	Терміни спостереження; отримані результати, %				
	Інтактні тварини	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба
К	75,0 $\pm$ 2,0	57,1 $\pm$ 2,6 $p_1 < 0,001$	60,0 $\pm$ 3,7 $p_1 = 0,004$	64,3 $\pm$ 2,2 $p_1 = 0,006$	67,5 $\pm$ 2,0 $p_1 = 0,025$
Д	75,0 $\pm$ 2,0	59,6 $\pm$ 3,6 $p_1 = 0,004$ $p_2 = 0,56$	62,7 $\pm$ 2,9 $p_1 = 0,006$ $p_2 = 0,58$	70,2 $\pm$ 3,3 $p_1 = 0,24$ $p_2 = 0,19$	73,42 $\pm$ 2,7 $p_1 = 0,63$ $p_2 = 0,11$

Примітки:

1.  $p_1$  – достовірність щодо інтактних тварин;
2.  $p_2$  – достовірність щодо контрольної групи тварин.

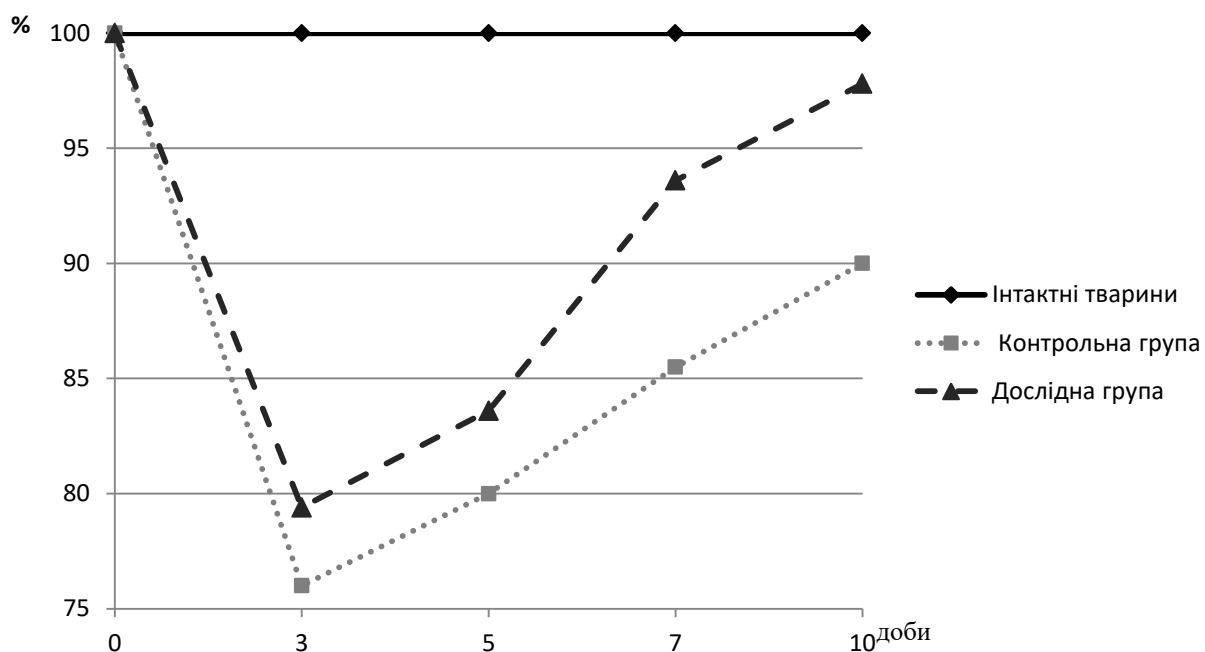


Рис. 4.10. Відсоткове співвідношення показника РАМ тварин різних експериментальних груп до показника інтактних

Завдяки локальній дії розробленого комплексу препаратів, стан неспецифічної резистентності вже на 7-му добу спостереження досяг значення, що відповідає рівню "добра". Відсоткове значення "РАМ +" зросло до рівня 93,6 % ( $p=0,24$ ) інтактних тварин.

Значення РАМ продовжувало зростати і надалі, і на завершення спостереження (10-та доба), досягло до 97,87 % ( $p=0,63$ ) значення фізіологічної норми (див. табл. 4.3).

Отже, дані цитологічного дослідження співпали з викладеними вище результатами візуалізаційного спостереження за перебігом загоєння локального гінгівіту хімічного генезу. 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 коротші (у середньому 2-3 дні) терміни лікування.



### 4.3 Мікробна контамінація виразкової поверхні

Ротова порожнина є унікальною екологічною системою, де проживає значна кількість мікроорганізмів, для якої характерним є певний індивідуальний генетично обумовлений спектр. Вказана аутофлора завдяки певним неспецифічним механізмам захисту не викликає жодних патологічних змін, та, навіть, навпаки приймає участь у багатьох процесах, зокрема у перетравлюванні їжі, обміні речовин, формуванні резистентності до облігатно-патогенних мікроорганізмів. Проте, при порушенні цілісності захисних біологічних бар'єрів, зокрема, і слизової оболонки, вона здатна за змінених умов існування, викликати порушення у метаболічних процесах, змінювати мікроциркуляцію, що веде до розвитку вторинних некрозів. Некротичні тканини є своєрідним поживним середовищем для бактерій. Їх наявність сприяє розмноженню патогенів та погіршує доступ до них протимікробних середників, а сам запальний процес стає інтенсивнішим та довготривалішим, що, у свою чергу, сповільнює перехід катаболічної фази у анаболічну [228, 229].

Оскільки, активний вплив на флору рани здатний корегувати процеси загоєння, метою цих досліджень було визначити мікробну контамінацію виразкової поверхні та антимікробну активність розробленого комплексу препаратів в динаміці експериментального виразково-некротичного гінгівіту. Для цього були проведені кількісні дослідження висівання мікрофлори з поверхні виразок слизової порожнини рота у контрольній та дослідних групах тварин методом підрахунку колонієутворювальних одиниць (КУО), які представлено у таблиці 4.4 та рисунку 4.11.

*Таблиця 4.4*

**Мікробна контамінація виразкової поверхні у піддослідних тварин без і на тлі лікування, ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Групи	Терміни спостереження; отримані результати, (КУО/мл)•10 <sup>3</sup>				
	Інтактні тварини	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба
К	7,5±0,6	48,0±0,7 p <sub>1</sub> <0,001	36,0±1,4 p <sub>1</sub> <0,001	18,0±0,8 p <sub>1</sub> <0,001	9,0±0,4 p <sub>1</sub> =0,106
Д	7,5±0,6	32,0±0,8 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	22,7±1,2 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	9,4±0,8 p <sub>1</sub> =0,081 p <sub>2</sub> <0,001	7,8±0,3 p <sub>1</sub> =0,704 p <sub>2</sub> =0,034

Примітки:

1. p<sub>1</sub> – достовірність щодо інтактних тварин;
2. p<sub>2</sub> – достовірність щодо контрольної групи тварин.

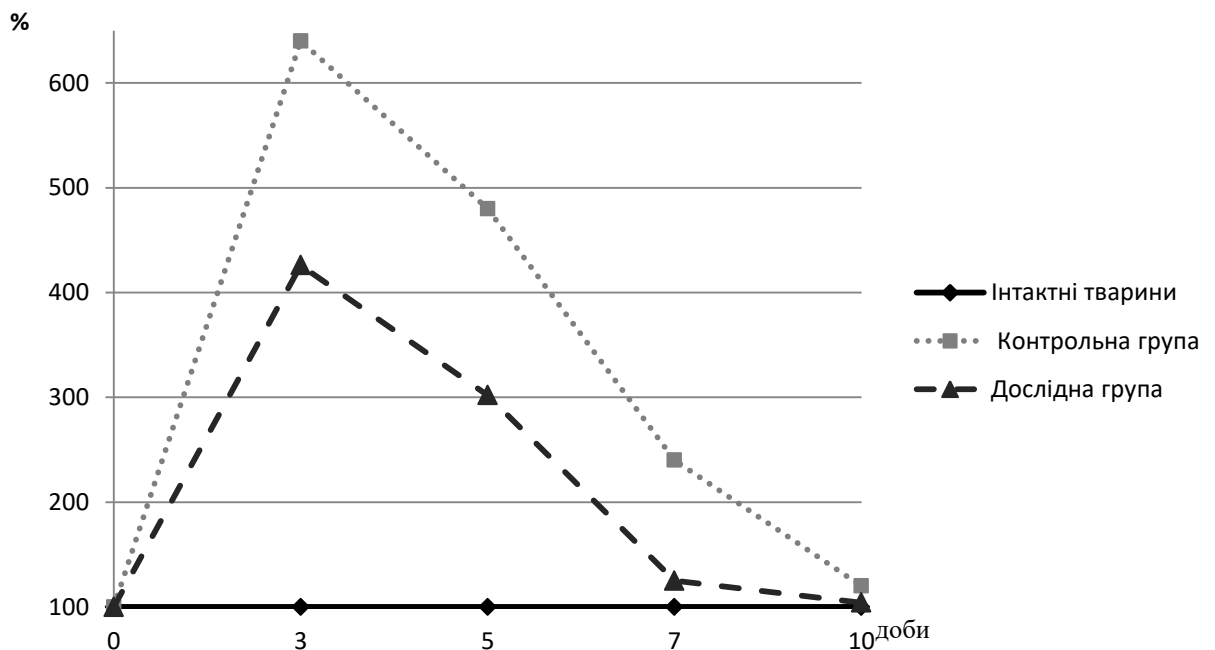


Рис. 4.11. Відсоткове співвідношення показника КУО тварин різних експериментальних груп до показника інтактних

З розвитком гострого запального процесу на поверхні змодельованої виразки у тварин нелікованої контрольної групи різко зростала кількість мікроорганізмів, про що свідчило збільшення показника КУО на 540 % ( $p<0,001$ ) у порівнянні із аналогічним показником у інтактних тварин.

Достовірна різниця до фізіологічного рівня кількості мікроорганізмів у тварин цієї групи зберігалася впродовж 5-ї (перевищення на 380 % з  $p < 0,001$ ) та 7-ї діб (перевищення на 140% з  $p < 0,001$ ). І, лише при завершення спостереження, на 10-ту добу було відмічено падіння цього показника до статистично недостовірних величин із перевагою над рівнем інтактних тварин на 20 % з  $p = 0,704$  (див. табл. 4.2 та рис. 4.11).

Різке збільшення кількості мікроорганізмів було виявлено на 3-тю добу також і у тварин дослідної групи із значення показника КУО, яке на 326 % ( $p < 0,001$ ) переважало дані інтактних тварин. Надалі було відмічено поступове падіння величини досліджуваного показника, але на 5-ту добу все ще зберігалася достовірна різниця із фізіологічним рівнем, яка переважала його на 202 % ( $p < 0,001$ ). Проте, внаслідок дії розробленого комплексу препаратів, вже на 7-му добу було досягнуто суттєвого зменшення кількості мікроорганізмів у ділянці пошкодження слизової оболонки, величина КУО статистично недостовірно відрізнялася від фізіологічного рівня та переважала його на 25 % ( $p = 0,081$ ). На момент закінчення спостереження вказана різниця була мінімальною і становила лише 4 % з  $p = 0,704$  (див. табл. 4.2, рис. 4.11).

Підводячи підсумки цього етапу роботи, можна констатувати, що отримані результати дають підставу стверджувати, що розроблений нами комплекс препаратів справляє виразні антисептичні властивості при застосуванні його за умов *in vivo*, і має гарну перспективу для успішного лікування запально-деструктивних процесів пародонта.

**Отримані результати досліджень даного розділу дозволяють зробити наступні висновки:**

1. Розроблений комплекс препаратів є ефективним засобом корекції перебігу експериментального виразково-некротичного гінгівіту. Його місцеве застосування було найефективнішим у фазі гострого запалення, а найменш ефективним у період активних анаболічних явищ.

2. Місцева протизапальна дія розробленого комплексу препаратів дозволяє у середньому на 3-4 доби швидше досягти нормалізації пошкодженої локальної неспецифічної реактивності слизової оболонки ротової порожнини, а стимулюючий регенеративний ефект сприяє швидшій диференціації епітеліоцитів та повному відновленню пошкодженої ділянки ясен у коротші (у середньому 2-3 дні) терміни лікування.
3. Мікробіологічні дослідження вказують на виразні антисептичні властивості розробленого комплексу препаратів при застосуванні за умов *in vivo*, що дозволяє успішно його застосовувати для лікування інфекційних запально-деструктивних процесів тканин пародонта.

**Результати досліджень, представлених у даному розділі, опубліковані в:**

1. 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, Іващук 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.

2. 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.

3. 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 шиї; 2019 Лис 14-15; Полтава. Полтава; 2019, с. 37-8.

4. 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.

## РОЗДІЛ 5

### КЛІНІЧНА КАРТИНА ТА ІНДЕКСНА ОЦІНКА ПАЦІЄНТІВ З ПАТОЛОГІЯМИ СЕЧОВИВІДНОЇ СИСТЕМИ ДО ТА ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ

На сьогоднішній день патології тканин пародонта займають провідне місце поміж стоматологічних захворювань. Гінгівіти різних форм та типів перебігу, початковий ступінь пародонтиту можна виявити у кожного третього жителя України. Пояснення цьому є дуже великий перелік причин, що можуть спровокувати дані захворювання: погана гігієна порожнини рота, наявність патогенних мікроорганізмів, присутність непролікованих зубів, слабка імунна система тощо. Серед великого різноманіття таких чинників одну з провідних ролей грає наявність супутньої соматичної патології у пацієнта. Тканини пародонта часто уражаються при серцево-судинних, ендокринних захворюваннях, розладах травлення та обміну, інфекційних захворюваннях та інших патологіях. Значна кількість загальносоматичних хвороб проявляється тими чи іншими патологічними змінами у ротовій порожнині. Давно відомий той факт, що переважну більшість захворювань можна первинно діагностувати по проявам у порожнині рота. Патології сечовивідної системи не є виключенням у даному випадку.

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 розробленого нами комплексу препаратів, які мають антиоксидантну та антибактеріальну дію на перебіг захворювань тканин пародонта у пацієнтів з хворобами сечовивідної системи.

Для визначення поширеності захворювань тканин пародонта серед пацієнтів з патологіями сечовивідної системи ми обстежили 207 хворих, що

перебували на стаціонарному лікуванні у нефрологічному та урологічному відділеннях Чернівецької ОКЛ з наступними клінічними діагнозами: гломерулонефрит, пієлонефрит, ниркова недостатність, полікістоз нирок та сечокам'яна хвороба. Поширеність визначали шляхом клінічної та параклінічної оцінки тканин пародонта. До уваги бралися хворі, анамнез яких не був обтяжений іншими соматичними захворюваннями, такими як цукровий діабет.

Для дослідження ефективності запропонованого нами комплексу препаратів для 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.

Обстеження, опитування та індексну оцінку пацієнтів проводили згідно з загальноприйнятими методиками до та після проведеного лікування, і відзначали наступні критерії: кровоточивість, набряк, біль та свербіж ясен, присутність виразкувань, наявність над'ясенних і під'ясенних зубних відкладень та пародонтальних кишень. Внутрішньоротовий огляд проводили за допомогою стоматологічного дзеркальця, зонда, пінцета і пародонтального зонда.

Щоб оцінити стан запального процесу ясен використовували папілярно-маргінально-альвеолярний індекс (РМА) в модифікації Parma (1960), при якому оглядали ясна біля кожного зуба. Для оцінки необхідності проведення лікувально-профілактичних заходів у пацієнтів з пародонтальними патологіями використовували індекс СРІТН (1982). Для оцінки запальних та деструктивних процесів в тканинах пародонта використовували пародонтальний індекс (PI) Рассела (1956). Для оцінки

ефективності лікувальних заходів пацієнтам проводили глікогенову пробу Шиллера-Писарева (1971).

Отримані результати були статистично оброблені за допомогою програм Microsoft Office Excel та "Statistica 8,0" з використанням непараметричних методів аналізу кількісних характеристик.

Усіх відібраних хворих було поділено на дві групи: основну (А) та контрольну (В). До першої групи (А) увійшло 37 пацієнтів, яким проводили лікування запропонованим нами комплексом препаратів. Друга, контрольна група (В), налічувала 35 пацієнтів, яким проводили традиційне лікування захворювань тканин пародонту.

Першим етапом лікування у обох групах пацієнтів стало проведення під місцевим знеболенням професійної гігієни та навчання догляду за ротовою порожниною. Наступним етапом лікування у основній групі було нанесення суміші мазей Тіотриазоліну та Цинку оксиду на раневу поверхню ясен та призначення полоскань 0,05% розчином Хлоргексидину біглюконат 2 рази на день протягом 5 днів. Пацієнтам групи В, яким проводили традиційне лікування, призначали полоскання 0,05% розчином Хлоргексидину біглюконату двічі на день протягом 5 днів. Для оцінки ефективності проведених лікувальних заходів пацієнтам проводився повторний стоматологічний огляд на 10 день після лікування.

При первинному огляді пацієнти обох груп скаржилися на кровоточивість ясен під час прийому їжі та чищення зубів, біль та свербіж у яснах та неприємний запах з порожнини рота, присутність виразок. З анамнезу було з'ясовано, що виразки періодично загоювалися і рубцювалися, проте з часом утворювалися знову.

При внутрішньоротовому обстеженні у пацієнтів обох груп виявили значну кількість як над'ясенних, так і під'ясенних зубних відкладень, при зондуванні ясна кровоточили. Слизова оболонка ясен переважно була



гіперемована, набрякла, колір варіював від темно - рожевого до яскраво – червоного. Виразки на поверхні ясен та ясенних сосочках були вкриті брудно-сірим нальотом, болісні при пальпації (рис. 5.1, 5.2).



Рис. 5.1 Основна група (А) – до проведення лікувальних заходів



Рис. 5.2 Контрольна група (В) – до проведення лікувальних заходів

Після проведеного лікування у основній групі загалом спостерігалось покращення усіх показників інтенсивності ураження тканин пародонту. Зокрема, стан слизової оболонки нормалізувався, ясна переважно блідо-рожевого кольору, без набряків, не кровоточать. У більшості пацієнтів відбулося загоювання виразкових поверхонь, уся ранева поверхня слизової оболонки покрилася епітелієм, що був трохи світлішого кольору ніж решта тканин ясен. Стан гігієни пацієнтів покращився, значно зменшилася кількість зубних відкладень. В переважній більшості пацієнти не мали ніяких скарг (рис. 5.3).



Рис. 5.3 Основна група (А) – після проведення лікувальних заходів

У групі В після проведення лікувальних заходів, на відміну від основної групи, показники були трохи гіршими. Стан гігієни дещо покращився, зменшилася кількість зубних відкладень, проте, слизова оболонка була злегка гіперемована, набрякла, спостерігалася невелика кровоточивість під час зондування. У більшості пацієнтів спостерігалось загоєння виразкових поверхонь, проте, воно було не повним, у всіх пацієнтів контрольної групи залишалися невеликі ділянки, що не були вкриті

епітелієм. Пацієнти скаржилися на біль та кровоточивість ясен під час чищення зубів (рис. 5.4).



Рис. 5.4 Контрольна група (В) – після проведення лікувальних заходів

До лікування індексна оцінка пацієнтів обох груп була приблизно однакова. Значення індексу РМА у пацієнтів основної групи та контрольної групи становило  $48,09 \pm 2,13$  та  $43,68 \pm 2,01$  відповідно (таблиця 5.1). З цих даних видно, що статистично достовірної різниці між групами А та В визначено не було,  $p > 0,05$ , а показники відповідали середньому ступеню тяжкості гінгівіту.

Таблиця 5.1

**Значення індексу РМА у пацієнтів з патологіями сечовивідної системи до та після лікування**

Групи пацієнтів	Основна (А)	Контрольна (В)	Достовірність
До лікування	$48,09 \pm 2,13$	$43,68 \pm 2,01$	$p_{A-B} > 0,05$ $p_{A1-A2} < 0,05$ $p_{B1-B2} < 0,05$
Після лікування	$16,76 \pm 1,76$	$23,05 \pm 1,95$	$p_{A-B} < 0,05$ $p_{A1-A2} < 0,05$ $p_{B1-B2} < 0,05$

Примітки:  $p_{A-B}$  – показник достовірності різниці між основною та контрольною групами;  $p_{A1-A2}$ ,  $p_{B1-B2}$  - показник достовірності різниці до та після лікування в межах однієї групи.

Після лікування показники індексу РМА у обох групах значно покращилися. Проте, показники в основній групі були помітно нижчими ніж у групі порівняння, і становили  $16,76 \pm 1,76$  та  $23,05 \pm 1,95$  відповідно, що притаманно легкому ступеню гінгівіту. Різниця між групами була статистично значимою  $p < 0,05$  (таблиця 5.1).

Як показано у таблиці 5.1, при порівнянні значень індексу РМА у основній групі до та після лікування показники після проведених лікувальних заходів покращилися у 2,87 разів. У контрольній групі ці показники зменшилися лише у 1,89 разів.

Значення пародонтального індексу Рассела до лікування у пацієнтів основної групи становило  $1,96 \pm 0,15$ , у контрольній групі -  $1,95 \pm 0,15$  (таблиця 5.2), що відповідало початковому та I ступеня пародонтиту. Різниця у значенні цього показника не була статистично значимою.

*Таблиця 5.2*

**Значення індексу пародонтального індексу Рассела у пацієнтів з патологіями сечовивідної системи до та після лікування**

Групи пацієнтів	Основна (А)	Контрольна (В)	Достовірність
До лікування	$2,12 \pm 0,15$	$2,1 \pm 0,15$	$p_{A-B} > 0,05$ $p_{A1-A2} < 0,05$ $p_{B1-B2} < 0,05$
Після лікування	$1,02 \pm 0,1$	$1,09 \pm 0,1$	$p_{A-B} < 0,05$ $p_{A1-A2} < 0,05$ $p_{B1-B2} < 0,05$

Примітки:  $p_{A-B}$  – показник достовірності різниці між основною та контрольною групами;  $p_{A1-A2}$ ,  $p_{B1-B2}$  - показник достовірності різниці до та після лікування в межах однієї групи.

Після проведеного лікування значення пародонтального індексу Рассела зменшилося в обох групах. У основній групі числове значення даного індексу становило  $1,02 \pm 0,1$ , у контрольній -  $1,09 \pm 0,1$ . Різниця між показниками була статистично значимою  $p < 0,05$  (таблиця 5.2). У межах групи А значення даного індексу при порівнянні даних отриманих до та після лікування покращилося у 2,07 разів, у групі В – у 1,92 рази. Числові значення індексу відповідали гінгівіту легкого ступеня у обох основні та контрольній групах пацієнтів. Після проведеного лікування значення пародонтального індексу Рассела зменшилося в обох групах. У основній групі числове значення даного індексу становило  $1,02 \pm 0,1$ , у контрольній -  $1,09 \pm 0,1$ . Різниця між показниками була статистично значимою  $p < 0,05$ . У межах групи А значення даного індексу при порівнянні даних отриманих до та після лікування покращилося у 2,07 разів, у групі В – у 1,92 рази. Числові значення індексу відповідали гінгівіту легкого ступеня у обох основні та контрольній групах пацієнтів.

При визначенні потреби у лікуванні захворювань тканин пародонта до лікування індекс СРІТН у основній групі становив  $2,28 \pm 0,17$ , у контрольній групі -  $2,04 \pm 0,1$ , різниця не була статистично достовірною  $p > 0,05$  (таблиця 5.3). Дані показники вказували на необхідність проведення професійної гігієни (зняття твердих та м'яких зубних відкладень) і навчання правильному гігієнічному догляду за порожниною рота.

При проведенні порівняльної оцінки показників індексу СРІТН після лікування їх значення зменшилося у обох групах. У групі А він становив -  $1,01 \pm 0,15$ , у групі В -  $1,07 \pm 0,12$ ; різниця була статистично достовірною  $p < 0,05$  (таблиця 5.3). При порівнянні даних показників у межах основної групи було встановлено покращення значень у 2,26 разів після проведеного

лікування. У контрольній групі ця різниця становила 1,9 разів. Об'єктивно, показники у групі А були трохи кращими за групу В, і потреба у лікуванні вимагала проведення бесіди щодо догляду за порожниною рота і контрольованого чищення зубів.

Таблиця 5.3

**Значення індексу СРІТН у пацієнтів з патологіями сечовивідної системи до та після лікування**

Групи пацієнтів	Основна (А)	Контрольна (В)	Достовірність
До лікування	2,28±0,17	2,04±0,1	$p_{A-B} > 0,05$ $p_{A1-A2} < 0,05$ $p_{B1-B2} < 0,05$
Після лікування	1,01±0,15	1,07±0,12	$p_{A-B} < 0,05$ $p_{A1-A2} < 0,05$ $p_{B1-B2} < 0,05$

Примітки:  $p_{A-B}$  – показник достовірності різниці між основною та контрольною групами;  $p_{A1-A2}$ ,  $p_{B1-B2}$  - показник достовірності різниці до та після лікування в межах однієї групи.

При проведенні глікогенової проби Шиллера – Писарева для оцінки ефективності лікувальних заходів показники основної групи становили - 3,47±0,101, у контрольній - 3,46±0,09, що вказувало на помірно виражений запальний процес тканин пародонта. Статистична різниця між показниками була незначимою  $p > 0,05$  (таблиця 5.4).

Показники глікогенової проби Шиллера – Писарева та її числового відображення (йодне число Свракова) у пацієнтів основної групи після лікування становили 1,41±0,13, у контрольній групі - 1,6±0,15, при цьому різниця між групами була статистично достовірною,  $p < 0,05$  (таблиця 5.4). Інтерпретація даних результатів вказувала на слабо виражений запальний

процес тканин пародонта. При порівнянні показників пацієнтів групи А до та після лікування була встановлена різниця у 2,46 разів. У контрольній групі після лікування показники покращилися у 2,16 разів.

Таблиця 5.4

**Значення глікогенової проби Шиллера-Писарева та її числового відображення (йодне число Свракова) у пацієнтів з патологіями сечовивідної системи до та після лікування**

Групи пацієнтів	Основна (А)	Контрольна (В)	Достовірність
До лікування	3,47±0,101	3,46±0,09	$p_{A-B} > 0,05$ $p_{A1-A2} < 0,05$ $p_{B1-B2} < 0,05$
Після лікування	1,41±0,13	1,6±0,15	$p_{A-B} < 0,05$ $p_{A1-A2} < 0,05$ $p_{B1-B2} < 0,05$

Примітки:  $p_{A-B}$  – показник достовірності різниці між основною та контрольною групами;  $p_{A1-A2}$ ,  $p_{B1-B2}$  - показник достовірності різниці до та після лікування в межах однієї групи.

**Висновки до розділу:**

1. Порівняння клінічної оцінки ротової порожнини у основній та контрольній групах пацієнтів до та після проведеного лікування показало покращення усіх показників інтенсивності ураження тканин пародонту. Стан гігієни порожнини рота у обох групах значно покращився, зменшилася кількість зубних відкладень. Проте, у основній групі відбулася повна епітелізація виразкових поверхонь, були відсутні кровоточивість, набряк та гіперемія тканин пародонта. У контрольній же групі виразки загоїлися не повністю, неепітелізованою залишалася центральна частина виразкових

поверхонь, все ще спостерігалася незначна кровоточивість, гіперемія та набряк ясен.

2. Індексна оцінка стану тканин пародонта вказує на покращення усіх показників після проведеного лікування у обох групах, однак у основній групі вони є кращими. Значення індексу РМА після проведеного лікування у основній групі у 1,38 разів кращі за контрольну групу. Показники пародонтального індексу Рассела після лікування у основній групі трохи кращі 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 становило  $1,41 \pm 0,13$ , у контрольній групі -  $1,6 \pm 0,15$ . Різниця між усіма показниками обох груп після лікування є статистично достовірною,  $p < 0,05$ .

3. Запропонований нами комплекс препаратів для лікування захворювань тканин пародонта у пацієнтів з патологією сечовивідної системи був більш ефективним за традиційне лікування.

**Результати досліджень, представлених у даному розділі, опубліковані в:**

1. 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.

2. Кільмухаметова ЮХ. Індексна оцінка захворювань пародонту у пацієнтів з патологією сечовивідної системи. Новини стоматології. 2019;2:12-5.



3. Kilmukhametova Yu.H. 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.

4. 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.

5. Kilmukhametova Yu.H. Treatment of periodontal tissue diseases in patients with urinary system pathology with an improved scheme. Trends in the scientific development. Abstracts of II International Scientific and Practical Conference Vancouver, Canada September 28 – October 01, 2021; 169.

## РОЗДІЛ 6

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Запально-деструктивні захворювання тканин пародонта на даний час залишаються однією із найбільш складних та актуальних проблем у стоматології. Значна увага звертається на вивчення патогенетичних механізмів розвитку гінгівітів різного генезу та розробці на основі отриманих даних диференційованих принципів лікування [1, 4, 9-11].

Актуальність проблеми визначається недостатньою ефективністю існуючих методів консервативного лікування, зростанням за останні роки важких, резистентних до традиційної медикаментозної терапії форм захворювання. З цим пов'язано зростання уваги до метода профілактики та лікування таких захворювань як вітчизняних, так і закордонних дослідників [13, 20, 21].

Багаточисленні роботи по вивченню складного, ще не до кінця розкритого патогенезу захворювань тканин пародонта вказують на роль травматичних пошкоджень, мікрофлори та дисбактеріозу, патології шлунково-кишкового тракту та захворювань печінки, порушення обміну речовин, нейроендокринних зрушень, стресу, стану неспецифічної резистентності та імунологічної реактивності організму, його сенсibiliзації, патологічних змін системи кровотворення. Досить часто, зважаючи на таку кількість можливих причин, виникає своєрідне "порочне коло" із хронічним типом перебігу захворювання, що призводить до почастишання рецидивів та скорочення термінів ремісії [6, 7, 12-18].

Незважаючи на таку різноманітність етіологічних чинників, розвиток захворювань тканин пародонта супроводжується запальною реакцією слизової оболонки, яка може бути локалізованою або розлитою, зі значною болючістю та торпідністю у течії, поліморфізмом клінічних проявів та малою ефективністю лікування [19, 22-27].

Саме лікування захворювань тканин пародонта передбачає як загальносоматичну терапію, скеровану, в основному, на головні етіологічні фактори захворювання, так і безпосередню ліквідацію патологічних проявів в ротовій порожнині і носить більш патогенетичний характер. Саме тому лікування передбачає включення в комплекс великої кількості препаратів різнопланового фармакологічного характеру [28-33].

Препарати місцевої дії найчастіше застосовуються у вигляді послідовних та змінюючих один одного полоскань та аплікацій, в результаті чого пацієнти довгий час змушені знаходитися в стоматологічному кріслі, або самостійно використовувати їх амбулаторно, дотримуючись строгої послідовності та експозиції. Саме тому у даній ситуації перевага надається таким зручним формам ліків, якими є розчини та мазі [34, 37].

Традиційна схема місцевого лікування передбачає послідовність знеболення (0,5 % анестезинової емульсія), очищення раневої поверхні за допомогою протеолітичних ферментів (0,2 % розчин трипсину або хемотрипсину), антисептична обробка (наприклад розчини гексоналу або хлоргексидину), кератопластична терапія (обліпихове масло, жирові розчини вітаміну А) [26, 29, 32].

В той же час, сучасні дослідження вказують на значну патогенетичну роль процесів ПОЛ на інтенсивність запальної реакції тканин, на пошкодження та швидкість регенеративних процесів. Відомо, що загибель клітин внаслідок дії етіологічного фактору, що входить в термін первинна альтерація, ініціює генерацію активних форм кисню та активує ліпопероксидацію. Вплив продуктів її метаболізму помітно розширює зону деструкції (на сьогодні цей процес трактується як вторинна альтерація) та значно подовжує термін захворювання. Саме тому одним із методів патогенетичного впливу є застосування препаратів, здатних у різний спосіб протидіяти процесам вільнорадикального окиснення в тканинах [38-41].

В аспекті розширення зони пошкодження помітну роль за даними багатьох сучасних досліджень також відіграє приєднана мікрофлора.

Встановлено, що при захворюваннях слизової оболонки порожнини рота суттєві зміни мікрофлори, які носять характер дисбактеріозу, що характеризується збільшенням кількості окремих видів мікроорганізмів, характерних для здорових людей. За змінених умов неспецифічної та специфічної резистентності дана умовно-патогенна флора здатна набувати ознак облігатно-патогенної та ускладнювати перебіг запальної реакції в ділянці ураження [60, 103, 104, 196, 226].

Тому, вважається, що поєднання ефективних антимікробних речовин, до яких сучасна мікрофлора ще не має стійкості, з препаратами, здатними ефективно впливати на інтенсивність вільнорадикальних реакцій, може помітно корегувати перебіг запального процесу та прискорювати реабілітацію хворих [61, 62, 67].

Саме тому при пошуку нових препаратів ефективного місцевого лікування виразково-некротичного гінгівіту було прийнято рішення про дослідження розробленої схеми лікування, яка включала в себе локальне використання суміші мазей 2% Тіотриазоліну та 10 % Цинку оксиду на уражену ділянку тканин пародонта та полоскання 0,05% розчином Хлоргексидину біглюконату [130-132, 141, 142].

Мазь Тіотриазоліну збільшує швидкість та інтенсивність регенераційних процесів, скорочує періоди запалення та загоєння раневих поверхонь за рахунок мембраностабілізуючих властивостей, гальмування процесів перекисного окислення ліпідів та активації ферментів антирадикального захисту в пошкоджених ділянках слизової оболонки ротової порожнини. Вона має антиоксидантну, імуномодельючу, протівірусну дію, стимулює клітини до регенерації. У 100 г мазі міститься 2 г тіотриазоліну, додатковими речовинами є метилцелюлоза, гліцерин, метилпарагідроксибензоат (Е 218), пропілпарагідроксибензоат (Е 216), вода очищена [44-47].

Мазь цинку оксиду має антисептичну, в'язучу, адсорбуючу, протизапальну дію, зменшує явища ексудації та створює захисний бар'єр від

подразників. При локальному застосуванні зменшуються запальні явища, відбувається пом'якшення та підсушування раневої поверхні. У 1 г мазі міститься 100 мг цинку оксиду, допоміжними речовинами служать поліетиленоксид 400, поліетиленоксид 1500 [134-141].

Розчин хлоргексидину біглюконат 0,05% має виражену антисептичну дію, бактерицидну дію щодо грампозитивних та грамнегативних бактерій (окрім кислотостійких форм грамнегативних), а також збудників венеричних захворювань. Окрім того, викликає денатурацію білків та окислення ряду ферментів у мікробних клітинах. Розчин Хлоргексидину біглюконат стає на заваді розмноження мікроорганізмів мінімум протягом 6 годин після застосування, забезпечуючи антимікробну дію. Компоненти розчину, проникаючи у мембрани бактерій, змінюють їх функцію, заважаючи поглинанню кисню і викликаючи загибель цих клітин [144-152].

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 препаратів 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 [132, 133].

У всіх випадках констатовано позитивний вплив як на перебіг катаболічної, так і анаболічної фаз загоєння ран, відмічено достовірне скорочення термінів лікування. Особливо дієвим був її вплив на перебіг запальних явищ, які визначалися меншими за масштабами деструктивними та швидшими некротичними процесами [57, 58, 107].

Одним з завдань стало вивчення динаміки антиоксидантно-проксидантного співвідношення у розвитку експериментального виразково-

некротичного гінгівіту. Дослідження були проведені на традиційних для моделювання даної патології лабораторних тваринах – кроликах. На початку у всіх піддослідних тварин було проведено забір крові для встановлення середньостатистичного рівня досліджуваних показників в інтактних тварин. Виразково-некротичний гінгівіт моделювали шляхом хімічного опіку в ділянці слизової оболонки ясен передніх верхніх зубів. Усі тварини були розділені на три групи: інтактні тварини (6 кроликів), контрольну (6 кроликів), де лікування не проводили, та дослідну (6 кроликів), у котрій двічі на добу через 2 год після вживання їжі на поверхню виразки наносили розроблений комплекс препаратів у дозі 200 мг. Забір крові із вушної вени та реєстрацію показників проводили на 3, 5, 7 та 10-му добу експерименту, які відповідають за даними авторів вище вказаної моделі основними етапами патогенезу гінгівіту хімічно-опікового генезу.

На сьогодні вже чітко встановлено, що процеси утворення вільнорадикальних сполук постійно відбуваються в організмі, а вони самі активно приймають участь у багатьох важливих фізіологічних процесах. Їх деструктивному ефекту протидіє потужна та багатогранна антиоксидантна система, внаслідок чого в організмі встановлюється динамічна рівновага у інтенсивності утворення та нейтралізації активних вільнорадикальних речовин. Для характеристики цього балансу за даними літературних джерел рекомендовано відслідковувати зміни такого показника, як антиоксидантно-прооксидантний індекс, який вираховується шляхом відношення активності антиоксидантного ферменту каталази до кількості вторинних продуктів ПОЛ – малонового діальдегіду [42, 43].

Сучасними дослідженнями встановлено, що у відповідь на пошкодження та розвиток запального процесу відбувається значна активація утворення вільнорадикальних сполук, що спричиняє посилення процесів ліпопероксидації та тлі надмірного напруження системи АО захисту. Проведені дослідження у тварин контрольної групи підтвердили викладене

вище, а цифрові величини наближено співпадали із даними інших авторів [48-56].

У тварин контрольної групи у початковому терміні дослідження (3-тя доба) визначалося різке зміщення співвідношення у прооксидантному напрямку із достовірним падінням величини АПІ на 16,19 % до показника інтактних тварин. Такий стан був зумовлений зростанням кількості вторинних продуктів ПОЛ (МДА) на 51,21 %, яке не було компенсоване відповідним зростанням ферментативної активності АОС – збільшення активності КА відмічалось лише 28,36 %.

В той же час у дослідній групі тварин відмічалось зміщення співвідношення в антиоксидантну сторону: величина показника АПІ на 7,04 % переважала показник інтактних тварин та на 23,24 % дані тварин контрольної групи. Зумовлено це було достовірно меншим зростанням концентрації МДА на 15,26 % по відношенню до тварин контролю та відповідно достовірно більшою активністю антиоксидантного ферменту КА, що на 17,85 % був більшим за аналогічний у контрольній групі.

Хоча у меншій мірі, домінування процесів ПОЛ спостерігалось в контрольній групі на 5-ту добу. Значення АПІ на 5,48 % було меншим за показник інтактних тварин. Процеси утворення продуктів ПОЛ в організмі незначно зменшилися та перевищували фізіологічний рівень на 44,44 %, проте ферментна АО активність зростала, і надалі та вже на 38,04 % була більшою за такий в інтактних тварин.

У лікованій дослідній групі динаміка була іншою та характеризувалася поступовим, але постійним зменшенням концентрації продуктів ПОЛ, а також активності АОС. Так, на 5-ту добу АПІ переважав рівень інтактних тварин лише на 5,03 % та був більшим за контрольну групу на 10,51 %. Порівняно з попереднім терміном, відмічалось зменшення концентрації МДА в крові тварин, яке на 24,39 % було меншим за дані у контрольній групі. Відповідно, у зв'язку із зменшенням інтенсивності процесів ПОЛ

спостерігалось зменшення активності антиоксидантного ферменту КА, яке на 10,82 % поступалося даним контролю.

На 7-му добу у тварин контрольної групи вперше за час дослідження було виявлено домінування активності антиоксидантної системи над процесами ПОЛ. Значення АПІ зростало до позитивних величин та достовірно переважало рівень інтактних тварин на 10,28 %. У цей час відмічено різке падіння вмісту МДА, яке, проте, ще достовірно переважало показник інтактних тварин на 19,24 %, в той час як активність КА була ще на високому рівні та переважала фізіологічний показник на 32,87 %.

Значення АПІ у дослідній групі на 7-му добу вже недостовірно відрізнялося від показника інтактних тварин та достовірно на 8,53 % було меншим за виявлений у цей час в контрольній групі. Концентрація МДА в порівняно із контрольною групою була достовірно меншою на 11,86 %, а активність КА – на 22,18 %. Отримані показники свідчили про більшу нормалізацію процесів ПОЛ та менше, без ознак виснаження, напруження антиоксидантної системи.

Тенденція до нормалізації у тварин контрольної групи зберігалася і надалі, і на 10-му добу величина АПІ недостовірно відрізнялася від показника інтактних тварин та переважала його лише на 4,06 %. При цьому концентрація МДА була більшою за фізіологічний рівень на 5,14 %, а активність КА ще достовірно на 9,73%. В той же час, всі отримані показники у тварин дослідної групи абсолютно співпадали або недостовірно відрізнялися від даних інтактних тварин.

Отримані дані, вказують, що викликаний пошкодженням запальний процес слизової оболонки порожнини рота викликає в організмі на початковому періоді дисбаланс зі зміщенням в прооксидантному напрямку впродовж 3-5 діб, зумовлений посиленням утворення вільнорадикальних сполук та їх взаємодією із органічними структурами клітин, на що вказує достовірне зростання концентрації вторинних продуктів ПОЛ. Вказані явища спричиняють значне навантаження на ферментативну ланку АОС із ознаками



виснаження, яке не в змозі компенсувати інтенсивність ліпопероксидації. Лише на 7-му добу спостерігається зменшення інтенсивності утворення продуктів ПОЛ та функціональне зростання активності ферментативної ланки АО захисту, внаслідок чого баланс зміщується в антиоксидантному напрямку. Внаслідок поступового зменшення на закінчення спостереження (10-та доба) всі показники, які характеризують стан антиоксидантно-прооксидантного балансу, хоча й недостовірно, проте відрізняються від показників фізіологічного рівня.

Лікування експериментального виразково-некротичного гінгівіту комплексом препаратів із вираженими антиоксидантними властивостями помітно змінює описані вище процеси. Завдяки одному із складових, а саме Тіотриазоліну, який володіє вираженими властивостями антиоксиданту, вже на початковому етапі дослідження відмічається достовірно менша концентрація вторинних продуктів ПОЛ в організмі. Викликана у відповідь активація систем антиоксидантного захисту є адекватною та без надмірного напруження і ефективно захищає тканини від деструктивної дії вільнорадикальних сполук, на що вказує зміщення показника АПІ у позитивну сторону.

Також позитивний ефект нанесення запропонованого комплексу препаратів проявляється у швидшій нормалізації зазначених процесів. Вже на 7-му добу всі показники антиоксидантно - прооксидантного балансу недостовірно відрізняються від значень фізіологічного рівня, а на завершення спостереження у абсолютних значеннях співпадають з ним, що свідчить про досягнення гомеостазу в організмі.

На сьогодні чітко встановлено, що ПОЛ відіграє одну із ключових ролей в розвитку запального процесу. Викликана ним так звана вторинна альтерація поряд з безпосередньою дією пошкоджуючи факторів первинної альтерації розширює зону деструкції, змінює характер та тривалість запальної реакції. Також відомо, що терапія антиоксидантними препаратами дозволяє скорегувати характер запалення, скоротити період катаболічної

фази та пришвидшити початок регенераційних процесів. Саме тому наступним завданням у виконанні роботи стало дослідження тісноти кореляційного зв'язку окремих маркерів запалення до показників ПОЛ у тварин з експериментальним виразково-некротичним гінгівітом без і на тлі місцевого лікування розробленим комплексом препаратів. Як показники запальної реакції при виконанні досліджень обрано кількісні дані МСМ та ІЛ-1, ІЛ-2, які за даними літературних джерел є сучасними об'єктивними та високочутливими маркерами до динаміки цього патологічного процесу [59, 74, 75, 114].

Найбільше та достовірне зростання величини досліджуваних маркерів запалення у нелікованій контрольній групі виявлено вже у першому терміні. На 3-тю добу зростання вмісту МСМ переважало дані інтактних тварин на 52,11 %, концентрації ІЛ-1, які характеризують прозапальну сторону процесу на 46,29 %, а ІЛ-2, що мають імуномодуляторний ефект на 20,0 %.

Регулярне місцеве нанесення на ділянку виразки розробленого комплексу препаратів сприяло достовірному зменшенню в дослідній групі, у порівнянні з контрольною, вмісту МСМ на 19,91 %, ІЛ-1 – на 20,75 %, та ІЛ-2 – на 8,89 %. Як можна зауважити, маркери, які характеризують прозапальну сторону (ІЛ-1), та ендогенну інтоксикацію організму продуктами метаболізму з ділянки пошкодження зазнають у тварин контролю значно більшого зростання, а протизапальна активність організму помірно зростає. Місцеве лікування розробленим комплексом препаратів, який володіє протекторними властивостями значно знижує деструкцію в ділянці пошкодження та, відповідно, і ендоінтоксикацію, про що свідчать дані концентрації МСМ, зменшує, враховуючи дані концентрації ІЛ-1, інтенсивність запального процесу та знижує навантаження на системи захисту організму (хоча різниця у вмісті ІЛ-2 є незначною).

Також проведений кореляційний аналіз вказав, що процеси ПОЛ мають безпосередній функціональний вплив на утворення та збільшення кількості МСМ. Зміни у вмісті ІЛ-1 та ІЛ-2 характеризуються меншою залежністю від

інтенсивності ПОЛ та визначаються на рівні значної кореляційної тісноти [119, 123].

В обох групах піком запальної реакції була 3-тя доба. Надалі всі кількісні показники досліджуваних маркерів зазнавали зменшення із тенденцією до нормалізації. Проте швидкість падіння достовірно різнилася між нелікованими та лікованими тваринами. Показники МСМ, ІЛ-1 та ІЛ-2 впродовж 5-ї та 7-ї діб залишалися на рівні достовірної різниці до даних інтактних тварин.

Достовірна різниця до інтактних тварин всіх досліджуваних показників у дослідній групі також зберігалася і на 5-ту добу, хоча, також і достовірно меншою у порівнянні з контролем. Проте, внаслідок інтенсивнішого зменшення, вже на 7-му добу вміст МСМ недостовірно відрізнявся від їх фізіологічного рівня та був достовірно меншим ніж у контролі на 19,91 %. Аналогічна ситуація виявилася також при дослідженні ІЛ-1 та ІЛ-2, де їх вміст відповідно достовірно на 13,81 % та 10,74 % відрізнявся від даних контролю та недостовірно від рівня інтактних тварин.

До статистично недостовірного значення відносно інтактних тварин величини досліджуваних маркерів у контрольній групі знижувалися лише у заключному терміні спостереження. Отримані показники в дослідній групі на 10-ту добу практично не відрізнялися від встановленого фізіологічного рівня.

Таким чином, можна зробити заключення, що впродовж перших 3-х діб в ділянці пошкодження слизової оболонки порожнини рота розвивається інтенсивна запальна реакція та домінують процеси деструкції із ознаками інтоксикації організму. Вказані явища дуже сильно пов'язані з інтенсивністю ПОЛ та, внаслідок цього, дисбалансом зі зсувом в прооксидантному напрямку. Поступово, починаючи із 5-ї доби, відбувається зменшення інтенсивності запалення, а повна нормалізація настає лише на 10-ту добу.

В той же час, місцеве нанесення запропонованого комплексу препаратів, який володіє антиоксидантними та протекторними властивостями викликає зменшення деструкції в ділянці пошкодження та меншу у відповідь

активацію механізмів реалізації запального процесу у початковій його фазі, що на функціональному рівні пов'язане із вираженістю ПОЛ, яке, як було встановлено, у цій групі характеризується значною активацією систем захисту та зсувом балансу в антиоксидантному напрямку.

Завдяки цьому лікуванню вдається також достовірно скоротити і тривалість гострої фази запалення. Враховуючи отримані кількісні показники можна констатувати швидшу, в середньому на 2-3 дні нормалізацію метаболічної активності в організмі з нормалізацією показників на 7-му добу.

Враховуючи вплив природніх механізмів захисту організму, особливо при дії умовно-патогенної мікрофлори, на перебіг патологічного процесу, наступним завданням було заплановано оцінити зміни показників неспецифічної резистентності організму в динаміці виразково-некротичного гінгівіту. При виконанні роботи увагу звернено на функціональний стан як гуморальної, так і клітинної ланок неспецифічного захисту, і досліджувалася бактерицидна активність сироватки крові та фагоцитарна активність нейтрофілів, яка включала у себе визначення фагоцитарного індексу та фагоцитарного числа [97, 100, 118, 126].

Аналізуючи результати дослідження вказаних показників у контрольній групі, можна констатувати, що при експериментальному виразково-некротичному гінгівіті в організмі піддослідних тварин спостерігається типова відповідь, яка є характерною у перші дні гострої запальної реакції.

На 3-тю добу відмічено максимальне зростання впродовж дослідження як величини БАСК, яка на 72,5 % переважала показник інтактних тварин, так і ФІН та ФЧН, що відповідно на 37,5 % та 100,7 % були більшими за фізіологічний рівень. У той же час місцеве лікування розробленим комплексом препаратів сприяло достовірно меншому зростанню усіх вказаних показників: БАСК була на 13,1 % меншою за дані контролю, ФІН – на 5 %, а ФЧН – на 8,22%.

Поряд з інтенсивністю виражених типових ознак, важливим у характеристиці патологічного процесу є швидкість їх ліквідації та час нормалізації. При порівнянні досліджуваних показників було відмічено помітну відмінність. Незважаючи на постійне поступове зменшення величини БАКС впродовж усіх термінів спостереження, у контрольній групі на закінчення дослідження отримані результати достовірно переважали значення інтактних тварин на 27,22 %. На 10-ту добу у тварин дослідної групи отримані показники були достовірно на 16 % меншими в порівнянні за контроль, проте, також достовірно на 11,22 % вищими за дані фізіологічного рівня.

У статистичному відношенні дещо інша динаміка виявлена при дослідженні фагоцитарної активності. Щодо показника, який характеризував кількість нейтрофілів, які брали участь у фагоцитозі (ФІН), внаслідок свого падіння на завершення спостереження, досягнуто величини, яка статистично недостовірно відрізняється від показника інтактних тварин. Теж саме стосувалося і дослідної групи, хоча впродовж усього часу спостереження напруження на фагоцитарну систему було достовірно меншим: на 5-ту добу значення ФІН на 11,5 %, а на 7-му – на 6% за такі у контрольній групі. І лише на 10-ту добу різниця між ними була недостовірною, а сам показник повністю відповідав фізіологічному рівню.

Схожа різниця спостерігалася і у динаміці показника, який відображає середнє число поглинутих частин одним фагоцитом (ФЧН). У контрольній групі помітне зменшення цього показника виявлено лише на 7-му добу, але, не зважаючи на таке падіння, на кінець дослідження отримані дані достовірно переважали показник інтактних тварин на 15,02 %. У дослідній групі вже у проміжку до 5-ї доби падіння величини ФЧН було значно більшим, ще більшою інтенсивність охарактеризувався наступний термін дослідження, проте, на 10-ту добу все ж таки різниця до показника фізіологічного рівня була достовірною, проте меншою за контрольну групу на 3,29 %.

Підводячи підсумок цього етапу, можна стверджувати, що внаслідок виразкового пошкодження слизової оболонки порожнини та, як наслідок, розвиток гострого запального процесу, у перші дні спостерігається різке зростання як бактерицидної активності сироватки крові, так і фагоцитарної активності нейтрофілів, що свідчить про напруження функціонального потенціалу обох ланок неспецифічної резистентності організму. Вказане навантаження є збалансованим та практично однаковим та зберігається на високому рівні аж до 7-ї доби перебігу патологічного процесу. Незважаючи на помітне зменшення залишкові явища зберігаються і на 10-ту добу, а отримані результати достовірно відрізняються від показників інтактних тварин

Власними спостереженнями встановлено, що регулярне нанесення розробленого комплексу препаратів, внаслідок його антибактеріального та протекторного впливу, дозволяє зменшити навантаження на досліджувані показники неспецифічного захисту організму. У початковому етапі перебігу патологічного процесу зростання досліджуваних величин неспецифічної резистентності було достовірно меншим, а вже на 5-ту відмічено інтенсивні зменшення функціональної активності її систем, а процеси нормалізації зберігалися до кінця експерименту.

Сьогодні природу запально-деструктивних процесів слизової оболонки порожнини рота зв'язують з імунними порушеннями. Саме тому наступним завданням роботи стало дослідження порушень імунної системи за умов розвитку виразково-некротичного гінгівіту у піддослідних тварин. Як маркери було використано кількісні показники загальних ЦІК та IgGі IgM [158, 167, 182].

Як є вже встановлено, у початковому періоді, внаслідок домінування деструктивних процесів у ділянці пошкодження слизової оболонки, збільшується кількість модифікованих білків та зростає кількість антигенних структур аутогенного походження, що провокує у відповідь адекватне

посилення антитілоутворення. Внаслідок цього помітно збільшується кількість загальних ЦІК [184, 202, 205, 206].

У тварин контрольної групи вказані процеси набувають свого максимуму на 3-тю добу, коли кількість загальних ЦІК достовірно на 51,64 %, а IgG на 50,0 % та IgM на 151,18 % переважали дані інтактних тварин. Використання у місцевому лікуванні розробленого комплексу препаратів дозволило достовірно зменшити величини досліджуваних показників. Максимальне зростання ЦІК було на 30,37 % нижчим за контроль, у випадку IgG – на 26,49 %, в IgM – на 51,18 %.

Надалі, динаміка в обох піддослідних групах характеризувалася падінням вказаних величин. Проте, і тут визначалася достовірна відмінність у темпах нормалізації. У тварин контрольної групи недостовірні у статистичному розумінні результати до таких у інтактних тварин отримано лише на 10-ту добу, коли кількість загальних ЦІК була вищою на 4,36 %, IgG – на 4,45 %, а IgM – на 18,11 %.

У лікованій групі процеси нормалізації проходили більш інтенсивно. На 7-му добу усі показники визначалися у межах статистичної недостовірності до фізіологічного рівня: значення ЦІК на 6,19 %, IgG – на 6,31 % та IgM – на 25,2% були достовірно меншими за такі у тварин контролю. А на закінчення спостереження результати досліджуваних показників у дослідній групі практично повністю співпадали з даними інтактних тварин.

На основі отриманих даних можна зробити висновок, що антибактеріальна та протекторна дія внаслідок антиоксидантного впливу розробленого комплексу препаратів зменшує пошкодження тканинних та клітинних структур в ділянці ураження, що сприяє меншій антигенній атаці на імунну систем організму. Внаслідок цього відповідь захисних систем є більш поміркованою, а їх напруження збалансованим. Швидша нормалізація показників імунної системи вказує на ранній некроліз в ділянці виразки

слизової порожнини рота та швидший, у середньому на 3-и доби, початок процесів регенерації.

Для підтвердження вище викладених отриманих даних гематологічних досліджень, заключним завданням при виконанні роботи було порівняння ефективності саногенного впливу розробленого комплексу препаратів в динаміці виразково - некротичного гінгівіту.

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 тварин. Найбільш помітні відмінності стосувалися початкової фази – фази вираженого запального процесу, для якої були характерними такі ознаки, як гіперемія та набряк перифокальних тканин, а також фази некролізу із вираженістю некротичного пошкодження тканин.

У тварин контрольної групи ліквідацію перифокального запалення було виявлено на  $3,6 \pm 0,2$  добу, у той же час як у дослідній вказані явища виникають на 1,4-и доби швидше. Закінчення катаболічної фази, яке характеризується завершенням некролізу та очищенням поверхні виразки від некротичних мас, у контрольній групі відбувається через 2,2 доби. Ті ж самі процеси у дослідній групі спостерігаються на 1,8 доби, та на такий же самий час швидше у порівнянні з контролем.

Початок активних анаболічних процесів, які характеризуються краєвою епітелізацією у контрольній групі відбувається через 1,5 доби від закінчення попередньої стадії та у середньому на  $7,3 \pm 0,2$  добу. У дослідній групі аналогічні процеси відбуваються через 0,8 доби, що є швидшим в порівнянні з контролем на 2,5 доби.

За умов самовільного загоєння завершення епітелізації виразкового ураження відбувається на  $9,8 \pm 0,1$  добу від її початку. Місцеве лікування розробленим комплексом препаратів дозволяє пришвидшити загоєння на 2,1



добу у порівнянні з контролем. При цьому проміжок між початком та завершенням епітелізації складає у середньому 2,9 доби.

Описані вище клінічні ознаки перебігу експериментального виразково-некротичного гінгівіту тісно корелювали із отриманими даними цитологічного дослідження. Дослідження клітинного складу із поверхні пошкодженої ділянки слизової оболонки альвеолярного паростка верхньої щелепи дозволило порівняти характер процесів епітелізації та підтвердити очікуване скорочення її термінів на тлі місцевого застосування розробленого комплексу препаратів.

На 3-тю добу в мазках тварин обох дослідних груп було виявлено достовірне щодо інтактної групи падіння значення ІДК, появу низькодиференційованих клітин, що свідчило про інтенсивні проліферативні процеси в пошкоджених ділянках. В той же час кількість високодиференційованих епітеліоцитів різко зменшувалася.

У всіх наступних термінах в обох групах спостерігалася тенденція до нормалізації та зростання величини ІДК, проте, було виявлено помітну та достовірну різницю в інтенсивності регенеративних процесів у тварин обох експериментальних груп. Вже на 5-ту добу різниця між дослідною та контрольною групою склала 44,3 % ( $p < 0,001$ ), що свідчило про швидше завершення деструктивних та некролітичних процесів в ділянці пошкодження та початок продуктивних.

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 середньодиференційовані пули, у тварин дослідної групи відмічено нормалізацію усіх вказаних показників, що свідчило про повне завершення цього процесу [199, 207-210, 212].

За допомогою цитологічного дослідження також було з'ясовано характер змін локальної неспецифічної резистентності пошкодженої ділянки

слизової оболонки шляхом оцінки так званої РАМ. Було встановлено достовірне її зменшення у початковому періоді перебігу експериментального патологічного процесу у тварин обох дослідних груп до рівня 76 % ( $p < 0,001$ ) у контрольній та 80 % ( $p < 0,001$ ) у дослідній щодо такої в інтактних тварин. Відповідно до встановлених величин стан неспецифічної резистентності оцінювався в обох групах як задовільний.

Проте, внаслідок місцевого застосування розробленого комплексу препаратів у тварин дослідної групи вже на 7-му добу вдалося досягти значного зростання та нормалізації РАМ, що дозволяло оцінити стан неспецифічної резистентності пошкодженої ділянки як "добрий". У той же час, значення РАМ у тварин контрольної групи все ще достовірно відрізнявся від інтактних тварин та складав лише 93 % ( $p < 0,001$ ).

Таким чином, цитологічне дослідження підтвердило вище викладені дані візуалізаційного спостереження за перебігом виразково-некротичного гінгівіту. 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 коротші (у середньому 2-3 дні) терміни лікування.

Однією з причин такого клінічного та морфологічного ефекту дії розробленого комплексу препаратів був його антибактеріальний ефект. Сучасні дослідження вказують як на один із важливих елементів цього фактору впливу у патогенезі виразково-некротичних гінгівітів. Експериментами *in vivo* підтверджено антибактеріальний потенціал досліджуваного комплексу препаратів, який тісно корелює із даними клінічного та морфологічного дослідження. [44, 135, 146, 223, 224].

Вказані дослідження проводилися методом підрахунку колонієутворювальних одиниць (КУО) та їх порівняння із таким в інтактних тварин. Встановлено, що мікробна контамінація поверхні виразки на слизовій

оболонці порожнини рота у тварин контрольної групи на 3-тю добу зростає на 540 % порівняно із природним рівнем мікробіоценозу ротової порожнини. У той же час, аналогічні дані у тварин дослідної групи були меншими на 214 %, що підтверджувало виразний антибактеріальний вплив розробленого комплексу препаратів [222-229].

Вказаний ефект спостерігався також і у швидкості нормалізації. Недостовірна різниця з даними інтактних тварин у контрольній групі була виявленою лише на 10-ту добу. У той же час, у дослідній групі вже на 7-му добу, внаслідок зменшення мікробної контамінації поверхні експериментальної виразки слизової оболонки, відмічено недостовірну різницю до показника інтактних тварин, яка на 115 % була меншою за дані у контрольній групі. На закінчення спостереження отримана величина незначно відрізнялася від встановленого фізіологічного рівня.

Підсумовуючи все сказане, можна стверджувати, що розроблений комплекс препаратів є ефективним засобом корекції патогенезу експериментального виразково-некротичного гінгівіту. Найбільш ефективним його саногенний вплив був у фазі розвитку гострого запального процесу та фазі очищення від некротично змінених тканин. Внаслідок місцевої превентивної антибактеріальної дії і виразного антиоксидантного та мембранопротекторного впливу препаратів різко зменшується інтенсивність запалення та зменшуються масштаби деструктивних змін у перифокальних тканинах, різко скорочується час перебігу катаболічної фази процесу та значно пришвидшується початок анаболічних змін. Це сприяє помітному скороченню самого періоду загоєння.

Також необхідно вказати на незначне відносне подовження тривалості фази епітелізації в ділянці виразки. Тому більш ефективним для застосування слід вважати ранній період захворювання, а використання запропонованого нами комплексу препаратів, як лікарського засобу місцевої дії, може спричинити затримку анаболічних процесів та сповільнити інтенсивність регенераційних явищ у тканинах.

Для визначення ефективності запропонованого нами методу лікування ми обстежили 207 пацієнтів, що перебували на стаціонарному лікуванні у нефрологічному та урологічному відділеннях Чернівецької ОКЛ з наступними клінічними 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, у основній групі відбулася повна епітелізація виразкових поверхонь, були відсутні кровоточивість, набряк та гіперемія тканин пародонта. У контрольній же групі виразки не повністю загоїлися, неепітелізованою залишалася центральна частина виразкової поверхні, все ще спостерігалася незначна кровоточивість, гіперемія та набряк ясен.

Індексна оцінка стану тканин пародонта вказує на покращення усіх показників після проведеного лікування у обох групах, однак у основній групі вони є кращими. Значення індексу РМА після проведеного лікування у основній групі у 1,38 разів кращі за контрольну групу. Показники пародонтального індексу Рассела після лікування у основній групі менші 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,  $p < 0,05$ .

Отримані результати дають підставу стверджувати, що володіючи антибактеріальними та антиоксидантними властивостями, розроблений комплекс препаратів є ефективним засобом корекції патогенезу виразково-некротичного гінгівіту у пацієнтів з патологією сечовивідної системи і є ефективнішим за традиційне лікування.

## ВИСНОВКИ

У дисертації теоретично узагальнено і запропоновано нове вирішення актуальної наукової проблеми, спрямованої на з'ясування особливостей порушень антиоксидантно-прооксидантного балансу організму, його впливу на інтенсивність запального процесу, функціональний стан гуморальної та клітинної ланок неспецифічної резистентності та імунологічної реактивності у різні періоди виразкового-некротичного гінгівіту. Експериментально обґрунтовано можливість їх корекції за допомогою нового розробленого комплексу препаратів (мазей Тіотриазоліну, Цинку оксиду та 0,05% розчину Хлоргексидину біглюконату).

1. Був розроблений, експериментально та клінічно апробований комплекс препаратів, що включав мазі Тіотриазоліну, Цинку оксиду та розчину Хлоргексидину біглюконату. Запропонований комплекс проявляє антиоксидантні, антибактеріальні, некролітичні та протизапальні властивості.

2. В початковій фазі розвитку виразково-некротичного гінгівіту в організмі виникає дисбаланс із зсувом в прооксидантному напрямку, обумовлений зростанням продуктів ПОЛ на 3-тю добу в 1,53 рази та пригніченням активності ферментативної ланки АОС, яке триває до 5-ї доби, а нормалізація анти-прооксидантного співвідношення спостерігається лише на 10-ту добу. Місцеве застосування розробленого комплексу препаратів зменшує рівень ПОЛ та навантаження на захисні системи, дозволяє уникнути їх перевантаження, внаслідок чого фізіологічний баланс цих систем спостерігається вже на 7-му добу перебігу захворювання. У відповідь на пошкодження слизової оболонки ротової порожнини розвивається запальна реакція, ознаки якої спостерігаються впродовж 5-ти діб. Кореляційний аналіз вказує, що процеси ПОЛ мають функціональний або дуже сильний вплив на утворення та зміни такого маркера запалення, як МСМ, у той же час, на динаміку концентрації інтерлейкінів, зокрема ІЛ-1 та ІЛ-2, інтенсивність ліпопероксидації має значно менший вплив та визначається та рівні сильного

або значного. Їх нормалізація визначається тільки на 10-ту добу. Регулярне нанесення на ділянку виразки запропонованого комплексу препаратів дозволяє зменшити інтенсивність запального процесу у початковій фазі та добитися нормалізації вказаних маркерів запалення вже на 7-му добу. Розвиток гострого запального процесу у відповідь на пошкодження слизової оболонки ротової порожнини викликає напруження функціонального потенціалу гуморальної та клітинної ланки неспецифічної резистентності організму зі зростанням бактерицидної активності сироватки крові у 1,72 рази та фагоцитарної активності лейкоцитів у 1,37 рази. У той же час локальне лікування розробленим комплексом препаратів зменшує навантаження систем неспецифічного захисту організму, початкове зростання їх активності є достовірно меншим у порівнянні з нелікованими тваринами.

3. Некротичні процеси при виразковому гінгівіті зумовлюють поступлення значної кількості антигенів аутологічного походження, що у відповідь стимулює активацію імунної системи організму та проявляється на 3-5 доби збільшенням концентрації загальних ЦІК у 1,51 рази, IgG – у 1,5 та IgM – у 2,51 рази. Антимікробні та протекторні властивості розробленого комплексу препаратів зменшують явища деструкції, знижуючи тим самим антигенне навантаження ланок імунологічної реактивності організму. Внаслідок цього її напруження у початкових періодах є меншим, а нормалізація достовірно швидшою. Розроблений комплекс препаратів сприяє меншій інтенсивності гострої фази запалення при виразково-некротичному гінгівіті та прискорює процеси некролізу, внаслідок чого активні анаболічні процеси розпочинаються в середньому на 2,5 доби швидше за нелікованих тварин. Використання досліджуваного комплексу у період епітелізації сповільнює швидкість регенерації.

4. 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, у основній групі відбулася повна епітелізація виразкових поверхонь, були відсутні кровоточивість, набряк та гіперемія тканин пародонта. У контрольній же групі виразки не повністю загоїлися, неепітелізованою залишалася центральна частина виразкової поверхні, все ще спостерігалася незначна кровоточивість, гіперемія та набряк ясен. Індексна оцінка стану тканин пародонта вказує на покращення усіх показників після проведеного лікування у обох групах, однак у основній групі вони є кращими. Значення індексу РМА після проведеного лікування у основній групі у 1,38 разів кращі за контрольну групу. Показники пародонтального індексу Рассела після лікування у основній групі трохи менші 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,  $p < 0,05$ . Запропонований нами комплекс препаратів для лікування захворювань тканин пародонта у пацієнтів з патологією сечовивідної системи був ефективнішим за традиційне лікування.



## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При діагностиці захворювань тканин пародонта слід враховувати наявність загальносоматичних захворювань, а саме патології сечовивідної системи.
2. При лікуванні захворювань тканин пародонта у пацієнтів з патологією сечовивідної системи доцільно використовувати комплекс препаратів, що включає алікації мазей Тіатриазоліну та Цинку оксиду після проведення під місцевим знеболенням професійної гігієни порожнини рота з наступним полосканням 0,05% розчином Хлоргексидину біглюконату двічі на день протягом 5 днів. Запропонований комплекс проявляє антиоксидантні, антибактеріальні, некролітичні та протизапальні властивості.
3. Запропонований комплекс препаратів може бути застосований для лікування захворюванням тканин пародонта як у пацієнтів із патологією сечовивідної системи, так і у хворих з іншими соматичними патологіями.
4. Стоматологічні заходи необхідно призначити узгоджено із заходами, що здійснює лікар-інтерніст.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Савельєва НМ, Соколова П, Герман СІ, Томіліна ТВ. Деякі аспекти етіології захворювань пародонта (огляд літератури). Український стоматологічний альманах. 2018;2:54-9. doi: [10.31718/2409-0255.2.2018.13](https://doi.org/10.31718/2409-0255.2.2018.13)
2. Бауман СС, Шешукова ОВ. Вплив запальних захворювань шлунково-кишкового тракту на стан пародонту у дітей. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української стоматологічної академії. 2019;19(4):118-22. doi: [10.31718/2077-1096.19.4.118](https://doi.org/10.31718/2077-1096.19.4.118)
3. Ковач ІВ, Алексеєнко НВ, Зелінський АЛ. Основні фактори ризику виникнення запальних захворювань пародонту у осіб молодого віку. Вісник стоматології. 2019;32(2):65-8. doi: [10.35220/2078-8916-2019-32-2-65-68](https://doi.org/10.35220/2078-8916-2019-32-2-65-68)
4. Черемісіна ВФ. Патогенетичні особливості резорбції та ремоделювання сполучної тканини при запальних захворюваннях пародонта (експериментальне дослідження) [дисертація]. Харків; 2020. 291 с.
5. Бойчук-Товста ОГ, Бойчук ОГ. Особливості етіології, патогенезу, лікування та профілактики захворювань пародонта у вагітних жінок на тлі залізодефіцитної анемії (огляд літератури) Запорозький медичинський журнал. 2019;21(1):144-9. doi: [10.14739/2310-1210.2019.1.155870](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.1.155870)
6. Беліков ОБ, Белікова НІ, Ватаманюк НВ. Виявлення маркерів переходу генералізованого катарального гінгівіту в хронічний генералізований пародонтит на доклініко-рентгенологічній стадії розвитку захворювання. American Scientific Journal. 2019;31:26-8.
7. Elburki MS. The etiology and pathogenesis of periodontal disease. BAOJ Dentistry. 2018;4(2):1-8.
8. Graves DT, Ding Z, Yang Y. The impact of diabetes on periodontal diseases. Periodontol 2000. 2020;82(1):214-24. doi: [10.1111/prd.12318](https://doi.org/10.1111/prd.12318)
9. Dankevych-Kharchyshyn IS, Vynogradova OM, Malko NV, Gnid RM, Skalat AP, Minko LY, et al. Periodontal diseases and atherosclerosis (literature review). Wiad Lek. 2019;72(3):462-5. doi: [10.36740/WLek201903127](https://doi.org/10.36740/WLek201903127)

10. Mihaela M, Lonel DC, Dimofte AR. Assessment of local risk factors in the etiology and evolution of periodontal diseases. *Rom J Oral Rehabil.* 2019;11(3):115-21.

11. Yussif N, editor. *Periodontal Disease: Diagnostic and Adjunctive Non-surgical Considerations*. BoD; 2020. Chapter 1, Muñoz-Carrillo JL, Hernandez-Reyes VE, Garcia-Huerta OE, Chavez-Ruvalcaba F, Chaver-Ruvalcaba MI, Chaver-Ruvalcaba KM, et al. *Pathogenesis of Periodontal*; p. 3-16. doi: [10.5772/intechopen.86548](https://doi.org/10.5772/intechopen.86548)

12. Herrera D, Molina A, Buhlin K, Klinge B. Periodontal diseases and association with atherosclerotic disease. *Periodontol 2000.* 2020;83(1):66-89. doi: [10.1111/prd.12302](https://doi.org/10.1111/prd.12302)

13. Van Dyke TE, Sima C. Understanding resolution of inflammation in periodontal diseases: Is chronic inflammatory periodontitis a failure to resolve? *Periodontol 2000.* 2020;82(1):205-13. doi: [10.1111/prd.12317](https://doi.org/10.1111/prd.12317)

14. Steigmann L, Maekawa S, Sima C, Travan S, Wang CW, Giannobile WV. Biosensor and Lab-on-a-chip Biomarker-identifying Technologies for Oral and Periodontal Diseases. *Front Pharmacol [Internet].* 2020[cited 2021 Aug 19];11:588480. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.588480/full> doi: [10.3389/fphar.2020.588480](https://doi.org/10.3389/fphar.2020.588480)

15. Grigoriev V. Some elements of the etiology and pathogenesis of periodontal disease and caries [Internet]. In: *Project: Causes and mechanism of development of periodontitis and caries. The relationship between periodontal diseases, depression and orofacial pain*; 2019[cited 2021 Jul 23]. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/329718836\\_Some\\_elements\\_of\\_the\\_etiology\\_and\\_pathogenesis\\_of\\_periodontal\\_disease\\_and\\_caries](https://www.researchgate.net/publication/329718836_Some_elements_of_the_etiology_and_pathogenesis_of_periodontal_disease_and_caries) doi: [10.13140/RG.2.2.31166.95041](https://doi.org/10.13140/RG.2.2.31166.95041)

16. Lim G, Janu U, Chiou LL, Gandhi KK, Palomo L, John V. Periodontal Health and Systemic Conditions. *Dnt J [Internet].* 2020[cited 2021 May

14];8(4):130. Available from: <https://www.mdpi.com/2304-6767/8/4/130> doi: [10.3390/dj8040130](https://doi.org/10.3390/dj8040130)

17. Genco RJ, Sanz M. Clinical and public health implications of periodontal and systemic diseases: An overview. *Periodontol 2000*. 2020;83(1):7-13. doi: [10.1111/prd.12344](https://doi.org/10.1111/prd.12344)

18. Qasim SSB, Al-Otaibi D, Al-Jasser R, Gul SS, Zafar MS. An Evidence-Based Update on the Molecular Mechanisms Underlying Periodontal Diseases. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020[cited 2021 Jun 28];21(11):3829. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7312805/pdf/ijms-21-03829.pdf> doi: [10.3390/ijms21113829](https://doi.org/10.3390/ijms21113829)

19. Granath L, McHugh WD, editors. *Systematized Prevention of Oral Disease: Theory and Practice*. CRC Press; 2019. Chapter 6, McHugh WD, Matsson L, Socransky SS. Periodontal diseases; p. 75-94.

20. Худякова МБ, Соколова ІІ, Бірюкова ММ. Місцева та загальна фармакотерапія запальних захворювань пародонту. Харків; 2018. 85 с.

21. Ковач ІВ, Гутарова НВ. Результати клінічного обстеження пацієнтів із запальними захворюваннями тканин пародонту на тлі ортодонтичного лікування. *Вісник стоматології*. 2020;35(1):41-5.

22. Ключка ЄО. Особливості перебігу, прогнозу та профілактики запальних захворювань пародонта у дівчат-підлітків з порушенням менструальної функції [дисертація]. Харків; 2019. 225 с.

23. Bauman SS, Sheshukova OV. An influence of inflammatory diseases of gastrointestinal tract on parodontium in children. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2019;19(4):118-22. doi: [10.31718/2077-1096.19.4.118](https://doi.org/10.31718/2077-1096.19.4.118)

24. Rafiei M, Kiani F, Sayehmiri K, Sayehmiri F, Tavirani M, Dousti M, et al. Prevalence of Anaerobic Bacteria (*P.gingivalis*) as Major Microbial Agent in the Incidence Periodontal Diseases by Meta-analysis. *J Dent (Shiraz)*. 2018;19(3):232-42.

25. Buduneli N. Biomarkers in Periodontal Health and Disease. Springer Nature; 2020, p. 9-19.

26. Абдуллаева АИ, Божедомов АЮ, Пустовая ЕП, Слонова ВМ, Карнаева АС, Кожевникова ЛА. Применение гирудотерапии в комплексном лечении заболеваний пародонта. Российский стоматологический журнал. 2020;24(4):273-7. doi: [10.17816/1728-2802-2020-24-4-273-277](https://doi.org/10.17816/1728-2802-2020-24-4-273-277)

27. Ozmeric N, Bissada N, da Silva APB. The Association between Inflammatory Bowel Disease and Periodontal Conditions: Is There a Common Bacterial Etiology? J Int Acad Periodontol. 2018;20(2):40-51.

28. Meena K, Vijay S, Kapoor A, Soangra R, Singh K, Ali R. Model of periodontal pathogenesis: a comprehensive review. Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research, 2018;6(12):54-6.

29. Al Ostwani AEO, editors. Gingival Disease. A Professional Approach for Treatment and Prevention. IntechOpen [Internet]; 2019[cited 2021 May 28]. Chapter 8, Talmaç, Ahmet Cemil, and Metin Çalişir. Antioxidants and Periodontal Diseases; Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/66172> doi: [10.5772/intechopen.81815](https://doi.org/10.5772/intechopen.81815)

30. Bhatia A, Bains SK, Mehta R. A New Classification Scheme for Periodontal diseases and Conditions: A Review. Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research. 2018;6(11):95-8.

31. Balaram SB, Sushma RG, Arvind BRS. Periodontal Epidemiology. Eur Dental Res Biomater J. 2020;1(1):20-6. doi: [10.1055/s-0040-1701183](https://doi.org/10.1055/s-0040-1701183)

32. Пясецька ЛВ. Особливості перебігу та лікування захворювань тканин пародонта в осіб із різним психофізіологічним станом. [дисертація]. Тернопіль; 2018. 207 с.

33. Борисенко АВ. Нова класифікація захворювань пародонта і періімплантних станів (2017). Сучасна стоматологія. 2019;3:24-7. doi: [10.33295/1992-576X-2019-3-24](https://doi.org/10.33295/1992-576X-2019-3-24)

34. Лісецька ІС, Рожко ММ, Куцик РВ. Влив комплексного лікування на мікробіоценоз тканин пародонта у підлітків з генералізованим

катаральним гінгівітом та хронічним гастродуоденітом. Современная педиатрия. 2018;6:27-33. doi: [10.15574/SP.2018.94.27](https://doi.org/10.15574/SP.2018.94.27)

35. Ковач ІВ, Алексеєнко НВ, Зелінський АЛ. Основні фактори ризику виникнення запальних захворювань пародонту у осіб молодого віку. Вісник стоматології. 2019;32(2):65-8. doi: [10.35220/2078-8916-2019-32-2-65-68](https://doi.org/10.35220/2078-8916-2019-32-2-65-68)

36. Лісецька ІС. Результати дослідження властивостей ротової рідини в підлітків із катаральним гінгівітом та хронічним гастродуоденітом. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2020;3:70-5. doi: <https://doi.org/10.15574/PP.2020.83.70>

37. Веруга ОІ, Черняк ЄО. Гігієна порожнини рота, спрямована на профілактику утворень зубних відкладень. Virtus. 2018;26:48-50.

38. Черемісіна ВФ, Жемела ОД, Гученко ГП. Стан вільнорадикальних процесів та системи антиоксидантного захисту сполучної тканини пародонта у кролів при гідрокортизоновому пародонтиті. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2018;18(3):190-3.

39. Самойленко АВ, Полякова АЄ. Вплив вільно-радикального окислення та антиоксидантного захисту на розвиток запальних процесів в тканинах пародонту. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Актуальні проблеми стоматології, щелепно-лицевої хірургії, пластичної та реконструктивної хірургії голови та шиї; 2019 Лис 14-15; Полтава. Полтава; 2019, с. 79-82.

40. Островська ГЮ, Розколупа НВ, Петрова ТА, Колот ЕГ, Капустянська АА. Вільнорадикальне окиснення ліпідів як провідний механізм розвитку пародонтиту. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020;20(1):40-2. doi: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.20.1.40>

41. Щербя ВВ, Криницька ІЯ, Черкашин СІ, Мачоган ВР, Стойкевич ГВ, Корда ММ. Стан пероксидного окиснення ліпідів у щурів з

пародонтитом на фоні гіпер-та гіпотиреозу. Світ медицини та біології. 2018;14(2):185-9. doi: [10.26724/2079-8334-2018-2-64-185-189](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2018-2-64-185-189)

42. Єлінська АМ, Костенко ВО. Вплив інгібітора транскрипційного чинника AP-1 на вільнорадикальне окиснення та антиоксидантний захист у тканинах пародонта щурів за умов системного введення ліпополісахариду *Salmonella Typhi*. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2018;18(3):175-9.

43. Баліцька ОЮ, Бондаренко ЮІ, Габор ГГ. Активність процесів пероксидації ліпідів у хворих на хронічний генералізований пародонтит і цукровий діабет 2 типу. Вісник наукових досліджень. 2018;3:98-101. doi: [10.11603/2415-8798.2018.3.9402](https://doi.org/10.11603/2415-8798.2018.3.9402)

44. Скрипнікова ТП, Розколупа НВ, Островська ГЮ, Литовченко ПЮ, Розколупа ОО. Застосування тіотриазоліну в комплексному лікуванні хворих на пародонтит. В: Ждан ВМ, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Сучасні аспекти вільнорадикальної патології в експериментальній та клінічній медицині; 2020 Тра 7-8; Полтава. Полтава; 2020, с. 23-4.

45. Borys J, Maciejczyk M, Antonowicz B, Sidun J, Świdarska M, Zalewska A. Free Radical Production, Inflammation and Apoptosis in Patients Treated With Titanium Mandibular Fixations-An Observational Study. *Front Immunol* [Internet]. 2019[cited 2021 Aug 15];10:2662. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.02662/full> doi: [10.3389/fimmu.2019.02662](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02662)

46. Cherian DA, Peter T, Narayanan A, Madhavan SS, Achammada S, Vynat GP. Malondialdehyde as a Marker of Oxidative Stress in Periodontitis Patients. *J Pharm Bioallied Sci*. 2019;11(Suppl 2):S297-S300. doi: [10.4103/JPBS.JPBS\\_17\\_19](https://doi.org/10.4103/JPBS.JPBS_17_19)

47. Demkovych A. Effects of flavonol quercetin on activity of lipid peroxide oxidation in experimental bacterial-immune periodontitis. *Interv Med Appl Sci*. 2019;11(1):55-9. doi: [10.1556/1646.10.2018.48](https://doi.org/10.1556/1646.10.2018.48)

48. Habibova NN. Characteristic features of free-radical processes and antioxidant protection in the oral cavity during chronic recurrent aphthous stomatitis. *European Science Review*. 2018;9-10-2:191-3.

49. Vincent RR, Appukuttan D, Victor DJ, Balasundaram A. Oxidative stress in chronic periodontitis patients with type II diabetes mellitus. *Eur J Dent*. 2018;12(2):225-31. doi: [10.4103/ejd.ejd\\_244\\_17](https://doi.org/10.4103/ejd.ejd_244_17)

50. da Silva JC, Muniz FWMG, Oballe HJR, Andrades M, Rösing CK, Cavagni J. The effect of periodontal therapy on oxidative stress biomarkers: A systematic review. *J Clin Periodontol*. 2018;45(10):1222-37. doi: [10.1111/jcpe.12993](https://doi.org/10.1111/jcpe.12993)

51. Островська ГЮ, Розколупа НВ, Петрова ТА, Колот ЕГ, Капустянська АА. Вільнорадикальне окиснення ліпідів як провідний механізм розвитку пародонтиту. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2020;20(1):40-2. doi: [10.31718/2077-1096.20.1.40](https://doi.org/10.31718/2077-1096.20.1.40)

52. Guo Q, Li F, Duan Y, Wen C, Wang W, Zhang L, et al. Oxidative stress, nutritional antioxidants and beyond. *Sci China Life Sci*. 2020;63(6):866-74. doi: [10.1007/s11427-019-9591-5](https://doi.org/10.1007/s11427-019-9591-5)

53. Yelins'ka AM, Liashenko LI, Kostenko VO. Quercetin potentiates antiradical properties of epigallocatechin-3-gallate in periodontium of rats under systemic and local administration of lipopolisaccharide of salmonella typhi. *Wiad Lek*. 2019;72(8):1499-503. doi: [10.36740/WLek201908116](https://doi.org/10.36740/WLek201908116)

54. Hutor NS, Pidruchna SR, Melnyk NA, Avdeev OV, Boykiv AB, Kovtun NYa, et al. The Role of Prooxidant-Antioxidant System in the Development of Alveolitis after Teeth Extraction. *Journal of International Dental and Medical Research*. 2020;13(2):561-65.

55. Demkovych A, Bondarenko Y, Hasiuk P. Effects of quercetin on antioxidant potential in the experimental periodontitis development. *Int Med Appl Sci*. 2019;11(1):60-4. doi: [10.1556/1646.11.2019.06](https://doi.org/10.1556/1646.11.2019.06)



56. Kovalyshyn KV, Rozhko MM. Results dynamics research activity of antioxidant enzymes and levels of oral fluid malonovoho dialdehydu in patients with generalized periodontitis and rheumatoid arthritis who live in ecologically unfavorable area under the influence of complex treatment. *Art of Medicine*. 2020;3:85-91. doi: <https://doi.org/10.21802/artm.2020.3.15.85>

57. Новицька ІК, Горбатовська НВ, Третякова ОВ, Ніколаєва ГВ. Вплив гелю для ротової порожнини «фіалка» на біохімічні показники крові та тканин пародонту в умовах експериментального пародонтиту. *Вісник стоматології*. 2020;38(4):17-22.

58. Лук'янчук ВД, Гордійчук ДО. Дослідження антирадикальної активності ацетилцистеїну за умов експериментального генералізованого пародонтиту. In: *Materials VII International Scientific and Practical Conference Actual trends of modern scientific research*; 2021 Feb 14-16; Munich, Germany. Munich; 2021, p. 83-5.

59. Щерба ВВ, Корда ММ. Функціональний стан системи антиоксидного захисту у щурів з пародонтитом на фоні гіпер- та гіпотиреозу. *Буковинський медичний вісник*. 2018;22(2):129-37. doi: [10.24061/2413-0737.XXII.2.86.2018.45](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXII.2.86.2018.45)

60. Савельєва НМ. Роль мікрофлори в ініціації захворювань пародонта. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2018;3(7):234-7. doi: [10.26693/jmbs03.07.234](https://doi.org/10.26693/jmbs03.07.234)

61. Мазур ІІ, Супрунович ІМ, Слободяник МВ, Ананьєва АВ. Комбінована антибактеріальна терапія в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту. *Дентаклуб*. 2020;5:33-8.

62. Shirasugi M, Nakagawa M, Nishioka K, Yamamoto T, Nakaya T, Kanamura N. Relationship between periodontal disease and butyric acid produced by periodontopathic bacteria. *Inflamm Regen* [Internet]. 2018[cited 2021 Jul 13];38:23. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6296098/pdf/41232\\_2018\\_Article\\_81.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6296098/pdf/41232_2018_Article_81.pdf) doi: [10.1186/s41232-018-0081-x](https://doi.org/10.1186/s41232-018-0081-x)

63. Liu X, He X, Jin D, Wu S, Wang H, Yin M, et al. A biodegradable multifunctional nanofibrous membrane for periodontal tissue regeneration. *Acta Biomater.* 2020;108:207-22. doi: [10.1016/j.actbio.2020.03.044](https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.03.044)

64. Rusyanti Y, Widyaputra S, Maskoen AM. Periodontal tissue destruction in aggressive periodontitis: Determination of gene or environmental factors. *Saudi Dent J.* 2019;31(2):290-9. doi: [10.1016/j.sdentj.2018.12.003](https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2018.12.003)

65. Silva PHF, Oliveira LFF, Cardoso RS, Ricoldi MST, Figueiredo LC, Salvador SL, et al. The impact of predatory bacteria on experimental periodontitis. *J Periodontol.* 2019;90(9):1053-63. doi: [10.1002/JPER.18-0485](https://doi.org/10.1002/JPER.18-0485)

66. Колесник ЮМ, Камишний ОМ, Гавриленко МА. Зміни експресії мРНК TLR 2 і 4 типу, ядерного фактора κВ і прозапальних цитокінів ІЛ-1β і ІЛ-17А епітелієм ротової порожнини у дітей з особливими потребами. *Патологія.* 2018;15(1):4-9. doi: [10.14739/2310-1237](https://doi.org/10.14739/2310-1237)

67. Хайтович МВ. Протизапальна системна фармакотерапія пародонтиту (огляд літератури). *Oral and General Health.* 2021;2(1):17-24. doi: [10.22141/ogh.2.1.2021.227061](https://doi.org/10.22141/ogh.2.1.2021.227061)

68. Радчук ВБ, Гасюк НВ, Клітинська ОВ, Бородач ВО, Майструк ПО. Аналіз рівня прозапальних цитокінів в ротовій та ясенній рідині залежно від виду одонтопрепарування під металокерамічні конструкції. *Україна. Здоров'я нації.* 2018;4:98-103.

69. Kim JW, Jung BH, Lee JH, Yoo KY, Lee H, Kang MS, et al. Effect of *Weissella cibaria* on the reduction of periodontal tissue destruction in mice. *J Periodontol.* 2020;91(10):1367-74. doi: [10.1002/JPER.19-0288](https://doi.org/10.1002/JPER.19-0288)

70. Cardoso EM, Reis C, Manzanares-Céspedes MC. Chronic periodontitis, inflammatory cytokines, and interrelationship with other chronic diseases. *Postgrad Med.* 2018;130(1):98-104. doi: [10.1080/00325481.2018.1396876](https://doi.org/10.1080/00325481.2018.1396876)

71. Ramenzoni LL, Russo G, Moccia MD, Attin T, Schmidlin PR. Periodontal bacterial supernatants modify differentiation, migration and inflammatory cytokine expression in human periodontal ligament stem cells. *PLoS One* [Internet]. 2019[2021 Jul 3];14(7):e0219181. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6609032/pdf/pone.0219181.pdf>  
doi: [10.1371/journal.pone.0219181](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219181)

72. Alimov A, Rakhimov R, Alimov U, Alimov A. Treatment of periodontal diseases using infrared resonance therapy in patients with cardiocerebral pathology. *European Journal of Molecular Medicine*. 2021;1(2):7-8.

73. Avdeev OV, Vydoinyk OYa, Hevkalyuk NO, Posolenik LYa, Hrad AO. Condition of periodontal tissues in children with bronchial asthma. *Світ медицини та біології*. 2019;3:7-9. doi: [10.26724/2079-8334-2019-3-69-7-9](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2019-3-69-7-9)

74. Shevchuk M, Pupin M, Bedenyuk O. Determination of a-amylase, glucose and cortisol levels in patients with inflammatory diseases of periodontal tissue on the background of general somatic diseases. *International Journal of Medical Dentistry*. 2021;25(2):123-7.

75. Vozna IV, Pavlov SV, Voznyi OV. The influence of oral antimicrobial peptide content on the quantitative microflora composition in periodontal pockets among residents of a large industrial region. *Запорожский медицинский журнал*. 2021;23(3):388-94. doi: [10.14739/2310-1210.2021.3.229655](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.3.229655)

76. Kovalyshyn K, Rozhko M, Kryvenkyu T, Dmytryshyn T. The State of Periodontal Tissues in Patients with Rheumatoid Arthritis Who Live in Environmentally Unfavourable Areas. *Galician medical journal [Internet]*. 2019[cited 2021 May 19];26(4):E201949. Available from: <https://ifnmujournal.com/gmj/article/view/1031/951> doi: [10.21802/gmj.2019.4.9](https://doi.org/10.21802/gmj.2019.4.9)

77. Джураева ШФ, Иконникова АВ. Соматический и стоматологический статус больных с онкопатологией челюстно-лицевой области *Эндодонтия Today*. 2019;17(1):16-20. doi:[10.33925/1683-2981-2019-17-1-16-20](https://doi.org/10.33925/1683-2981-2019-17-1-16-20)

78. Makhammadaminovich IS, Tolepbaevna UA, Khalmuratovna AR. Influence of Somatic Pathology and Drugs Used in Its Treatment on the Mucosa of the Oral Cavity. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*. 2021;25(4):1261-9.

79. Gafurov G, Rizaev JA. The impact of the new management form of periodontal disease treatment on quality of life of patients with generalized periodontitis. *European science review*. 2018;5-6:146-9.

80. Ковач ІВ, Хотімська ЮВ, Алексеєнко НВ, Хотімський БЛ. Загальна характеристика уражень слизової оболонки порожнини рота та тканин пародонту в дітей, що хворіють на гострий лімфобластний лейкоз. In: *Materials I International Scientific and Practical Conference Scientific and practical conf. Problems of modern science and practice*; 2021 Sep 21-24; Boston, USA. Boston, p. 202-7.

81. Лебединець НВ, Скрипник ГС. Захворювання ротової порожнини у дітей та їх вплив на стан органів шлунково-кишкового тракту. В: *Матеріали VIII Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар участю Біологічні дослідження – 2017* 2017 Бер 14-16; Житомир. Житомир: Рута; 2017, с. 299-301.

82. Годована ОІ, Бежук ЮА. Перебіг тонзиллярної інфекції та захворювань пародонту в світлі окремих аспектів етіології та патогенезу (огляд літератури). *Вісник проблем біології і медицини*. 2019;2(2):24-9. doi: [10.29254/2077-4214-2019-2-2-151-24-29](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2019-2-2-151-24-29)

83. Лісецька ІС, Рожко ММ. Взаємозв'язок захворювань тканин пародонту та патології шлунково-кишкового тракту. *Art of Medicine*. 2017;2:83-7.

84. Jain BS, Jain K, Patthi V. Hemodialysis and Oral Health. *IntechOpen [Internet]*. 2019[cited 2021 Apr 1]. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/68282> doi: [10.5772/intechopen.87085](https://doi.org/10.5772/intechopen.87085)

85. Lipsa N, Manoj K. Decoding the Link between Chronic Kidney Disease and Periodontitis. *Indian Journal of Public Health Research & Development*. 2019;10(11):1080-3.

86. Аббасова ДБ, Кодирова МТ. Особенности клинического течения и лечение стоматологических заболеваний при хронической болезни почек. *Вестник науки и образования*. 2021;13:29-35.

87. Ризаев ЖА, Гадаев ГА, Абдувакилов ЖУ. Некоторые аспекты патогенеза патологии пародонта при хронической болезни почек. *O`zbekiston Tibbiyot Jurnalı*. 2017;2:70-3.

88. Дурягина ЛХ, Колесник ВМ, Дегтярева ЛА, Седых ВП, Андрианова ИИ, Прийма НВ, и др. Некоторые аспекты течения заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта при сочетании с соматической патологией: обзор литературы. *Крымский терапевтический журнал*. 2020;1:43-8.

89. Emelyanova NYu. Immunomorphological aspects of changes of periodontium in patients with cardiopulmonary pathology. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2018;17(3):33-7. doi: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XVII.3.65.2018.7>

90. Altamimi AG, AlBakr SA, Alanazi TA, Alshahrani FA, Chalisserry EP, Anil S. Prevalence of Periodontitis in Patients Undergoing Hemodialysis: a Case Control Study. *Mater Sociomed*. 2018;30(1):58-61. doi: [10.5455/msm.2018.30.58-61](https://doi.org/10.5455/msm.2018.30.58-61)

91. Khabilov NL, Nusratov UG. Features dental care for patients with type 2 type depending on disturbance of Kidney function. *Asian Journal of Multidimensional Research*. 2019;8(10):18-24. doi: [10.5958/2278-4853.2019.00288.X](https://doi.org/10.5958/2278-4853.2019.00288.X)

92. Hickey NA, Shalamanova L, Whitehead KA, Dempsey-Hibbert N, van der Gast C, Taylor RL. Exploring the putative interactions between chronic kidney disease and chronic periodontitis. *Crit Rev Microbiol*. 2020;46(1):61-77. doi: [10.1080/1040841x.2020.1724872](https://doi.org/10.1080/1040841x.2020.1724872)

93. Doscas AR, Nicolau A, Sulea D, Ciofu ML, Boisteanu O. Dental and periodontal health in end stage renal disease patients. *Romanian Journal of Oral Rehabilitation*. 2018;10(2):99-104.

94. Polkowska I, Sobczynska-Rak A, Szponder T, Zylinska B, Orzedala-Koszel U, Capik I, et al. The Impact of Periodontal Disease on the Heart and Kidneys in Dogs. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg*. 2018;24(5):633-8. doi: [10.9775/kvfd.2018.19415](https://doi.org/10.9775/kvfd.2018.19415)

95. Dzeh OYu, Denisyuk TA. Chronic gingivitis in adolescents and methods for pharmacological correction of metabolic disorders. В: Хисматуллин ДР, редактор. Материалы межд. науч. форума Наука и инновации - современные концепции; 2020 Мар 27; Москва. Москва; 2020, с. 123-7.

96. Romanova I, Zolotukhina O, Shnaider S, Kravchenko L, Noneva N. A new local therapy of periodontitis in the course of stomach pathology and tobacco smoke intoxication. *Eur J Clin Exp Med.* 2019;4:301-7. doi: [10.15584/ejcem.2019.4.3](https://doi.org/10.15584/ejcem.2019.4.3)

97. Demkovych AYe, Bondarenko YuI, Machogan VR. Pathomorphological changes of the periodontal complex in experimental bacterial-immune periodontitis and their correction by Flavonol. *Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень.* 2018;6(2):260-7. [10.21272/jcemr.2018.6\(2\):260-267](https://doi.org/10.21272/jcemr.2018.6(2):260-267)

98. Lengert EV, Savkina AA, Ermakov AV, Saveleva MS, Lagutina DD, Stepanova TV, et al. Influence of the new formulation based on silver alginate microcapsules loaded with tannic acid on the microcirculation of the experimental periodontitis in rats. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* [Internet]. 2021[cited 2021 Jul 29];126:112144. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0928493121002836?via%3Dihub> doi: [10.1016/j.msec.2021.112144](https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.112144)

99. Kopchak OV, Marchenko NS, Yanishevskaya Ya V. Modeling of chronic generalized periodontitis in laboratory animals (literature review). *Медичні перспективи.* 2020;25(3):22-9. doi: [10.26641/2307-0404.2020.3.214646](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.3.214646)

100. Lisetska IS, Rozhko MM, Kutsyk RV. Dynamics of periodontal tissues microbiocenosis under the complex treatment of catarrhal gingivitis and chronic gastroduodenitis in the adolescents. *International journal of medicine and medical research.* 2018;4(2):59-66. doi: [10.11603/ijmmr.2413-6077.2018.2.9650](https://doi.org/10.11603/ijmmr.2413-6077.2018.2.9650)

101. Zolotukhina OL, Romanova IG, Gerasimova IV, Kravchenko LS, Tkachenko IM. Efficiency of local therapy with the use of a new preparation for

oral care at periodontitis in the course of hyperpeptic gastritis after tobacco smoke intoxication. *Wiad Lek.* 2018;71(9):1695-700.

102. Ausenda F, Rasperini G, Acunzo R, Gorbunkova A, Pagni G. New Perspectives in the Use of Biomaterials for Periodontal Regeneration. *Materials (Basel)* [Internet]. 2019[cited 2021 Jul 18];12(13):2197. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6651816/pdf/materials-12-02197.pdf> doi: [10.3390/ma12132197](https://doi.org/10.3390/ma12132197)

103. Костенко Є, Костенко С, Стецик М, Стецик А. Основні принципи антибактеріальної терапії в протоколі комплексного лікування запальних захворювань тканин пародонта. *Збірник наукових праць ЛОГОС.* 2021;6:69-72. doi: [10.36074/logos-05.02.2021.v6.21](https://doi.org/10.36074/logos-05.02.2021.v6.21)

104. Фік ВБ. Структурні зміни тканин пародонта та особливості мікробіоценозу ротової порожнини при дії опіюїда і їх корекція (експериментальне дослідження) [дисертація]. Львів; 2021. 393 с.

105. Каськова ЛФ, Ващенко ІЮ. Стан тканин пародонту та слизової оболонки на тлі гострого лімфобластного лейкозу. Полтава: Укрпромторгсервіс; 2017. 85 с.

106. Самойленко АВ, Возний ОВ, Самойленко П. Возна ІВ, Орищенко ВЮ, Горб-Гаврильченко ІВ, та ін. Алгоритми лікування запальних захворювань пародонту. Дніпро; 2019.127 с.

107. Хлисту́н НЛ. Патогенетичне обґрунтування поєднаного застосування гіалуронової кислоти та кверцетину в комплексному лікуванні хронічного катарального гінгівіту (експериментально-клінічне дослідження) [дисертація]. Харків; 2015. 156 с.

108. Vishnevskaya AA, Schnayder SA, Reyzvikh OE, Babenya AA, Khrystova MT. Morphological assessment of the regeneration of the periodontal ligamentum in the treatment of generalized periodontitis with plasmogel from platelet autoplasm. *Світ медицини та біології.* 2020;4:174-9. doi: [10.26724/2079-8334-2020-4-74-174-179](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2020-4-74-174-179)

109. Ievtushenko M, Koshova O, Kryzhna S. Histological study of the effect of bacterial lysates on the state of periodontal tissue in experimental periodontitis in rats. *ScienceRise: Medical Science*. 2021;5:41-7. doi: [10.15587/2519-4798.2021.241983](https://doi.org/10.15587/2519-4798.2021.241983)

110. Hung Yi-J, Lin I-P, Wang S-H, Lai EH-H. A stepwise approach to the correction of excessive gingival display: An integrative review of the literature. *Australasian Orthodontic Journal*. 2020;36(2):184-94.

111. Yarov Yu. Intensity and duration of phases of wound healing after surgical intervention in cases of spontaneous periodontitis accompanied by various reactivity of the body. *ScienceRise: Medical Science*. 2021;2:38-42. doi: [10.15587/2519-4798.2021.228287](https://doi.org/10.15587/2519-4798.2021.228287)

112. Soi S, Bains VK, Jhingran R, Madan R, Srivastava R. Gingiva Tissue is the Issue: An Overview. *Asian Journal of Oral Health & Allied Sciences*. 2018;8(1):15-24.

113. Galenko-Yaroshevsky PA, Popkov VL, Bedrosova KA, Faustov LA, Sukoyan GV, Zadorozhny AV, et al. Benzofurocaine: effects on experimental periodontitis, anti-diabetic activity and molecular mechanisms of action. *Research Results in Pharmacology*. 2019;5(1):15-30. doi: [10.3897/rrpharmacology.5.33100](https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.5.33100)

114. Castro MML, Duarte NN, Nascimento PC, Magno MB, Fagundes NCF, Flores-Mir C, et al. Antioxidants as Adjuvants in Periodontitis Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2019[cited 2021 Jul 12];2019:9187978. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6679881/pdf/OMCL2019-9187978.pdf> doi: [10.1155/2019/9187978](https://doi.org/10.1155/2019/9187978)

115. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018;89(Suppl 1):S173-82. doi: [10.1002/JPER.17-0721](https://doi.org/10.1002/JPER.17-0721)

116. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases



and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol*. 2018;45(Suppl 20):S1-S8. doi: [10.1111/jcpe.12935](https://doi.org/10.1111/jcpe.12935)

117. Lang NP, Bartold PM. Periodontal health. *J Periodontol*. 2018;89(Suppl 1):S9-S16. doi: [10.1002/JPER.16-0517](https://doi.org/10.1002/JPER.16-0517)

118. Murakami S, Mealey BL, Mariotti A, Chapple ILC. Dental plaque-induced gingival conditions. *J Periodontol*. 2018;89(Suppl 1):S17-S27. doi: [10.1002/JPER.17-0095](https://doi.org/10.1002/JPER.17-0095)

119. Tóthová L, Celec P. Oxidative Stress and Antioxidants in the Diagnosis and Therapy of Periodontitis. *Front Physiol* [Internet]. 2017[cited 2021 Jun 28];8:1055. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5735291/pdf/fphys-08-01055.pdf> doi: [10.3389/fphys.2017.01055](https://doi.org/10.3389/fphys.2017.01055)

120. Leopold JA. Antioxidants and coronary artery disease: from pathophysiology to preventive therapy. *Coron Artery Dis*. 2015;26(2):176-83. doi: [10.1097/MCA.0000000000000187](https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000187)

121. Mathur A, Mathur L, Manohar B, Shankarapillai R, Mathur H. Effect of antioxidants on progression of periodontal disease. *International Journal of Dental Clinics*. 2011;3(4):13-5.

122. Díaz CM, Bullon B, Ruiz-Salmerón RJ, Fernández-Riejós P, Fernández-Palacín A, Battino M, et al. Molecular inflammation and oxidative stress are shared mechanisms involved in both myocardial infarction and periodontitis. *J Periodontal Res*. 2020;55(4):519-28. doi: [10.1111/jre.12739](https://doi.org/10.1111/jre.12739)

123. Hirschfeld J, White PC, Milward MR, Cooper PR, Chapple ILC. Modulation of Neutrophil Extracellular Trap and Reactive Oxygen Species Release by Periodontal Bacteria. *Infect Immun* [Internet]. 2017[cited 2021 Sep 01];85(12):e00297-17. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5695129/pdf/e00297-17.pdf> doi: [10.1128/IAI.00297-17](https://doi.org/10.1128/IAI.00297-17)

124. Отчич ОО. Прооксидантно-антиоксидантна рівновага за поєданого застосування хіміо-лазеро-озонотерапії у крові хворих на туберкульоз легень [дисертація]. Львів; 2017. 189 с.

125. Заморський П, Унгурян ТМ. Екскреторна функція нирок за умов рабдоміолізу на тлі введення церулоплазміну. *East European Scientific Journal*. 2019;2(Part 6):43-6.

126. Марков АВ, Лабуш ЮЗ, Двудіт ПІ, Левицький АП. Вплив оральних аплікацій пероксидної соняшникової олії на стан тканин ротової порожнини щурів. *Вісник стоматології*. 2019;31(1):14–8.

127. Бучковська АЮ, Наконечна ОВ, Петришин ОА, Струк ХІ. Ультроструктурне дослідження слизової оболонки ясен при генералізованому пародонтиті. *Світ медицини та біології*. 2018;4:145-8. doi: [10.26724/2079-8334-2018-4-66-145-148](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2018-4-66-145-148)

128. Глазунов ОА, Фесенко ВІ, Степанова СВ, Лацева ОН, Векуа ІМ, Мороз ВС, та ін. Досвід комплексного лікування катарального гінгівіту у молодих осіб, що мешкають в умовах промислового міста. В: Самойленко АВ, редактор. Матеріали п'ятої (V) Міжнар. наук.-практ. конф. Стоматологія Придніпров'я; 2019 Кві 19; Дніпро. Дніпро; 2019, с. 45-7.

129. Бумбар ЗО. Комплексне лікування пародонтиту у хворих на сечокам'яну хворобу. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2017;16(3):12-8. doi: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XVI.3.61.2017.29>

130. Hermanchuk S. Indicators of dental diseases, characteristics of clinical picture and methods of orthopaedic treatment of periodontal diseases in patients with diabetes mellitus (literature review). *Сучасна стоматологія*. 2018;2:69-75. doi: <https://doi.org/10.33295/1992-576X-2018-2-69-75>

131. Мельникова НБ, Сорокина АР, Кочубейник АВ, Пантелеєв ДА, Жулев ЕН, изобретатели; Нижегородская государственная медицинская академия, патентообладатель. Фармацевтическая композиция для лечения и профилактики стоматологических заболеваний. Патент Российской Федерации № 2630612. 2017 Сен 11.

132. Каузбаева ДД, Тулеутаева СТ, Ахметова СБ. Современные методы профилактики и лечения воспалительных заболеваний пародонта. Евразийское Научное Объединение. 2020;3-2:131-7.

133. Денисова ОГ, Стоян ОЮ, Соколова П. Клінічна пародонтологія дитячого віку. Харків; 2019. 96 с.

134. Mou J, Liu Z, Lu J, Zhu W, Pti D. Hydrogel containing minocycline and zinc oxide-loaded serum albumin nanoparticle for periodontitis application: preparation, characterization and evaluation. *Drug Deliv.* 2019;26(1):179-87. doi: [10.1080/10717544.2019.1571121](https://doi.org/10.1080/10717544.2019.1571121)

135. Sagana M, Rajasekar A, Rajeshkumar S. Antifungal activity of grape seed extract mediated zinc oxide nanoparticles-an in vitro study. *Plant Cell Biotechnology and Molecular Biology.* 2020;21(29-30):14-20.

136. Bezawada NR, Bali S, Fggarwal P, Arora S. Periodontal dressings: A review. *Santosh University Journal of Health Sciences.* 2020;6(1):5-9. doi: [10.18231/j.sujhs.2020.002](https://doi.org/10.18231/j.sujhs.2020.002)

137. Aryati A, Meizarini A, Riawan W, Puteri A, Kuntari S. The effects of different durations of zinc oxide - turmeric dressing application on wound toward neovascularization and expression of macrophage marker antibody and Cyclooxygenase-2: An In vivo study. *J Int Oral Health.* 2019;11(3):122-6. doi: [10.4103/jioh.jioh\\_31\\_19](https://doi.org/10.4103/jioh.jioh_31_19)

138. Volosovets TM, Kravchenko A.V. Improvement of the medical therapy regimens for patients with II degree generalized periodontitis at the stages of closed curettage and comparison of their efficacy. *Світ медицини та біології.* 2020;1:27-31. doi: [10.26724/2079-8334-2020-1-71-27-31](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2020-1-71-27-31)

139. Devi BV, Rajasekar A, Rajeshkumar S. Antiinflammatory activity of zinc oxide nanoparticles synthesised using grape seed extract: an in vitro study. *Plant Cell Biotechnology and Molecular Biology.* 2020;21(33-34):6-16.

140. Kawamoto K, Miyaji H, Nishida E, Miyata S, Kato A, Tateyama A, et al. Characterization and evaluation of graphene oxide scaffold for periodontal

wound healing of class II furcation defects in dog. *Int J Nanomedicine*. 2018;13:2365-76. doi: [10.2147/IJN.S163206](https://doi.org/10.2147/IJN.S163206)

141. Mercado N, Bhatt P, Sutariya V, Florez FLE, Pathak VV. Application of nanoparticles in treating periodontitis: Preclinical and clinical overview. In: Pathak VV, editor. *Surface Modification of Nanoparticles for Targeted Drug Delivery*. Springer; 2019, p. 467-80. doi: [10.1007/978-3-030-06115-9\\_24](https://doi.org/10.1007/978-3-030-06115-9_24)

142. Cho YD, Kim KH, Lee YM, Ku Y, Seol YJ. Periodontal Wound Healing and Tissue Regeneration: A Narrative Review. *Pharmaceuticals (Basel)* [Internet]. 2021[cited 2021 Aug 16];14(5):456. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8151433/pdf/pharmaceuticals-14-00456.pdf> doi: [10.3390/ph14050456](https://doi.org/10.3390/ph14050456)

143. Скрипник МІ, Непорада КС, Петрушанко ТО, Співак МЯ, винахідники; Скрипник МІ, Непорада КС, Петрушанко ТО, Співак МЯ, патентовласники. Спосіб лікування захворювань тканин пародонта. Патент України № 139875. 2020 Січ 27.

144. Гадушкіна СА, Белоусов АВ. Исследование молекулярно-генетической эффективности раствора хлоргексидина биглюконата в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта. В: Пинелис ИС, редактор. *Материалы Краевой науч.-практ. конф. Стоматологов и челюстно-лицевых хирургов Актуальные вопросы стоматологии*; 218 Апр 06; Чита. Чита; 2018, с. 74-8.

145. Волінська ТБ, Волінська ЄВ, Бондарчук ОЛ. Оцінка впливу PerioChip на мікрофлору біотопу пародонтальної кишені у хворих на хронічний пародонтит. *Імплантологія Пародонтологія Osteологія*. 2017;4:68-73.

146. Gasner NS, Schure RS. Periodontal Disease [Internet]. StatPearls; 2021[cited 2021 Jul 10]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554590/>

147. Binshabaib M, Aabed K, Alotaibi F, Alwaqid M, Alfraidy A, Alharthi S. Antimicrobial efficacy of 0.8% Hyaluronic Acid and 0.2% Chlorhexidine

against *Porphyromonas gingivalis* strains: An in-vitro study. *Pak J Med Sci.* 2020;36(2):111-4. doi: [10.12669/pjms.36.2.1456](https://doi.org/10.12669/pjms.36.2.1456)

148. Elovicova T, Karaseva V, Ermishina E, Shimova M, Skurihina Y. The expiriens resulting from the perfomance of professionsl oral cavity hygiene in patient whith a chronic periodontitis in combination whith a medication-associated osteonecrosis of the jaw. *Проблемы стоматологии.* 2019;15(3):28-33. doi: [10.18481/2077-7566-2019-15-3-28-33](https://doi.org/10.18481/2077-7566-2019-15-3-28-33)

149. Sakaue Y, Takenaka S, Ohsumi T, Domon H, Terao Y, Noiri Y. The effect of chlorhexidine on dental calculus formation: an in vitro study. *BMC Oral Health* [Internet]. 2018[cited 2021 Sep 03];18(1):52. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5872527/pdf/12903\\_2018\\_Article\\_517.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5872527/pdf/12903_2018_Article_517.pdf) doi: [10.1186/s12903-018-0517-3](https://doi.org/10.1186/s12903-018-0517-3)

150. Brookes ZLS, Bescos R, Belfield LA, Ali K, Roberts A. Current uses of chlorhexidine for management of oral disease: a narrative review. *J Dent* [Internet]. 2020[cited 2021 Jun 19];103:103497. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7567658/pdf/main.pdf> doi: [10.1016/j.jdent.2020.103497](https://doi.org/10.1016/j.jdent.2020.103497)

151. Scannapieco FA, Gershovich E. The prevention of periodontal disease - An overview. *Periodontol.* 2020;84(1):9-13. doi: [10.1111/prd.12330](https://doi.org/10.1111/prd.12330)

152. Boopana K, Jaiganesh R, Geo M, Dhanraj G. Effectiveness of chlorhexidine on patients with periodontitis. *Drug Invention Today.* 2020;13(4):606-10.

153. Vigneswaran N, Muller S. Diagnosis of oral mucosal inflammatory and ulcerative diseases. *Clinical Dentistry Reviewed.* 2020;4(1):1-17. doi: [10.1007/s41894-020-00076-w](https://doi.org/10.1007/s41894-020-00076-w)

154. Napeñas JJ, Brennan MT, Elad S. Oral Manifestations of Systemic Diseases. *Dermatol Clin.* 2020;38(4):495-505. doi: [10.1016/j.det.2020.05.010](https://doi.org/10.1016/j.det.2020.05.010)

155. Tessier SA. The Human Fibroblast Response to DNA Damage: A Potential Role for C-ABL and Fibronectin-associated Adhesion in the Response of

Human Fibroblasts to DNA Damage [dissertation]. Edmonton: University of Alberta; 2010. 161 p.

156. Henderson B, Curtis M, Seymour R, Donos N, editors. Periodontal Medicine and Systems Biology. 2009. Chapter 16, Wright J, Bryant CE. A new view of innate immunity for the twenty-first century; 2009, p. 247-76.

157. Dioguardi M, Crincoli V, Laino L, Alovisi M, Sovereto D, Mastrangelo F, et al. The role of periodontitis and periodontal bacteria in the onset and progression of Alzheimer's disease: a systematic review. J Clin Med [Internet]. 2020[cited 2021 Aug 22];9(2):495. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7074205/pdf/jcm-09-00495.pdf> doi: [10.3390/jcm9020495](https://doi.org/10.3390/jcm9020495)

158. Кіндрат ГВ, Гаврилюк НС, Яцинович НМ. Стан неспецифічної резистентності ротової порожнини у хворих із патологією шлунковокишкового тракту. Сучасна гастроентерологія. 2017;2:41-6.

159. Rodphukdeekul S, Tabata M, Ratanaporncharoen C, Takeuchi Y, Somboon P, Boonlue W, et al. Quantitative Assessment of Periodontal Bacteria Using a Cell-Based Immunoassay with Functionalized Quartz Crystal Microbalance. Chemosensors [Internet]. 2021[cited 2021 Jun 16];9(7):159. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9040/9/7/159/htm> doi: [10.3390/chemosensors9070159](https://doi.org/10.3390/chemosensors9070159)

160. Bostanci N, Bao K, Greenwood D, Silbereisen A, Belibasakis GN. Periodontal disease: From the lenses of light microscopy to the specs of proteomics and next-generation sequencing. Adv Clin Chem. 2019;93:263-90. doi: [10.1016/bs.acc.2019.07.006](https://doi.org/10.1016/bs.acc.2019.07.006)

161. Ramenzoni LL, Lehner MP, Kaufmann ME, Wiedemeier D, Attin T, Schmidlin PR. Oral Diagnostic Methods for the Detection of Periodontal Disease. Diagnostics (Basel) [Internet]. 2021[cited 2021 Sep 07];11(3):571. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8005070/pdf/diagnostics-11-00571.pdf> doi: [10.3390/diagnostics11030571](https://doi.org/10.3390/diagnostics11030571)

162. Nazaryan R, Kryvenko L, Zakut Y, Karnaukh O, Gargin V. Application of estimated oral health indices in adolescents with tobacco addiction. *Pol Merkur Lekarski*. 2020;48(287):327-30.

163. Khursheed DA, Zardawi FM, Karim SA, Abdulrahman AA, Gul SS, Salih RO. Validity of CPITN Index Applied by Undergraduate Dental Students. *Sulaimani Dent J*. 2019;6(2):67-73. doi: [10.17656/sdj.10099](https://doi.org/10.17656/sdj.10099)

164. Ainamo J, Barmes D, Beagrie G, Cutress T, Martin J, Sardo-Infirri J. Development of the World Health Organization (WHO) community periodontal index of treatment needs (CPITN). *Int Dent J*. 1982;32(3):281-91.

165. Russell AL. The periodontal index. *J Periodontol*. 1967;38(6P2):585-91. doi: [10.1902/jop.1967.38.6\\_part2.585](https://doi.org/10.1902/jop.1967.38.6_part2.585)

166. Bond LA. Norm-and criterion-referenced testing. *Practical Assessment, Research, and Evaluation*. 1996;5(5):1-3. doi: [10.7275/dy7r-2x18](https://doi.org/10.7275/dy7r-2x18)

167. Bolon B, Baze W, Shilling CJ, Keatley KL, Patrick DJ, Schafer KA. Good laboratory practice in the academic setting: fundamental principles for nonclinical safety assessment and GLP-compliant pathology support when developing innovative biomedical products. *ILAR J*. 2018;59(1):18-28. doi: [10.1093/ilar/ily008](https://doi.org/10.1093/ilar/ily008)

168. Jena GB, Chavan S. Implementation of Good Laboratory Practices (GLP) in basic scientific research: Translating the concept beyond regulatory compliance. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2017;89:20-5. doi: [10.1016/j.yrtph.2017.07.010](https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.07.010)

169. Ковальчук СМ. Функціональні та метаболічні зміни міокарда щурів під впливом адріаміцину [автореферат]. Львів; 2001. 21 с.

170. Замазій АА. Гіпоксія новонароджених телят та її корекція [автореферат]. Київ; 2011. 47 с.

171. Доліба ІМ, Волков РА, Панчук П. Метод визначення каталазної активності у рослинному матеріалі. *Физиология и биохимия культурных растений*. 2010;42(6):497-503.

172. Королюк МА, Иванова ЛИ, Майорова ИГ, Токарев ВЕ. Метод определения активности каталазы. Лабораторное дело. 1988;1:16-9.

173. Iavorska IV. Violations of antioxidant-prooxidant spleen index and ceruloplasmin content in serum during acute blood loss, complicated by ischemia-reperfusion of limb and the effectiveness of its correction with carbacetam. Journal of Education, Health and Sport. 2021;11(1):303-12. doi: [10.12775/JEHS.2021.11.01.030](https://doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.01.030)

174. Зубачик ВМ, Федун ІР. Біохімічні показники ротової рідини у наркозалежних хворих на хронічний генералізований пародонтит. Клінічна стоматологія. 2017;2:9-14. doi: <https://doi.org/10.11603/2311-9624.2017.2.7741>

175. Резуненко ЮК, Стеценко СО, Багмут ІЮ. Особливості біологічної дії поліолів у підгострому експерименті. Вода: гігієна и екологія. 2014;2(1-4):28-32.

176. Коваль ТВ, Іщук ТВ, Раєцька ЯБ, Савчук ОМ, Остапченко ЛІ. Вміст молекул середньої маси та олігопептидів у крові та тканинах щурів за умов розвитку кислотного опіку стравоходу. Біологічні системи. 2015;7(2):143-8.

177. Губский ЮИ, Беленичев ИФ, Левицкий ЕЛ, Коваленко СИ, Павлов СВ, Ганчева ОВ, и др. Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях (обзор литературы). Сучасні проблеми токсикології. 2005;8(3):20-2.

178. Удовенко НС. Особливості імунного статусу пацієнтів із запальними захворюваннями очей герпесвірусної етіології. Український медичний часопис. 2012;5:117-20.

179. van der Veen EL, Suurs FV, Cleeren F, Bormans G, Elsinga PH, Hospers GAP, et al. Development and evaluation of interleukin-2-derived radiotracers for PET imaging of T cells in mice. J Nucl Med. 2020;61(9):1355-60. doi: [10.2967/jnumed.119.238782](https://doi.org/10.2967/jnumed.119.238782)



180. Zaineldin AI, Hegazi S, Koshio S, Ishikawa M, Bakr A, El-Keredy AMS, et al. *Bacillus subtilis* as probiotic candidate for red sea bream: growth performance, oxidative status, and immune response traits. *Fish Shellfish Immunol.* 2018;79:303-12. doi: [10.1016/j.fsi.2018.05.035](https://doi.org/10.1016/j.fsi.2018.05.035)

181. Гаркуша ІВ. Санітарно-гігієнічна оцінка впливу тетраляктобактерину, лактобіфідолу і аркуситу на природну резистентність телят [автореферат]. Харків; 2015. 22 с.

182. Мартишук ТВ, Гутий БВ, Халак ВІ, Стадницька ОІ, Тодорюк ВБ. Стан імунної системи поросят за дії кормової добавки «Бутаселмевіт-плюс». *Вісник Полтавської державної аграрної академії.* 2019;4:116-25. doi: <https://doi.org/10.31210/visnyk2019.04.14>

183. Кулак ВВ, Чорний МВ, Сілінська ОІ, Петренко АМ. Резистентність кроликів—детермінація, її реалізація в умовах різної освітленості. *Науковий вісник ветеринарної медицини.* 2017;2:59-63.

184. Качур ОІ, Фіра ЛС, Лихацький ПГ, Гарліцька НІ. Динаміка змін маркерів ендогенної інтоксикації у щурів із змодельованим канцерогеном товстої кишки та після застосування вінкрістину на тлі ентеросорбції. *Norwegian Journal of Development of the International Science.* 2020;46:3-8.

185. Богач МВ, Стоянова ВА. Вплив гострого та хронічного перебігу давенеозу на біохімічні показники сироватки крові курей. *Ветеринарна біотехнологія.* 2019;35:15-21. doi: [10.31073/vet\\_biotech35-02](https://doi.org/10.31073/vet_biotech35-02)

186. Bracciali A, Antoni G, Tarli P, Neri P. Rate Nephelometric Measurement of Wheat Germ Lectins. In: Bog-Hansen TC, editor. *Proceedings of the Fourth Lectin Meeting.* Copenhagen; 1981, p. 633-42. doi: [10.1515/9783111555928-053](https://doi.org/10.1515/9783111555928-053)

187. Nomata Y, Matsukawa A, Hiraoka K, Sakurabayashi I, Limura Y, Kawai K. Purification and properties of apolipoprotein AI and A-II from human serum high density lipoprotein (HDL). In: Hirai H, editor. *Electrophoresis.* Tokyo; 1983, p. 695-702. doi: [10.1515/9783111519029-097](https://doi.org/10.1515/9783111519029-097)

188. Danilova DA, Skokova AA, Deryugina AV. Evaluation of pro-and antioxidant effects of molecular hydrogen on experimental chronic heart failure induced rats. *Opera Med Physiol.* 2021;8(1):22-8. doi: [10.24412/2500-2295-2021-1-22-28](https://doi.org/10.24412/2500-2295-2021-1-22-28)

189. Кондюрова ЕВ, Дерябина ЕВ, Власов АП, Ташина ЕА, Акимов ВВ, Адамчик РА, изобретатели; Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, патентообладатель. Способ прогнозирования течения хронического пародонтита. Патент Российской Федерации № 2691304. 2019 Июнь 14.

190. Пури-Захидан СВ. Клиническая и лабораторная оценка эффективности применения комбинации антибактериальных средств при лечении хронического генерализованного пародонтита. *Казанский медицинский журнал.* 2020;101(3):356-64. doi: [10.17816/KMJ2020-356](https://doi.org/10.17816/KMJ2020-356)

191. Korchak OV, Marchenko NS, Kaniura OA, Yanishevsky KA, Makarenko OM, Doroshenko OM, et al. The Effect of Hyaluronic Acid on the Periodontium in Spontaneous Periodontitis in Rats. *Int J Morphol.* 2021;39(4):1028-35. doi: [10.4067/S0717-95022021000401028](https://doi.org/10.4067/S0717-95022021000401028)

192. Badiger AB, Gowda TM, Chandra K, Mehta DS. Bilateral interrelationship of diabetes and periodontium. *Curr Diabetes Rev.* 2019;15(5):357-62. doi: [10.2174/1573399815666190115144534](https://doi.org/10.2174/1573399815666190115144534)

193. Gulsoy Z, Pinar KYZ, Cuven B, Ball U. Investigation of oxidative stress in experimental periodontitis treated with myricetin. *Annals of Medical Research.* 2020;27(12):3272-7. doi: [10.5455/annalsmedres.2020.02.124](https://doi.org/10.5455/annalsmedres.2020.02.124)

194. Obradović V. The role of oxidative stress and antioxidant defence system in periodontitis. *Medicinski Časopis.* 2020;54(2):75-82.

195. Kravchenko LS, Koval SN, Plotnikova VG, Bila NF, Zhrebko AN, Ivanova YaI. Influence of new dental elixir on rats periodontal tissues with modeling of metabolic syndrome. *J Educ Health Sport.* 2021;11(5):138-46. doi: [10.12775/JEHS.2021.11.05.014](https://doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.05.014)

196. Shee F, Pralhad S, Natarajan S, Manaktala N, Arun S, Marathe A. Cellular and biochemical changes in different categories of periodontitis: A patient-based study. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2020;10(3):341-9. doi: [10.4103/jispcd.JISPCD\\_42\\_20](https://doi.org/10.4103/jispcd.JISPCD_42_20)

197. Gharbi A, Hamila A, Bouguezzi A, Dandana A, Ferchichi S, Chandad F, et al. Biochemical parameters and oxidative stress markers in Tunisian patients with periodontal disease. *BMC Oral Health* [Internet]. 2019[cited 2021 Aug 10];19(1):225. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6805394/pdf/12903\\_2019\\_Article\\_912.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6805394/pdf/12903_2019_Article_912.pdf) doi: [10.1186/s12903-019-0912-4](https://doi.org/10.1186/s12903-019-0912-4)

198. Senouci S, Yahia DA, Bouziane D, Mehadj M, Malaisse WJ. The diagnostic role of salivary biomarkers of oxidative stress and inflammatory status and their relationship in periodontitis stage III and grade C. *Biologia.* 2021;76(5):1617-25. doi: [10.1007/S11756-021-00714-Z](https://doi.org/10.1007/S11756-021-00714-Z)

199. Trivedi S, Lal N. Antioxidant enzymes in periodontitis. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2017;7(1):54-7. doi: [10.1016/j.jobcr.2016.08.001](https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2016.08.001)

200. Oktay S, Ozoner Ö, Alturfan EE, Noyan Ü. Determination of Oxidative Stress Parameters and Tissue Factor Activity in the Saliva of Patients with Periodontitis. *Eur J Biol.* 2019;78(2):63-8. doi: [10.26650/EurJBiol.2019.0002](https://doi.org/10.26650/EurJBiol.2019.0002)

201. Iova GM, Calniceanu H, Popa A, Szuhaneck CA, Marcu O, Ciavoi G, et al. The Antioxidant Effect of Curcumin and Rutin on Oxidative Stress Biomarkers in Experimentally Induced Periodontitis in Hyperglycemic Wistar Rats. *Molecules* [Internet]. 2021[cited 2021 Jul 14];26(5):1332. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7958623/pdf/molecules-26-01332.pdf> doi: [10.3390/molecules26051332](https://doi.org/10.3390/molecules26051332)

202. Eldzharov A, Kabaloeva D, Nemeryuk D, Goncharenko A, Gatsalova A, Ivanova E, et al. Evaluation of Microcirculation, Cytokine Profile, and Local Antioxidant Protection Indices in Periodontal Health, and Stage II, Stage III Periodontitis. *J Clin Med* [Internet]. 2021[cited 2021 May 27];10(6):1262.

Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8003283/pdf/jcm-10-01262.pdf> doi: [10.3390/jcm10061262](https://doi.org/10.3390/jcm10061262)

203. Martu A, Solomon S, Martu S, Foia L. Oxidative stress and periodontal disease. Review. Romanian Journal of Medical and Dental Education. 2018;7(1):18-24.

204. Sokolova II, Skydan KV, Skydan MI, Levitskiy AP, Slynko YA. Pathogenetic mechanisms of experimental gingivitis progression under the influence of lipopolysaccharide. Світ медицини та біології. 2019;1:187-90. doi: [10.26724/2079-8334-2019-1-67-187](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2019-1-67-187)

205. Gawron K, Wojtowicz W, Łazarz-Bartyzel K, Łamasz A, Qasem B, Mydel P, et al. Metabolomic status of the oral cavity in chronic periodontitis. In Vivo. 2019;33(4):1165-74. doi: [10.21873/invivo.11587](https://doi.org/10.21873/invivo.11587)

206. Syrjäläinen S, Gursøy UK, Gursøy M, Pussinen P, Pietiäinen M, Jula A, et al. Salivary cytokine biomarker concentrations in relation to obesity and periodontitis. J Clin Med [Internet]. 2019[cited 2021 Aug 23];8(12):2152. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6947340/pdf/jcm-08-02152.pdf> doi: [10.3390/jcm8122152](https://doi.org/10.3390/jcm8122152)

207. Gupta S, Chhina S, Arora SA. A systematic review of biomarkers of gingival crevicular fluid: Their predictive role in diagnosis of periodontal disease status. J Oral Biol Craniofac Res. 2018;8(2):98-104. doi: [10.1016/j.jobcr.2018.02.002](https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2018.02.002)

208. Arias-Herrera S, Bascones-Ilundian C, Bascones-Martínez A. Difference in the expression of inflammatory mediators in gingival crevicular fluid in postmenopausal patients with chronic periodontitis with and without menopausal hormone therapy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X [Internet]. 2019[cited 2021 Sep 03];3:100021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6687379/pdf/main.pdf> doi: [10.1016/j.eurox.2019.100021](https://doi.org/10.1016/j.eurox.2019.100021)

209. Bhagat M, Tapashetti R, Fatima G, Bhutani N. Effects of stress over periodontium. *Galore International Journal of Health Sciences and Research*. 2020;5(1):46-57.

210. Balmasova IP, Lomakin YA, Babaev EA, Tsarev VN, Gabibov AG, Smirnov IV, et al. "Shielding" of cytokine induction by the periodontal microbiome in patients with periodontitis associated with type 2 diabetes mellitus. *Acta Naturae*. 2019;11(4):79-87. doi: [10.32607/20758251-2019-11-4-79-87](https://doi.org/10.32607/20758251-2019-11-4-79-87)

211. Bi C, Han XL, Li XZ, Sun JY, Liu Y, Duan SZ, et al. Periodontitis aggravates renal inflammatory response in a mouse model of renal fibrosis. *Oral Dis*. 2021;1:13764. doi: [10.1111/odi.13764](https://doi.org/10.1111/odi.13764)

212. Schöffner C, Oliveira LM, Santi SS, Antoniazzi RP, Zanatta FB. C-reactive protein levels are associated with periodontitis and periodontal inflamed surface area in adults with end-stage renal disease. *J Periodontol*. 2021;92(6):793-802. doi: [10.1002/jper.20-0200](https://doi.org/10.1002/jper.20-0200)

213. Uppal J, Trivedi H, Dev Gupta N, Bey A. Periodontal management of severe periodontitis and generalized gingival enlargement in a patient with chronic renal failure. *J Indian Soc Periodontol*. 2020;24(3):284-8. doi: [10.4103/jisp.jisp\\_194\\_19](https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_194_19)

214. Vlad CE, Foia L, Agache CA, Strungaru ŞA, Toma V, Surdu A, et al. Decompensated diabetes mellitus binomial-emphysematous pyelonephritis and periodontal disease. *Romanian Journal of Oral Rehabilitation*. 2017;9(4):97-104.

215. Chopra A, Sivaraman K. An update on possible pathogenic mechanisms of periodontal pathogens on renal dysfunction. *Crit Rev Microbiol*. 2019;45(5-6):514-38. doi: [10.1080/1040841x.2018.1553847](https://doi.org/10.1080/1040841x.2018.1553847)

216. Miyata Y, Obata Y, Mochizuki Y, Kitamura M, Mitsunari K, Matsuo T, et al. Periodontal disease in patients receiving dialysis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019[cited 2021 Jul 28];20(15):3805. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6695931/pdf/ijms-20-03805.pdf> doi: [10.3390/ijms20153805](https://doi.org/10.3390/ijms20153805)

217. Costantinides F, Castronovo G, Vettori E, Frattini C, Artero ML, Bevilacqua L, et al. Dental care for patients with end-stage renal disease and undergoing hemodialysis. *Int J Denti* [Internet]. 2018[cited 2021 Aug 28];2018:9610892. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6258100/pdf/IJD2018-9610892.pdf> doi: [10.1155/2018/9610892](https://doi.org/10.1155/2018/9610892)

218. Pallos D, Ruivo GF, Ferrari-Junior SH, Pannuti CS, Perozini C, Sarmiento DJS, et al. Periodontal disease and detection of human herpesviruses in saliva and gingival crevicular fluid of chronic kidney disease patients. *J Periodontol*. 2020;91(9):1139-47. doi: [10.1002/jper.19-0583](https://doi.org/10.1002/jper.19-0583)

219. Penoni DC, Sader F, Silami MN, Leao ATT, Torres SR. Periodontal management of a patient with chronic kidney disease: a case report. *Rev Cient CRO-RJ*. 2020;5(1):69-74. doi: [10.29327/24816.5.1-12](https://doi.org/10.29327/24816.5.1-12)

220. Persson GR. Periodontal complications with age. *Periodontol* 2000. 2018;78(1):185-94. doi: [10.1111/prd.12227](https://doi.org/10.1111/prd.12227)

221. Liccardo D, Cannavo A, Spagnuolo G, Ferrara N, Cittadini A, Rengo C, et al. Periodontal disease: a risk factor for diabetes and cardiovascular disease. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019[cited 2021 Aug 06];20(6):1414. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6470716/pdf/ijms-20-01414.pdf> doi: [10.3390/ijms20061414](https://doi.org/10.3390/ijms20061414)

222. Kaur N, Bhatia R. Role of neutrophils in various forms of periodontal diseases. *International Dental Journal of Student's Research*. 2021;9(3):118-28.

223. Sulijaya B, Takahashi N, Yamazaki K. Host modulation therapy using anti-inflammatory and antioxidant agents in periodontitis: A review to a clinical translation. *Arch Oral Biol*. 2019;105:72-80. doi: [10.1016/j.archoralbio.2019.07.002](https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2019.07.002)

224. Berezniakova AI, Cheremisina VF. The level of circulatory immune complexes and their molecular content in rates with periodontal diseases. *European International Journal of Science and Technology*. 2017;6(2):41-5.

225. Shukhratovna SS, Sadikovich AA. The role of protective factors of blood and oral fluid in inflammatory periodontal diseases. *Eur Sci Rev.* 2018;5-6:220-4.

226. Degaspero GR, Etchegaray A, Marcelino L, Sicard A, Villalpando K, Pinheiro SL. Periodontal disease: general aspects from biofilm to the immune response driven by periodontal pathogens. *Advances in Microbiology.* 2018;8:1-17. doi: [10.4236/aim.2018.81001](https://doi.org/10.4236/aim.2018.81001)

227. Lasserre JF, Brex MC, Toma S. Oral microbes, biofilms and their role in periodontal and peri-implant diseases. *Materials (Basel)* [Internet]. 2018[cited 2021 Sep 02];11(10):1802. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6213094/pdf/materials-11-01802.pdf> doi: [10.3390/ma11101802](https://doi.org/10.3390/ma11101802)

228. Arabsolghar M, Arbabi P, Mohammadi M, Farsineja A. Evaluation of salivary immunoglobulin A level in thalassemic patients with periodontitis in comparison with thalassemic patients with healthy periodontium. *J Oral Health Oral Epidemiol.* 2017;5(4):205-9.

229. Nędzi-Góra M, Kowalski J, Górska R. The immune response in periodontal tissues. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2017;65(5):421-9. doi: [10.1007/s00005-017-0472-8](https://doi.org/10.1007/s00005-017-0472-8)

## ДОДАТОК А

### Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації

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

### **Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації**

1. 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.

2. 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.

3. 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.

4. 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.

5. Кільмухаметова 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.

6. 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-лищевої хірургії, пластичної та реконструктивної хірургії голови та шиї; 2019 Лис 14-15; Полтава. Полтава; 2019, с. 37-8.

7. 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.

8. 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.

9. 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.

10. 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, Іващук 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.

11. 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.

12. 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.

## ДОДАТОК Б

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної  
роботи Буковинського державного  
медичного університету  
доцент

Геруш І.В.

«10» грудня 2021 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Рівень імуноглобулінів класу G у піддослідних тварин на тлі та без лікування комплексом антиоксидантних препаратів».
2. Заклад – розробник, адреса, автори: кафедра терапевтичної стоматології Буковинського державного медичного університету; м. Чернівці, вул. Марка Вовчка 2; Кільмухаметова Ю.Х., Батіг В.М.
3. Джерело інформації: Науково-практичний журнал «Сучасна стоматологія». Рівень імуноглобулінів класу G у піддослідних тварин на тлі та без лікування комплексом антиоксидантних препаратів / Ю. Х. Кільмухаметова, В. М. Батіг // Клінічна та експериментальна патологія. - 2019. - Т. 18, № 3. - С. 45-48.
4. Термін впровадження: 2021-2022 навчальний рік.
5. Форма впровадження: в навчальний процес при читанні лекцій та проведенні практичних занять зі студентами з тем «Етіологія і патогенез запальних хвороб пародонта», «Клініка, діагностика виразково - некротичного гінгівіту», «Місцеве медикаментозне лікування хвороб пародонта, групи препаратів, способи застосування, показання», «Загальне медикаментозне лікування пацієнтів із хворобами пародонта» та «Особливості лікування пацієнтів із хворобами пародонта на тлі хвороб внутрішніх органів».
6. Зауваження і пропозиції: матеріали сприяють поглибленню теоретичних знань студентів та мають практичну значимість.
7. Відповідальний за впровадження: завідувач кафедри терапевтичної стоматології, к.мед.н., доцент В. М. Батіг  
Протокол № 2 від « 5 » грудня 2021 р.

Митченко О.В. (Підпис)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор Медичного інституту  
Сумського державного університету  
д. мед. н., проф. Лобода А.М.  
«27» жовтня 2021 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Показники антиоксидантного захисту крові при виразково-некротичному гінгівіті у дослідних тварин».
2. Заклад – розробник, адреса, автори: кафедра терапевтичної стоматології Буковинського державного медичного університету; м. Чернівці, вул. Марка Вовчка 2; Кільмухаметова Ю.Х., Батіг В.М., Остафійчук М.О., Токар М.О., Глущенко Т.А., Батіг І.В., Шеремет М.І.
3. Джерело інформації: Науково-практичний журнал «Journal of medicine and life». Indicators of antioxidant protection of blood in ulcerous-necrotic gingivitis in experienced animals / Yu.H. Kilmukhametova, V.M. Batig, M.O. Ostafiichuk, O.M. Tokar, T.A. Glushchenko, I.V. Batih, M.I. Sheremet // Journal of medicine and life. - 2021. – Vol. 14, № 1. - P. 68-74.
4. Термін впровадження: 2021-2022 навчальний рік.
5. Форма впровадження: в навчальний процес при читанні лекцій та проведенні практичних занять зі студентами з тем «Етіологія і патогенез запальних хвороб пародонта», «Клініка, діагностика виразково - некротичного гінгівіту», «Місцеве медикаментозне лікування хвороб пародонта, групи препаратів, способи застосування, показання», «Загальне медикаментозне лікування пацієнтів із хворобами пародонта» та «Особливості лікування пацієнтів із хворобами пародонта на тлі хвороб внутрішніх органів». Протокол № 4 від « 27 » жовтня 2021 р.
6. Зауваження і пропозиції: матеріали сприяють поглибленню теоретичних знань студентів та мають практичну значимість.
7. Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри стоматології,  
д.мед.н., професор



Ю.В. Лахтін



«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор з наукової роботи  
Тернопільського національного  
медичного університету імені  
І.Я. Горбачевського МОЗ України  
проф. Кліщ І.М.  
«19» жовтня 2021 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Назва пропозиції для впровадження:* «Вільнорадикальна активність та показники антиоксидантного захисту крові на тлі та без використання комплексу антиоксидантних препаратів».
2. *Заклад – розробник, адреса, автори:* кафедра терапевтичної стоматології Буковинського державного медичного університету; м. Чернівці, вул. Марка Вовчка 2; Кільмухаметова Ю.Х., Батіг В.М., Табачнюк Н.В., Дрозда І.І., Глущенко Т.А.
2. *Джерело інформації:* Науково-практичний журнал «Сучасна стоматологія». Вільнорадикальна активність та показники антиоксидантного захисту крові на тлі та без використання комплексу антиоксидантних препаратів / Ю.Х. Кільмухаметова, В.М. Батіг, Н.В. Табачнюк, І.І. Дрозда, Т.А. Глущенко // Сучасна стоматологія. – 2020. – №4. – С. 13-17.
3. *Термін впровадження:* 2021-2022 навчальний рік.
4. *Форма впровадження:* в навчальний процес при читанні лекцій та проведенні практичних занять зі студентами з тем «Етіологія і патогенез запальних хвороб пародонта», «Клініка, діагностика виразково - некротичного гінгівіту», «Місцеве медикаментозне лікування хвороб пародонта, групи препаратів, способи застосування, показання» та «Загальне медикаментозне лікування пацієнтів із хворобами пародонта».
5. *Зауваження і пропозиції:* матеріали сприяють поглибленню теоретичних знань студентів та мають практичну значимість.
6. *Відповідальний за впровадження:* завідувач кафедри терапевтичної стоматології, д.мед.н., проф. М.А. Лучинський

Протокол № 3 від 19 жовтня 2021 р.

Завідувач кафедри терапевтичної стоматології  
Тернопільського національного медичного  
університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України,  
доктор медичних наук, професор

Лучинський М.А.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної  
роботи Буковинського державного  
медичного університету  
доцент

Геруш І.В.

« 10 » грудня 2021 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Вільнорадикальна активність та показники антиоксидантного захисту крові на тлі та без використання комплексу антиоксидантних препаратів».
  2. Заклад – розробник, адреса, автори: кафедра терапевтичної стоматології Буковинського державного медичного університету; м. Чернівці, вул. Марка Вовчка 2; Кільмухаметова Ю.Х., Батіг В.М., Табачнюк Н.В., Дрозда І.І., Глущенко Т.А.
  2. Джерело інформації: Науково-практичний журнал «Сучасна стоматологія». Вільнорадикальна активність та показники антиоксидантного захисту крові на тлі та без використання комплексу антиоксидантних препаратів / Ю.Х. Кільмухаметова, В.М. Батіг, Н.В. Табачнюк, І.І. Дрозда, Т.А. Глущенко // Сучасна стоматологія. – 2020. – №4. – С. 13-17.
  3. Термін впровадження: 2021-2022 навчальний рік.
  4. Форма впровадження: в навчальний процес при читанні лекцій та проведенні практичних занять зі студентами з тем «Етіологія і патогенез запальних хвороб пародонта», «Клініка, діагностика виразково - некротичного гінгівіту», «Місцеве медикаментозне лікування хвороб пародонта, групи препаратів, способи застосування, показання» та «Загальне медикаментозне лікування пацієнтів із хворобами пародонта».
  5. Зауваження і пропозиції: матеріали сприяють поглибленню теоретичних знань студентів та мають практичну значимість.
  6. Відповідальний за впровадження: завідувач кафедри терапевтичної стоматології, к.мед.н., доцент В. М. Батіг
- Протокол № 8 від « 5 » грудня 2021р.

Митченко О.В. (Підпис)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор Медичного інституту  
Сумського державного університету  
д. мед. н., проф. \_\_\_\_\_ Лобода А.М.

« 27 » \_\_\_\_\_ 2021 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Рівень імуноглобулінів класу G у піддослідних тварин на тлі та без лікування комплексом антиоксидантних препаратів».
  2. Заклад – розробник, адреса, автори: кафедра терапевтичної стоматології Буковинського державного медичного університету; м. Чернівці, вул. Марка Вовчка 2; Кільмухаметова Ю.Х., Батіг В.М.
  3. Джерело інформації: Науково-практичний журнал «Сучасна стоматологія». Рівень імуноглобулінів класу G у піддослідних тварин на тлі та без лікування комплексом антиоксидантних препаратів / Ю. Х. Кільмухаметова, В. М. Батіг // Клінічна та експериментальна патологія. - 2019. - Т. 18, № 3. - С. 45-48.
  4. Термін впровадження: 2021-2022 навчальний рік.
  5. Форма впровадження: в навчальний процес при читанні лекцій та проведенні практичних занять зі студентами з тем «Етіологія і патогенез запальних хвороб пародонта», «Клініка, діагностика виразково - некротичного гінгівіту», «Місцеве медикаментозне лікування хвороб пародонта, групи препаратів, способи застосування, показання», «Загальне медикаментозне лікування пацієнтів із хворобами пародонта» та «Особливості лікування пацієнтів із хворобами пародонта на тлі хвороб внутрішніх органів».
- Протокол № 4 від « 27 » жовтня 2021 р.
6. Зауваження і пропозиції: матеріали сприяють поглибленню теоретичних знань студентів та мають практичну значимість.
  7. Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри стоматології,  
д.мед.н., професор



Ю.В. Лахтін



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор Медичного інституту  
Сумського державного університету  
д. мед. н., проф. \_\_\_\_\_ Лобода А.М.  
« 22 » жовтня 2021 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Вільнорадикальна активність та показники антиоксидантного захисту крові на тлі та без використання комплексу антиоксидантних препаратів».
2. Заклад – розробник, адреса, автори: кафедра терапевтичної стоматології Буковинського державного медичного університету; м. Чернівці, вул. Марка Вовчка 2; Кільмухаметова Ю.Х., Батіг В.М., Табачнюк Н.В., Дрозда І.І., Глущенко Т.А.
3. Джерело інформації: Науково-практичний журнал «Сучасна стоматологія». Вільнорадикальна активність та показники антиоксидантного захисту крові на тлі та без використання комплексу антиоксидантних препаратів / Ю.Х. Кільмухаметова, В.М. Батіг, Н.В. Табачнюк, І.І. Дрозда, Т.А. Глущенко // Сучасна стоматологія. – 2020. – №4. – С. 13-17.
4. Термін впровадження: 2021-2022 навчальний рік.
5. Форма впровадження: в навчальний процес при читанні лекцій та проведенні практичних занять зі студентами з тем «Етіологія і патогенез запальних хвороб пародонта», «Клініка, діагностика виразково - некротичного гінгівіту», «Місцеве медикаментозне лікування хвороб пародонта, групи препаратів, способи застосування, показання» та «Загальне медикаментозне лікування пацієнтів із хворобами пародонта».  
Протокол № 4 від « 27 » жовтня 2021 р.
6. Зауваження і пропозиції: матеріали сприяють поглибленню теоретичних знань студентів та мають практичну значимість.
7. Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри стоматології,  
д.мед.н., професор



Ю.В. Лахтін

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи  
Тернопільського національного  
медичного університету імені  
І.Я. Горбачевського МОЗ України  
проф. Кліщ І.М.


«19» листопада 2021 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Показники антиоксидантного захисту крові при виразково-некротичному гінгівіті у дослідних тварин».
2. Заклад – розробник, адреса, автори: кафедра терапевтичної стоматології Буковинського державного медичного університету; м. Чернівці, вул. Марка Вовчка 2; Кільмухаметова Ю.Х., Батіг В.М., Остафійчук М.О., Токар М.О., Глущенко Т.А., Батіг І.В., Шеремет М.І.
3. Джерело інформації: Науково-практичний журнал «Journal of medicine and life». Indicators of antioxidant protection of blood in ulcerous-necrotic gingivitis in experienced animals / Yu.H. Kilmukhametova, V.M. Batig, M.O. Ostafiichuk, O.M. Tokar, T.A. Glushchenko, I.V. Batih, M.I. Sheremet // Journal of medicine and life. - 2021. – Vol. 14, № 1. - P. 68-74.
4. Термін впровадження: 2021-2022 навчальний рік.
5. Форма впровадження: в навчальний процес при читанні лекцій та проведенні практичних занять зі студентами з тем «Етіологія і патогенез запальних хвороб пародонта», «Клініка, діагностика виразково - некротичного гінгівіту», «Місцеве медикаментозне лікування хвороб пародонта, групи препаратів, способи застосування, показання», «Загальне медикаментозне лікування пацієнтів із хворобами пародонта» та «Особливості лікування пацієнтів із хворобами пародонта на тлі хвороб внутрішніх органів».
6. Зауваження і пропозиції: матеріали сприяють поглибленню теоретичних знань студентів та мають практичну значимість.
7. Відповідальний за впровадження: завідувач кафедри терапевтичної стоматології, д.мед.н., професор М.А. Лучинський

Протокол № 3 від 19 жовтня 2021 р.

Завідувач кафедри терапевтичної стоматології  
Тернопільського національного медичного  
університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України,  
доктор медичних наук, професор



Лучинський М.А.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи  
Тернопільського національного  
медичного університету імені  
І.Я. Горбачевського МОЗ України  
проф. Кліш І.М.  
« 19 » жовтня 2021 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Назва пропозиції для впровадження:* «Рівень імуноглобулінів класу G у піддослідних тварин на тлі та без лікування комплексом антиоксидантних препаратів».
2. *Заклад-розробник, адреса, автори:* кафедра терапевтичної стоматології Буковинського державного медичного університету; м. Чернівці, вул. Марка Вовчка 2; Кільмухаметова Ю.Х., Батіг В.М.
3. *Джерело інформації:* Науково-практичний журнал «Сучасна стоматологія». Рівень імуноглобулінів класу G у піддослідних тварин на тлі та без лікування комплексом антиоксидантних препаратів / Ю. Х. Кільмухаметова, В. М. Батіг // Клінічна та експериментальна патологія. - 2019. - Т. 18, № 3. - С. 45-48.
4. *Термін впровадження:* 2021-2022 навчальний рік.
5. *Форма впровадження:* в навчальний процес при читанні лекцій та проведенні практичних занять зі студентами з тем «Етіологія і патогенез запальних хвороб пародонта», «Клініка, діагностика виразково - некротичного гінгівіту», «Місцеве медикаментозне лікування хвороб пародонта, групи препаратів, способи застосування, показання», «Загальне медикаментозне лікування пацієнтів із хворобами пародонта» та «Особливості лікування пацієнтів із хворобами пародонта на тлі хвороб внутрішніх органів».
6. *Зауваження і пропозиції:* матеріали сприяють поглибленню теоретичних знань студентів та мають практичну значимість.
7. *Відповідальний за впровадження:* завідувач кафедри терапевтичної стоматології, д.мед.н., професор М.А. Лучинський

Протокол № 3 від 19 жовтня 2021 р.

Завідувач кафедри терапевтичної стоматології  
Тернопільського національного медичного  
університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України,  
доктор медичних наук, професор

 Лучинський М.А.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

НЛЦ «Університетська клініка»

Максимів О.О.

«16» листопада 2021 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Вдосконалення схеми лікування захворювань тканин пародонту у хворих з патологією сечовивідної системи (Тіотриазолін, Цинк Оксид, Хлоргексидину біглюконат)

Найменування пропозиції для впровадження (1)

2. Кільмухаметова Ю.Х.  
Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2

Ким запропоновано, адреса виконавця (2)

3. 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.

Джерела інформації (3)

4. ОКНП «Чернівецький обласний стоматологічний центр»

Найменування закладу, в якому проведено впровадження (4)

5. Терміни впровадження з побуття по листопад 2021 р
6. Загальна кількість спостережень 10
7. Ефективність впровадження в порівнянні з критеріями викладеними в джерелі інформації (п.3)
  - Покращення значення пародонтального індексу Рассела у 2 рази у порівнянні з традиційним лікуванням.
  - Зменшення потреби лікування згідно даних індексу CPITN у 2,25 разів.
  - Зниження показників індексу ПІМА у 3 рази.
8. Зауваження і пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження:

Чепишко С.С. 

Посада, підпис, ПІБ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар  
 КМУ «Міська дитяча  
 стоматологічна поліклініка»  
 Павлов Ю.О.  
 « 20 21 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Вдосконалення схеми лікування захворювань тканин пародонту у хворих з патологією сечовивідної системи (Тіотриазолін, Цинк Оксид, Хлоргексидину біглюконат)

Найменування пропозиції для впровадження (1)

2. Кільмухаметова Ю.Х.

Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2

Ким запропоновано, адреса виконавця (2)

3. 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.

Джерела інформації (3)

4. ОКНП «Чернівецький обласний стоматологічний центр»

Найменування закладу, в якому проведено впровадження (4)

5. Терміни впровадження з побуття по листопад 2021
6. Загальна кількість спостережень 10
7. Ефективність впровадження в порівнянні з критеріями викладеними в джерелі інформації (п.3)
  - Покращення значення пародонтального індексу Рассела у 2 рази у порівнянні з традиційним лікуванням.
  - Зменшення потреби лікування згідно даних індексу CPITN у 2,25 разів.
  - Зниження показників індексу ПМА у 3 рази.
8. Зауваження і пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження:

*Заб. Суп.*

Посада, підпис, ПІБ

*Заб. Суп.*



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор  
ОКНП «Чернівецький обласний  
стоматологічний центр»

Пріску В.В.

2021 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Вдосконалення схеми лікування захворювань тканин пародонту у хворих з патологією сечовивідної системи (Тіотриазолін, Цинк Оксид, Хлоргексидину біглюконат)

Найменування пропозиції для впровадження (1)

2. Кільмухаметова Ю.Х.

Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2

Ким запропоновано, адреса виконавця (2)

3. 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.

Джерела інформації (3)

4. ОКНП «Чернівецький обласний стоматологічний центр»

Найменування закладу, в якому проведено впровадження (4)

5. Терміни впровадження з початку по листопада 2021
6. Загальна кількість спостережень 10
7. Ефективність впровадження в порівнянні з критеріями викладеними в джерелі інформації (п.3)
- Покращення значення пародонтального індексу Рассела у 2 рази у порівнянні з традиційним лікуванням.
  - Зменшення потреби лікування згідно даних індексу CPITN у 2,25 разів.
  - Зниження показників індексу ПІМА у 3 рази.
8. Зауваження і пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження:

*Масіренко Я.С.*

Посада, підпис, ПІБ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи Полтавського державного медичного університету  
професор Дворник В.М.

« 12 » грудня 2021 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** «Вільнорадикальна активність та показники антиоксидантного захисту крові на тлі та без використання комплексу антиоксидантних препаратів».
2. **Установа-розробник:** Буковинський державний медичний університет; м. Чернівці, вул. Марка Вовчка 2.
3. **Автори:** Кільмухаметова Ю.Х., Батіг В.М., Табачнюк Н.В., Дрозд І.І., Глущенко Т.А.
4. **Джерело інформації:** стаття Ю.Х. Кільмухаметова, В.М. Батіг, Н.В. Табачнюк, І.І. Дрозда, Т.А. Глущенко Вільнорадикальна активність та показники антиоксидантного захисту крові на тлі та без використання комплексу антиоксидантних препаратів // Сучасна стоматологія. – 2020. – №4. – С. 13-17.
5. **Назва установи, де відбулося впровадження:** кафедра терапевтичної стоматології Полтавського державного медичного університету
6. **Форма впровадження:** лекція та практичні заняття для здобувачів вищої освіти на ОПІ Стоматологія IV року навчання із розділу "Захворювання пародонта" за темою "Лікування пародонтологічних хворих".
7. **Термін впровадження:** 2021р., продовжує впроваджуватись.
8. **Ефективність впровадження:** підвищення ефективності комплексного лікування хворих із захворюваннями пародонта при використанні комплексу антиоксидантних препаратів.
9. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає, пропонується подальше впровадження в навчальний процес.

Затверджено на засіданні кафедри терапевтичної стоматології ПДМУ (протокол № 6 від 06.12.21).

Відповідальні за впровадження

проф. Петрушанко Т.О.

доц. Іленко Н.М.