

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЗОЛОТУХІНА ОЛЕНА ЛЕОНІДІВНА

УДК 616.314.17-002.4-036.12-06:616.33-022.2]-056.83-08

ДИСЕРТАЦІЯ

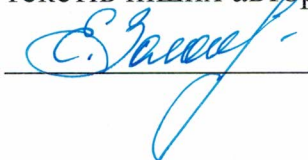
**КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ
ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ У
ТЮТЮНОЗАЛЕЖНИХ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМ
ПАРОДОНТИТОМ НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО ГІПЕРАЦИДНОГО ГАСТРИТУ**

221 – Стоматологія

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

 Золотухіна О.Л.

Науковий керівник: Романова Юлія Георгіївна, доктор медичних наук, професор

Одеса – 2021

АНОТАЦІЯ

Золотухіна О. Л. Клініко-експериментальне обґрунтування застосування лікувально-профілактичного комплексу у тютюнозалежних пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом на тлі хронічного гіперацидного гастриту. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 221 – Стоматологія. – Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, 2021.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності профілактики та лікування хронічного генералізованого пародонтиту (ХГП) у тютюнозалежних пацієнтів на тлі хронічного гіперацидного гастриту (ХГГ), асоційованого з *Helicobacter pylori* (*H.pylori*, *Hp*) шляхом обґрунтування та розробки лікувально-профілактичного комплексу (ЛПК).

Метою роботи є підвищення ефективності профілактики і лікування ХГП у тютюнозалежних пацієнтів на тлі ХГГ шляхом обґрунтування і розробки ЛПК.

Для досягнення поставленої мети та вирішення завдань дослідження проводились у 2 етапи. На I-му етапі – *експериментальне вивчення* властивостей розробленого гелю «Апісан» в умовах моделювання пародонтиту на тлі відтворення гіперацидного гастриту та інтоксикації тютюновим димом. Експеримент проведено у 2 етапи: *1 етап* – вивчення змін в тканинах пародонта на 32 білих щурах лінії Вістар обох статей, 2-місячного віку, стадного розведення, які утримувалися на стандартному раціоні віварію ОНМедУ та розподілені на 4 групи в залежності від відтворюваної моделі. Пародонтит моделювали за принципом «лігатурної моделі», відтворення тютюнопаління – шляхом окурювання тютюновим димом у спеціальній пластиковій герметичній камері. Ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у щурів індукували додаванням ацетату амонію 2 г/л до питної води протягом 10 днів, через 3 дні після чого вводили per os 0,4 мл суспензії *H.pylori* 5.108 КУО/мл двічі на день протягом 7 днів. Гіперацидний гастрит відтворювали шляхом одноразового введення 5% розчину оцтової кислоти із рахунку 4 мл/кг маси через зонд за 5 днів до

початку дослідження. На *II етапі* вивчали ефективність місцевого впливу розробленого гелю та гелю порівняння на 40 щурах такого ж віку, статі, розведення та раціону харчування, які склали 5 груп по 8 щурів у кожній. Відтворення пародонтиту у поєднанні з гіперацидним гастритом в умовах інтоксикації тютюновим димом виявило порушення в тканинах пародонта: підвищення мікробного обсіменіння (за активністю уреаз), інтенсифікацію перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) (за вмістом малонового діальдегіду (МДА), розвиток запалення (за активністю еластази) на тлі зниження неспецифічного антимікробного захисту (активності лізоциму) і пригнічення антиоксидантного захисту (АОЗ) (активності каталази). Розробленийгель в тканинах пародонта щурів нормалізує процеси ПОЛ, запобігаючи запаленню і контамінації патогенною мікрофлорою, відновлює стан місцевого імунного захисту. У щурів, яких лікували розробленим гелем, у порівнянні з групою щурів, яким застосовувалигель порівняння, виявило в тканинах пародонта більш виразний протизапальний, антимікробний, антиоксидантний ефекти, що надало можливість рекомендувати розробленийгель для застосування в практичній стоматології.

Клінічні дослідження включали клініко-лабораторні дослідження: клінічні (скарги пацієнтів, збір анамнезу, опитування (тест Фагерстрома), огляд, визначення гігієнічних і пародонтальних індексів); функціональні (ультразвукове дослідження (УЗДГ) кровотоку пародонта, визначення рН ротової рідини і швидкості слиновиділення); біохімічні (швидкий уреазний тест (ШУТ) з матеріалом з ротової порожнини (РП); визначення показників ПОЛ – МДА, дієнових кон'югат (ДК); ферментів АОЗ – каталази, супероксиддисмутази (СОД); антиоксидантно-прооксидантного індексу (АПІ) (за співвідношенням активностей каталази і концентрації МДА); показника місцевої резистентності – лізоциму; маркера мікробного обсіменіння – уреаз; ступеня дисбіозу (СД) (співвідношення відносних активностей уреаз і лізоциму); маркера запалення та деструкції тканин – еластази); молекулярно-біологічні (полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) для визначення

пародонтопатогенних мікроорганізмів та інфекції *H.pylori* РП); статистичні (для обробки отриманих результатів дослідження).

I етап клінічних досліджень – обстеження 90 пацієнтів (46 чоловіків і 44 жінки), віком від 25 до 44 років, які склали 3 групи. Перша (основна) група – 48 пацієнтів, хворих на ХГП початкового, I ступеня на тлі ХГГ, асоційованого з *H.pylori*, зі стажем тютюнопаління 5-7 років і кількістю викурених цигарок від 15 до 20 на добу. Друга група (група порівняння) – 22 пацієнти із ХГП початкового, I ступеня на тлі ХГГ, асоційованого з *H.pylori*, без шкідливої звички. Третя (контрольна) група – 20 здорових осіб, які не мали у анамнезі соматичних захворювань, патології РП та шкідливих звичок. В I і II групах лікар-гастроентеролог встановлював діагноз хронічного гастриту, асоційованого з *H.pylori* (тип В), з підвищеною секреторною функцією (гіперсекреторний).

В результаті досліджень у пацієнтів I групи виявлено тяжкий запально-деструктивний процес в тканинах пародонта, який супроводжувався поганим станом гігієни РП за показниками індексу ОНІ-S та станом тканин пародонта за показниками РІ та РМА. У курців ступінь кровоточивості пародонтальної кишені був знижений на 15,3 %, у порівнянні з такими, хто не палить, що пояснювалось вазоконстрикторною дією нікотину. За тестом Фагерстрема серед тютюнозалежних пацієнтів 43,8% – з низьким, 33,3% – з середнім та 22,9% – з високим рівнем нікотинової залежності.

Результати УЗДГ тканин пародонта в I групі виявили збільшення індексу пульсації Гослінга Рі та зниження індексу Пурселя Rі, що відображає низький тонус стінок судин та розширення стінок артеріол; зниження швидкості слиновиділення та рН ротової рідини. Біохімічні маркери РП в I групі були гірші ніж у II-ій групі: активність каталази, лізоциму та значення АПІ нижчі (на 32,6%, 42,6% і 50,9% відповідно), вміст МДА, ДК, СОД (на 38%, 46,2% і 36,7% відповідно), активність уреаз (на 47,5%), еластази (на 72,8%) – значно вищі. СД у курців зростав у порівнянні з групою порівняння та контролю. У пацієнтів I групи результати ПЛР-аналізу виявив найвищий рівень пародонтопатогенів та поширення *H.pylori* (62,5%),

що узгоджувалось з даними ШУТ з матеріалом з РП (70,8%).

На *II етапі* клінічних досліджень визначали ефективність застосування ЛПК, який включав: розроблений гель (наносили на ясна у кількості 0,05-0,2г), вплив ультрафонофорезу (частота коливань 830 кГц, інтенсивність 0,4 Вт/см² у імпульсному режимі, експозицією 5 хв., один раз на добу, загальним курсом 10 процедур через день), самостійні аплікації гелю тонким шаром, 2-3 рази на добу через рівні проміжки часу, після прийому їжі та гігієнічних заходів РП, експозицією 15 хвилин; призначення пробіотичного препарату по 1 пастильці 2 рази на добу (1-а пастилка після сніданку та гігієни РП, 2-а пастилка перед сном, після прийому їжі та гігієнічних заходів РП, до повного розсмоктування у РП, за 2 години до або через 2 години після прийому антибіотиків та через 30 хвилин після аплікації гелю, впродовж 2 тижнів); призначення ангіопротекторного препарату по 1 таблетці 1000 мг на добу, під час сніданку, впродовж 6 місяців. ЛПК призначали разом з базовою терапією ХГП початкового, I ступеня. Профілактичний курс для даної категорії хворих – в режимі лікування 3 рази на рік. В залежності від обраного способу лікування пацієнти I групи розподілені на дві підгрупи. У підгрупі Г1.1, n=24 крім базової терапії ХГП призначали ЛПК, хворим другої підгрупи (Г1.2, n=24) крім базової терапії ХГП – процедури ультрафонофорезу з плацебо. Пацієнтам II групи (n=22) окрім базової терапії ХГП призначали ЛПК. Ефективність лікування оцінювали одразу після ЛПК та впродовж 18 місяців від початку терапевтичного втручання. У пацієнтів підгрупи Г1.1, стан гігієни РП, згідно показника індексу ОНІ-S, покращився вже на 7 добу лікування та зберігав позитивну динаміку у віддалені строки спостереження. Показники індексів РІ, РМА та індексу кровоточивості були у позитивній динаміці, як у найближчі, так і у віддалені строки. Пацієнти підгрупи Г1.2, мали менш виражену позитивну динаміку за показниками ОНІ-S, РІ, РМА та індексу кровоточивості як у найближчі, так і у віддалені строки спостереження. Результати УЗДГ кровотоку пародонта в підгрупах Г1.1 та Г1.2 після лікування констатували повільні позитивні зміни: індекс Рі у підгрупі Г1.1 знизився на 20,2% та індекс Рі збільшився на 42,2% у порівнянні із такими до лікування. Через 6 та 18

місяців індекс R_i досяг показників норми, а індекс P_i – лише через 18 місяців. У підгрупі Г1.2 індекс P_i безпосередньо після лікування залишився без змін, в той час як індекс R_i зріс на 34,5% у порівнянні з показником до лікування. Лише через 18 місяців в цій підгрупі показники досягли значень норми. Показники швидкості слиновиділення та рН ротової рідини в підгрупі Г1.1 у найближчі та віддалені строки спостереження також були кращі у порівнянні із підгрупою Г1.2. Біохімічні маркери показали, що розроблений ЛПК у хворих підгрупи Г1.1 сприяв нормалізації процесів ПОЛ (рівень МДА та ДК знижувався) та АОЗ (активність каталази підвищувалась, СОД знижувалася), нормалізації місцевої неспецифічної резистентності (підвищення активності лізоциму), уповільненню запально-деструктивних процесів за активністю еластази, зниженню мікробного обсіменіння, що корелює з показниками СД та активності уреаз. Результати біохімічних досліджень у віддалені строки зберігали позитивну динаміку порівняно з показниками до лікування. Хворі підгрупи Г1.2 впродовж лікування не мали достатньої нормалізації біохімічних маркерів. Застосування ЛПК в підгрупі Г1.1 було ефективним у короткі і віддалені строки спостереження за результатами ШУТ у порівнянні з підгрупою Г1.2. Одразу після лікування *Hp*-позитивна реакція виявлявся у 45,8% обстежених, через 6 місяців – у 41,7% та через 12 місяців – лише у 33,3% осіб. Результати ПЛР-аналізу в підгрупі Г1.1 після лікування показали що поширеність *H.pylori* РП складала 25,0%, у пацієнтів підгрупи Г1.2 – 37,5% осіб та у пацієнтів II групи – 22,7%. У пацієнтів підгрупи Г1.1 зменшувались кількість та відсоток пародонтопатогенів у пародонтальних кишнях за показниками ПЛР-аналізу та спостерігалась більш виразна позитивна динаміка стану тканин пародонта у пацієнтів групи порівняння при застосуванні базової терапії і ЛПК, що обумовлено відсутністю негативного впливу тютюнопаління на ефективність лікування.

Наукова новизна отриманих результатів: вперше вивчався одночасний вплив тютюнопаління і ХГГ, асоційованого з *H.pylori*, на стан тканин пародонта та вплив запропонованого ЛПК у цієї категорії хворих для лікування і профілактики

ХГП початкового, I ступеня; вперше визначено зміни в тканинах пародонта при моделюванні даних коморбідних патологій у щурів та вивчено властивості й ефективність розробленого гелю на відтворених моделях; уточнено наукові дані щодо наявності інфекції *Helicobacter pylori*.

Практичне значення результатів дослідження полягає у розробці, обґрунтуванні і впровадженні ЛПК та способі його використання для місцевого лікування та профілактики захворювань тканин пародонта у тютюнозалежних пацієнтів та у пацієнтів, які не палять, з ХГГ, асоційованим з *H.pylori*. До складу ЛПК входить гель «Апісан» (патент на корисну модель України №121919, патент на корисну модель України №130112), пробіотичний препарат комбінації штамів *Lactobacillus reuteri* та ангіопротекторний препарат мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції.

Висновки.

У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення та науково-практичне рішення актуального завдання сучасної стоматології – підвищення ефективності лікування та профілактики ХГП у тютюнозалежних пацієнтів на тлі ХГГ, асоційованого з *H.pylori*, шляхом клініко-експериментального обґрунтування і розробки ЛПК.

1. Виявлено більш тяжкий запально-деструктивний процес (за показниками клініко-лабораторних і функціональних досліджень) у тютюнозалежних пацієнтів із ХГГ, асоційованим з *H.pylori*, у порівнянні з пацієнтами з ідентичною коморбідною патологією, але без шкідливої звички, що обумовлено наявністю у даних пацієнтів фактору ризику – тютюнопаління.

2. В процесі експериментального моделювання пародонтиту на тлі гіперацидного гастриту при інтоксикації тютюновим димом відбувається потенціювання впливу двох несприятливих чинників, які викликають значні зсуви структурно-метаболических показників запальних реакцій в тканинах ясен і сироватці крові.

3. В умовах експерименту у щурів з відтвореним пародонтитом та гіперацидним гастритом при інтоксикації тютюновим димом розроблений гель показав місцеву захисну дію на тканини пародонта, стимулюючи неспецифічну резистентність та корегуючи цитокінову регуляцію, проявляючи антимікробний, антиоксидантний ефекти, сприяв елімінації запального процесу, що дає підставу рекомендувати до застосування розроблений засіб для профілактики та лікування ХГП у тютюнозалежних хворих з кислотозалежними захворюваннями ШКТ.

4. Для профілактики і лікування ХГП у тютюнозалежних пацієнтів на тлі ХГГ, асоційованого з *H. pylori*, запропонований ЛПК, який складається із застосування розробленого гелю як у поєднанні з ультрафонофорезом, так і у вигляді аплікацій на ясна; пробіотичного препарату комбінації штамів *Lactobacillus reuteri* та ангіопротекторного препарату мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції. Профілактичний курс являв собою прийом комплексу препаратів в режимі лікування 3 рази на рік (ангіопротекторний препарат згідно з інструкцією до застосування).

5. Доведено, що застосування запропонованого ЛПК у тютюнозалежних пацієнтів із ХГП початкового, I ступеня на тлі ХГГ, асоційованого з *H.pylori*, виявилось ефективним у короткі і віддалені терміни спостереження за результатами клінічного обстеження (покращення гігієнічного стану та клінічного стану тканин пародонта), функціонального дослідження (нормалізація мікроциркуляції тканин пародонта, фізико-хімічних властивостей ротової рідини), біохімічного дослідження (нормалізація ПОЛ-АОЗ балансу, місцевої неспецифічної резистентності, сповільнення запально-деструктивних процесів, зниження мікробного обсіменіння РП), молекулярно-біологічного дослідження (зниження кількості і проценту виявлення пародонтопатогенів) та зниженими показниками поширеності *H. pylori* (за даними ШУТ та ПЛР-аналізу). Отже, отримані результати дають підстави рекомендувати даний ЛПК для впровадження в сучасну стоматологічну практику щодо застосування у даної категорії хворих. Доведено, що застосування ЛПК у пацієнтів, які не палять, із ХГП початкового, I ступеня на тлі ХГГ, асоційованого з

H.pylori, проявив більш виразний позитивний лікувально-профілактичний ефект у порівнянні з тютюнозалежними пацієнтами з ідентичною коморбідністю, що пояснюється відсутністю шкідливого впливу тютюнопаління на результативність застосованих лікувальних заходів.

Ключові слова: хронічний генералізований пародонтит, тютюнопаління, хронічний гіперацидний гастрит, *Helicobacter pylori*, мікроциркуляція тканин пародонта, лікування, профілактика, апіпродукти, біофлавоноїди, пробіотики, ультрафонофорез, експериментальні тварини.

ANNOTATION

Zolotukhina O.L. Clinical and experimental substantiation of the use of treatment and prophylactic complex in tobacco dependent patients with chronic generalized periodontitis associated with chronic hyperacid gastritis. — Qualifying scientific work written as a manuscript.

Thesis for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 — Health care by specialty (221 — Dentistry). — The Odessa National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Odessa, 2021.

The thesis deals with increasing the effectiveness of prevention and treatment of chronic generalized periodontitis (ChGP) in tobacco dependent patients with chronic hyperacid gastritis (ChHG) associated with *Helicobacter pylori* (*H.pylori*, *Hp*) by substantiating and developing the treatment and prophylactic complex (TPC).

The aim of the work is to increase the effectiveness of prevention and treatment of ChGP in tobacco dependent patients associated with chronic hyperacid gastritis by substantiating and developing the TPC.

In order to achieve the aim of the study, experimental studies were conducted in 2 stages. At the first stage the properties of the developed “Apisan” gel for oral care under conditions of periodontitis reproduction against a background of simulated hyperacid gastritis and tobacco intoxication were studied. The experiment was performed in 2 stages. The 1st stage — study of changes in periodontal tissues on 32 white Wistar rats of both

sexes, two months of age, herd breeding, which were kept on the ONMedU vivarium the standard diet. All the animals were divided into 4 groups depending on the reproduced model. Modeling of periodontitis was performed by the “ligature model” principle. Reproduction of smoking was carried out by fumigation with tobacco smoke in a special plastic sealed chamber. Gastrointestinal lesions in rats were induced by the addition of ammonium acetate 2 g/l to drinking water for 10 days, after 3 days followed by per os administration 0.4 ml suspension of *Helicobacter pylori* 5.108 CFU/ml twice a day for 7 days. Hyperacid gastritis was reproduced by a single injection of 5% acetic acid solution at the rate of 4 ml/kg body weight through a tube 5 days before the start of the experiment. At the second stage of the experiment the efficacy of the developed gel and the comparison gel local usage was studied on 40 Wistar rats of the same sex, age, breeding and diet, and were divided into 5 groups by 8 rats each. Periodontitis reproduction combined with hyperacid gastritis and tobacco intoxication revealed disorders in the periodontal tissues: increase in bacterial contamination (by urease activity), lipid peroxidation (LP) intensification (by malonic dialdehyde level (MDA), inflammation development (by elastase activity) against a background of decrease of non-specific antibacterial defence (lysozyme activity) and antioxidant defence inhibition (catalase activity). The developed gel in periodontal tissues of rats normalizes lipid peroxidation processes, prevents inflammation and pathogenic microflora contamination, reactivating local immune defence. The rats treated with the developed gel as compared with the comparison gel had in periodontal tissues more pronounced anti-inflammatory, antibacterial and antioxidant effects, which makes us to recommend the developed gel usage in the dental clinical practice.

Clinical trials included clinical and laboratory examinations: clinical (complaints of patients, anamnesis, Fagerstrom test), examination, determination of hygienic and periodontal indexes, functional (blood flow ultrasound), determination of oral pH and salivation, biochemical (urease test (RUT) with material from oral cavity, LP determination — MDA, dienic conjugates (DC), AOD — catalase, superoxide dismutase (SOD), antioxidant-prooxidant index (API) (by correlation of catalase activity and MDA

consentration); indicators of local resistance — lisozyme, bacterial contamination markers — urease, disbiosis level (DL) (correlation of urease and lysocime relative activity); marker of tissue inflammation and tissue disruption — elastase); molecular-biologic (polymerase chaine reaction (PCR) for determination of periodontal microorganisms and oral infection *H.pylori*), statictical (for data obtained processing).

At the first stage we studied 90 patients (46 men and 44 women), aged 25 to 44 years, were examined, which were divided into 3 groups. The first (main) group consisted of 48 patients with primary, first-degree ChGP on the background of ChHG associated with *H. pylori*, with a smoking experience of 5–7 years and the number of smoked cigarettes from 15 to 20 per day. The second group (the comparison group) included 22 patients with primary, first-degree ChGP having a history of concomitant ChHG associated with *H. pylori*, but without the bad habit of smoking. The rest 20 patients were the third (control) group of healthy individuals who had no oral pathology, comorbid somatic diseases and bad habits. A gastroenterologist diagnosed chronic gastritis associated with *Helicobacter pylori* (type B), with increased secretory function (hypersecretory) in the patients in the 1 and 2 groups.

The study revealed in patients of the 1st group a severe inflammatory-destructive process in periodontal tissues, which was accompanied by poor condition of the oral cavity by OHI-S index and state of periodontal tissues by indicators of periodontal index (PI) and papillary marginal alveolar (PMA) index. In smokers the level of bleeding of periodontal pocket was decreased by 15.3 % as compared with non-smokers, which was explained by vasoconstictory effect of nicotine. By Fagerstrom test among tobacco-dependent patients 43.8 % had low, 33.3 % — average and 22.9 % — high level of tobacco dependence.

Ultrasound examination of periodontal tissues in the 1st group revealed increase in Gosling Pi index and Pourcelot Ri index, which proves a low level of the vascular walls tone and delation of arteriols walls, decrease in salivation speed and the oral pH. Biochemical markers of the oral cavity in the 1st group were worse as compared to the 2nd group: catalase activity, lysozyme and API values were lower (by 32.6%, 42.6% and 50.9%, correspondingly), and the level of MDA, DC, SOD (by 38%, 46.2% and 36.7%

correspondingly), urease activity (by 47.5%), elastase (by 72.8%) — much higher. DL in smokers increased in the groups of comparence and control. PCR showed that patients of the 1st group had the highest level of periodontal pathogens prevalence of oral *H.pylori* (62.5%) which corresponded to (rapid urease test) RUT data with oral cavity material (70.8%).

At the second stage of clinical trials we studied effectiveness of the proposed TPC, which included: the developed gel (applied on the gums in amount 0.05–0.2 g, effect of ultraphonophoresis at oscillation frequency 830 kHz, intensity 0.4 W/cm² in a pulse mode with 5 minutes exposure, once a day, a total course of 10 procedures every other day. Patients were also prescribed gel by applications on the gums during 15 minutes with a thin layer in amount 2–3 times a day at regular intervals, after meals and oral hygiene. Prescription of probiotic drug by 1 pastil 2 times a day (the 1st pastil after breakfast and oral cavity hygiene, the 2nd pastil before bedtime, after meals and oral hygienic measures, up to complete dissolving in the oral cavity, 2 hours before or 2 hours after taking antibiotics and 30 minutes after application of gel, within 2 weeks); appointment of angioprotective drug 1 tablet of 1000 mg per day, during breakfast, for 6 months. TPC was prescribed together with the basic therapy of the initial, I degree ChGP. The preventive course for this category of patients — in the treatment regimen 3 times a year. Depending on the chosen method of treatment, patients of group I were divided into two subgroups. In 1st subgroup (G1.1, n=24), TPC was prescribed along with the basic therapy of ChGP, patients of the second subgroup (G1.2, n=24) in addition to the basic therapy of ChGP — ultraphonophoresis procedures with placebo were prescribed. Patients of group II (n=22) in addition to basic therapy of ChGP, TPC was prescribed. The effectiveness of treatment was evaluated immediately after the treatment and within 18 months from the start of therapeutic intervention. In patients of subgroup G1.1, the state of hygiene of oral cavity, according to the OHI-S index, improved by the 7th day of treatment and maintained a positive trend in the long-term follow-up. Indicators of PI, PMA and bleeding index had positive dynamics, both at the near and long term. Patients of subgroup G1.2 had less pronounced positive dynamics in terms of OHI-S, PI, PMA and bleeding index both at the

near and long term. Ultrasound results of periodontal blood flow in subgroups G1.1 and G1.2 after treatment showed slow positive changes: Pi index in subgroup G1.1 decreased by 20.2% and Ri index increased by 42.2% compared to those before treatment. After 6 and 18 months, the Ri index reached normal levels, and the Pi index — only after 18 months. In subgroup G1.2, the Pi index remained unchanged immediately after treatment, while the Ri index increased by 34.5% compared to the pre-treatment indicator. Only after 18 months in this subgroup the indicators reached normal values. Indicators of salivation rate and pH of oral fluid in subgroup G1.1 in the short and long term were also better compared to subgroup G1.2. Biochemical markers showed that the developed TPC in patients of subgroup G1.1 contributed to the normalization of LP processes (levels of MDA and DC decreased) and AOD (catalase activity increased, SOD decreased), normalization of local nonspecific resistance (increased lysozyme activity), slowing of inflammatory processes by elastase activity, reduction of microbial contamination, which correlates with indicators of DL and urease activity. The results of biochemical studies in the long term maintained a positive trend compared to pre-treatment indicators. Patients of subgroup G1.2 during treatment did not have sufficient normalization of biochemical markers. The use of TPC in subgroup G1.1 was effective in the short and long term follow up according to RUT results compared with subgroup G1.2. Immediately after treatment, the *Hp*-positive reaction was found in 45.8%, after 6 months — in 41.7% and after 12 months — only in 33.3% patients. The results of PCR analysis in subgroup G1.1 after treatment showed that the prevalence of oral *H.pylori* was 25.0%, in patients of subgroup G1.2 — 37.5% and in patients of group II — 22.7%. In patients of subgroup G1.1, the number and percentage of periodontal pathogens in periodontal pockets decreased by PCR analysis and pronounced positive dynamics of periodontal tissue condition was observed in patients of the comparison group with the use of basic therapy and TPC, due to the lack of negative effects of smoking on treatment efficacy.

Scientific novelty of the obtained results: for the first time the simultaneous effect of smoking and ChHG associated with *H.pylori* on the condition of periodontal tissues and the effect of the proposed TPC in this category of patients for the treatment and prevention

of primary, I degree ChGP; for the first time changes in periodontal tissues during modeling of these comorbid pathologies in rats were determined and the properties and efficiency of the developed gel on reproduced models were studied; scientific data on the presence of *Helicobacter pylori* infection have been updated.

The **practical significance** of the results of the study lies in the development, justification and implementation of TPC and the method of its use for local treatment and prevention of periodontal diseases in tobacco-dependent patients and non-smokers with *H. pylori* associated ChHG. The TPC contains “Apisan” gel (patent for a utility model of Ukraine No. 121919, patent for a utility model of Ukraine No130112), probiotic preparation of *Lactobacillus reuteri* strains combination and angioprotective drug of micronized purified flavonoid fraction.

Conclusions

The thesis presents a theoretical generalization and scientific and practical solution of the current problem of modern dentistry — increasing the effectiveness of treatment and prevention of ChGP in tobacco dependent patients on the background of ChHG associated with *H.pylori*, by clinical and experimental justification and development of TPC.

1. A more severe inflammatory-destructive process (according to clinical, laboratory and functional studies) was found in tobacco-dependent patients with *H. pylori*-associated ChHG compared to patients with identical comorbid pathology, but without a bad habit caused by a risk factor in these patients — smoking.

2. In the process of experimental modeling of periodontitis on the background of hyperacid gastritis in tobacco smoke intoxication takes place potentiation of the influence of two adverse factors that cause significant shifts in the structural and metabolic parameters of inflammatory reactions in gum tissue and blood serum.

3. In the conditions of the experiment in rats with reproduced periodontitis and hyperacid gastritis in tobacco smoke intoxication, the developed gel showed a local protective effect on periodontal tissues, stimulating nonspecific resistance and correcting cytokine regulation, promoting antibacterial, antioxidant effects, contributed to rapid

elimination of the inflammatory process, which gives grounds to recommend the use of the developed agent for the prevention and treatment of ChGP in tobacco-dependent patients with acid-dependent diseases of the gastrointestinal tract.

4. For the prevention and treatment of ChGP in tobacco-dependent patients on the background of ChHG associated with *H. pylori*, proposed TPC, which consists of the use of the developed gel in combination with ultraphonophoresis and in the form of applications to the gums; probiotic preparation of *Lactobacillus reuteri* strains combination and angioprotective preparation of micronized purified flavonoid fraction. The prophylactic course was the reception of a set of drugs in the treatment regimen 3 times a year (angioprotective drug according to the instructions for use).

5. It is proved that the use of the proposed TPC and prophylactic course in tobacco-dependent patients with primary, first-degree ChGP on the background of ChHG associated with *H.pylori*, was effective in short and long-term follow-up of clinical examination (improvement of hygienic and clinical condition of periodontal tissues), functional study (normalization of microcirculation of periodontal tissues, physicochemical properties of the oral fluid), biochemical study (normalization of LP-AOD balance, local nonspecific resistance, slowing of inflammatory and destructive processes, reduction of microbial contamination of the oral cavity), molecular biological research (reduction in the number and percentage of detection of periodontal pathogens) and reduced prevalence of oral *H. pylori* (according to RUT and PCR analysis). So, the obtained results give grounds to recommend this TPC for implementation in modern dental practice for the usage in this category of patients. It has been shown that the use of TPC and prophylactic course in non-smoking patients with primary, first-degree ChGP on the background of ChHG associated with *H.pylori* showed a pronounced positive therapeutic and prophylactic effect compared to tobacco-dependent patients with identical comorbidity, due to the lack of harmful effects of smoking on the effectiveness of treatment measures.

Key words: chronic generalized periodontitis, smoking, chronic hyperacid gastritis, *Helicobacter pylori*, periodontal microcirculation, treatment, prevention, bee products, bioflavonoids, probiotics, ultraphonophoresis, experimental animals.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Кравченко ЛС, Романова ЮГ, Золотухіна ОЛ. винахідники; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб лікування запальних захворювань тканин пародонту та слизової оболонки порожнини рота з елементами гіперкератозу в курців тютюну. Патент України №121919. 2017 Грудень 26. *(Участь здобувача полягає в наборі матеріалу, аналізі результатів).*

2. Романова ЮГ, Золотухіна ОЛ. Вплив екзогенного фактору – тютюнопаління та супутньої патології шлунку на стан тканин пародонта (огляд літератури). Експериментальна та клінічна стоматологія. 2018;(1(2)):14-17. *(Участь здобувача полягає в аналізі наукових даних, написанні статті).*

3. Золотухіна ОЛ. Оцінка клінічного стану тканин пародонта тютюнозалежних пацієнтів на тлі хронічного гіперацидного гастриту. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених). Тези доповідей; 2018 Квітень 19-20; Одеса. Одеса: ОНМедУ; 2018, с. 152. *(Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, лікуванні хворих, аналізі отриманих результатів, написанні тез).*

4. Золотухіна ОЛ, Романова ЮГ. Патогенетичні аспекти розвитку захворювань тканин пародонта на тлі патології шлунка (огляд літератури). Вісник проблем біології і медицини. 2018;2(144):23-25. *(Участь здобувача полягає в аналізі наукових даних, написанні статті).*

5. Золотухина ЕЛ, Кравченко ЛС, Седлецкая АА. Клиническая эффективность применения нового локального метода лечения и профилактики воспалительных заболеваний пародонта у курящих после закрытого кюретажа. Материалы нац. конгр. с междунар. участием. Паринские чтения 2018.

Перспективные решения в прогнозировании, диагностике, лечении и реабилитации заболеваний черепно-челюстно-лицевой области и шеи. Сборник трудов; 2018 Май 3-4; Минск. Минск: БГУ; 2018, с. 216-218. *(Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, лікуванні хворих, аналізі отриманих результатів, написанні тез).*

6. Кравченко ЛС, Золотухіна ОЛ, Романова ЮГ. винахідники; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб місцевого лікування запальних захворювань слизової оболонки порожнини рота і тканин пародонта. Патент України №130112. 2018 Листопад 26. *(Участь здобувача полягає в наборі матеріалу, аналізі результатів).*

7. Кравченко ЛС, Романова ЮГ, Золотухіна ОЛ, Герасимова ІВ, Івченко НА. Спосіб місцевого лікування запальних захворювань слизової оболонки порожнини рота і тканин пародонту: інформ. лист № 190. Київ: Фотоофсетна лаб. Укрмедпатентінформ МОЗ України; 2018. 3 с. *(Участь здобувача полягає в наборі матеріалу, аналізі результатів).*

8. Zolotukhina OL, Romanova IuG, 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. Wiadomości Lekarskie. 2018;LXXI(9):1695-1700. *(Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих результатів, написанні статті).*

9. Золотухіна ОЛ, Романова ЮГ, Кравченко ЛС. Особливості перебігу запальних захворювань тканини пародонта на тлі супутніх кислотозалежних захворювань шлунку. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Медичні науки: напрямки та тенденції розвитку в Україні та світі. Тези доповідей; 2019 Червень 14-15; Одеса. Одеса: ГО «Південна фундація медицини»; 2019, с. 21-26. *(Участь здобувача полягає в аналізі наукових даних, написанні тез).*

10. Золотухіна ОЛ, Чумаченко ВА, Романова ЮГ. Біохімічні маркери ротової рідини тютюнозалежних пацієнтів із запальними захворюваннями тканин

пародонта на тлі хронічного гіперацидного гастриту. Одеський медичний журнал. 2019;(6(176)):20-23. *(Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, заборі матеріалу для подальших лабораторних досліджень, аналізі отриманих результатів, написанні статті).*

11. Золотухіна ОЛ, Єрьомін ЮВ, Кравченко ЛС, Бас ОА. Методи діагностики інфекції *Helicobacter pylori* порожнини рота у стоматологічній практиці. Інтегративна антропологія. 2019;(1(33)):28-32. *(Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, заборі матеріалу для подальших біохімічних досліджень, аналізі отриманих результатів, написанні статті).*

12. Золотухіна ОЛ, Романова ЮГ. Динаміка біохімічних маркерів ротової рідини тютюнозалежних пацієнтів із запальними захворюваннями тканин пародонта на тлі хронічного гіперацидного гастриту впродовж лікування із застосуванням лікувально-профілактичного комплексу. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020;5(3(25)):319-327. *(Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, заборі матеріалу для подальших лабораторних досліджень, лікуванні хворих, аналізі отриманих результатів, написанні статті).*

13. Золотухіна ОЛ. Оцінка показників швидкості слиновиділення та стану кислотно-лужного балансу ротової рідини в динаміці лікування тютюнозалежних пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом на тлі хронічного гіперацидного гастриту. Вісник стоматології. 2020;35(1(110)):18-22.

14. Золотухіна ОЛ, Романова ЮГ. Ефективність комплексного лікування хронічного генералізованого пародонтиту у тютюнозалежних пацієнтів з хронічним гіперацидним гастритом у віддалені строки спостережень. Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. Сучасні тенденції у медичних та фармацевтичних науках. Тези доповідей; 2020 Грудень 4-5; Київ. Київ: ГО «Київський медичний науковий центр»; 2020, с. 45-49. *(Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, заборі матеріалу, лікуванні хворих, аналізі отриманих результатів, написанні тез).*

15. Золотухіна ОЛ, Романова ЮГ, Шнайдер СА. Характеристика змін мікрофлори пародонтальних кишень після комплексного лікування

тютюнозалежних пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом на тлі хронічного гіперацидного гастриту. Вісник стоматології. 2020;37(3(112)):30-35. *(Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, заборі матеріалу для подальших лабораторних досліджень, лікуванні хворих, аналізі отриманих результатів, написанні статті).*

16. Золотухіна ОЛ, Романова ЮГ, Скиба ВЯ, Гнатенко ВМ. Оцінка стану гемодинаміки в системі мікроциркуляції тканин пародонта у тютюнозалежних пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом на тлі хронічного гіперацидного гастриту. Вісник проблем біології і медицини. 2020;4(158):338-342. *(Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, лікуванні хворих, аналізі отриманих результатів, написанні статті).*

17. Золотухіна ОЛ, Романова ЮГ, Маслов ОВ. Визначення поширеності оральної інфекції *Helicobacter pylori* у тютюнозалежних пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом на тлі хронічного гіперацидного гастриту впродовж лікування. Проблеми безперервної медичної освіти та науки. 2020;4(40):50-54. *(Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, заборі матеріалу для подальших біохімічних досліджень, лікуванні хворих, аналізі отриманих результатів, написанні статті).*

18. Zolotukhina OL, Romanova IuG, Pyndus TO, Romanov GO, Tkachenko IM. Evaluation the effectiveness of treatment-and-prophylactic complex in tobacco-addicted patients with chronic generalized periodontitis on the background of chronic hyperacid gastritis. Wiadomości Lekarskie. 2020;LXXIII(12, part1):2607-2611. *(Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, лікуванні хворих, аналізі отриманих результатів, написанні статті).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	23
ВСТУП	25
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ДАНІ ЩОДО ВПЛИВУ ФАКТОРІВ РИЗИКУ – ТЮТЮНОПАЛІННЯ ТА СУПУТНЬОЇ ПАТОЛОГІЇ ШЛУНКОВО- КИШКОВОГО ТРАКТУ НА СТАН ТКАНИН ПАРОДОНТА (огляд літератури).....	34
1.1. Пародонтит як медико-соціальна проблема, роль факторів ризику в етіології й патогенезі хронічного генералізованого пародонтиту.....	34
1.2. Тютюнопаління як фактор ризику розвитку захворювань тканин пародонта.....	43
1.2.1 Сучасні погляди на проблему тютюнопаління як фактору ризику та його вплив на організм людини.....	43
1.2.2. Вплив тютюнопаління на стан тканин пародонта та склад ротової рідини.....	47
1.3. Аспекти виникнення та розвитку запальних захворювань тканин пародонта на тлі супутньої патології шлунково-кишкового тракту.....	50
1.3.1. Особливості розвитку та перебігу запальних захворювань тканин пародонта на тлі хронічного гіперацидного гастриту як коморбідного захворювання.....	50
1.3.2. Роль <i>Helicobacter pylori</i> у патогенних механізмах уражень тканин пародонта.....	54
1.4. Особливості застосування пробіотиків, препаратів природного та рослинного походження у поєднанні з фізіотерапією для профілактики та лікування хронічного генералізованого пародонтиту.....	59
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ, ОБ’ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	66
2.1. Об’єкти та методи експериментальних досліджень.....	67
2.2. Об’єкти та методи клінічних досліджень.....	75
2.2.1. Клінічна характеристика пацієнтів груп спостереження.....	76

2.2.2. Клінічні методи обстеження хворих.....	80
2.3. Функціональні методи дослідження	82
2.4. Лабораторні методи дослідження.....	84
2.4.1. Біохімічні методи дослідження.....	84
2.4.2. Молекулярно-біологічні дослідження.....	86
2.5. Схема проведення лікувально-профілактичних заходів.....	88
2.6. Методи статистичної обробки результатів дослідження.....	92
РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ РОЗРОБЛЕНОГО ГЕЛЮ ПРИ ЛІКУВАННІ ПАРОДОНТИТУ НА ТЛІ ГІПЕРАЦИДНОГО ГАСТРИТУ ПРИ ДІЇ ТЮТЮНОВОГО ДИМУ	93
3.1. Оцінка токсико-гігієнічних показників розробленого гелю	93
3.2. Вивчення стану тканин пародонта щурів при відтворенні пародонтиту на тлі гіперацидного гастриту в умовах інтоксикації тютюновим димом.....	95
3.3. Вплив місцевого застосування розробленого гелю на біохімічні показники тканин пародонта, сироватки крові у щурів в умовах моделювання пародонтиту на тлі гіперацидного гастриту при інтоксикації тютюновим димом.....	99
РОЗДІЛ 4. РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ І ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ОБСТЕЖЕНЬ ТЮТЮНОЗАЛЕЖНИХ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМ ПАРОДОНТИТОМ НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО ГІПЕРАЦИДНОГО ГАСТРИТУ	104
4.1. Клінічна оцінка стану тканин пародонта тютюнозалежних пацієнтів на тлі хронічного гіперацидного гастриту.....	104
4.2. Оцінка функціонального стану органів і тканин порожнини рота та фізико- хімічних властивостей ротової рідини у тютюнозалежних пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом на тлі хронічного гіперацидного гастриту.....	110
4.3. Оцінка біохімічних та імунологічних показників ротової рідини у тютюнозалежних пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом на тлі хронічного гіперацидного гастриту	112

4.4. Оцінка стану мікробіоценозу пародонтальних кишень у тютюнозалежних пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом на тлі хронічного гіперацидного гастриту	119
---	-----

РОЗДІЛ 5. КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ЗАПРОПОНОВАНОГО ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ У ТЮТЮНОЗАЛЕЖНИХ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМ ПАРОДОНТИТОМ НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО ГІПЕРАЦИДНОГО ГАСТРИТУ.....126

5.1. Клінічна оцінка ефективності застосування запропонованого ЛПК у тютюнозалежних пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом на тлі хронічного гіперацидного гастриту.....	126
--	-----

5.2. Оцінка ефективності застосування запропонованого ЛПК за показниками функціонального стану органів і тканин порожнини рота та фізико-хімічних властивостей ротової рідини у тютюнозалежних пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом на тлі хронічного гіперацидного гастриту.....	135
---	-----

5.3. Динаміка змін біохімічних та імунологічних показників ротової рідини у тютюнозалежних пацієнтів з генералізованим пародонтитом на тлі хронічного гіперацидного гастриту після застосування запропонованого ЛПК.....	142
--	-----

5.4 Оцінка змін мікрофлори пародонтальних кишень у тютюнозалежних пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом на тлі хронічного гіперацидного гастриту після застосування запропонованого ЛПК.....	160
---	-----

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....174

ВИСНОВКИ182

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....185

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ186

ДОДАТКИ.....213

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

- АОЗ – антиоксидантний захист
- АПІ – антиоксидантно-прооксидантний індекс
- БАР – біологічно активні речовини
- ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
- ВРО – вільнорадикальне окислення
- ГП – генералізований пародонтит
- ДК – дієнові кон'югати
- ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота
- ІК – індекс курця
- ЛПК – лікувально-профілактичний комплекс
- МДА – малоновий діальдегід
- ММП – матричні металопротеїнази
- МОФФ – мікронізована очищена флавоноїдна фракція
- НАМН – Національна Академія медичних наук України
- НДР – науково-дослідна робота
- ОНМедУ – Одеський національний медичний університет
- ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція
- ПМЯЛ – поліморфноядерні лейкоцити
- ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів
- РКБТ ВООЗ – Рамкова конвенція ВООЗ по боротьбі проти тютюну
- РП – ротова порожнина
- СД – ступінь дисбіозу
- СО – слизова оболонка
- СОД – супероксиддисмутаза
- СОПР – слизова оболонка порожнини рота
- СОШ – слизова оболонка шлунку

УЗДГ – ультразвукова доплерографія

ХГ – хронічний гастрит

ХГГ – хронічний гіперацидний гастрит

ХГП – хронічний генералізований пародонтит

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ШУТ – швидкий уреазний тест

A. actinomycetemcomitans – *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

F. nucleatum – *Fusobacterium nucleatum*

Hp, H. pylori – *Helicobacter pylori*

IL –інтерлейкін

L. reuteri – *Lactobacillus reuteri*

ОHI-S – індекс гігієни спрощений

OPG – остеопротегерин

P. endodontalis – *Porphyromonas endodontalis*

P. gingivalis – *Porphyromonas gingivalis*

P. intermedia – *Prevotella intermedia*

Pi – індекс пульсації Гослінга

PI – пародонтальний індекс

PMA – папілярно-маргінально-альвеолярний індекс

RANK – рецептор активатора ядерного фактору каппа В

RANKL – ліганд рецептора активатора ядерного фактору каппа В

Ri – індекс периферичного опору кровотоку Пурселло

T. denticola – *Treponema denticola*

T. forsythia – *Tannerella forsythia*

TNF – фактор некрозу пухлин

ВСТУП

Актуальність теми.

На сьогоднішній день захворювання тканин пародонта залишаються важливою, невирішеною до кінця проблемою сучасної стоматології [26, 81, 93, 144]. Пародонтальна патологія, як відомо, характеризується мультифакторністю, широкою розповсюдженістю серед осіб молодого, працездатного віку, затяжним перебігом, схильністю до хронізації запальних процесів, недостатньою ефективністю наявних методів лікування і профілактики [26, 34, 81, 116, 165].

Найпоширенішою патологією тканин пародонта виступає хронічний генералізований пародонтит (ХГП) [6, 17, 26, 129, 157, 168]. Згідно з сучасними даними, важливу роль у етіології та патогенезі ХГП відіграють фактори ризику, зокрема супутні соматичні захворювання, соціально-економічні умови життя людей, їх поведінка та звички [20, 23, 26, 28, 30 81, 144]. Через схожість анатомо-фізіологічної, гістологічної будови тканин пародонта і шлунково-кишкового тракту (ШКТ), тканини пародонта, поза сумнівом, залучаються у патологічний процес на тлі соматичної патології ШКТ [5, 11, 44, 104, 128, 131]. Найпоширенішою патологією ШКТ у людей молодого віку є хронічний гастрит (ХГ), зокрема з гіперсекреторним станом, зважаючи на сучасний ритм життя, характер харчування, стресові фактори та шкідливі звички [63, 112, 140, 160]. Багатьма дослідниками ротова порожнина (РП) розглядається як постійний резервуар бактерії *Helicobacter pylori* (*H. pylori*, *Hp*), однак до цього часу остаточно не з'ясована роль персистенції останньої у розвитку та прогресуванні запальних захворювань тканин пародонта у хворих на ХГ [2, 75, 84, 113, 210].

Однією зі шкідливих звичок людини, яка накладає значний відбиток на стані тканин РП та на організм в цілому, виступає фактором ризику розвитку захворювань тканин пародонта є тютюнопаління [19, 62, 122, 130, 173, 178, 191]. Широкомасштабний негативний вплив тютюнопаління на тканини РП здійснюється безпосередньо, адже РП є первинним місцем контакту організму з токсичними та

канцерогенними речовинами, які входять до складу тютюнового диму [46, 94, 147, 172, 228].

Слід зазначити, що поширення ХГП свідчить про недостатню наявність ефективних методів профілактики та лікування даної патології, тому залишається актуальним питання пошуку і розробки нових більш ефективних, сучасних, комплексних лікувально-профілактичних засобів для використання в пародонтології [8, 26, 114, 142].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи (НДР) кафедри терапевтичної стоматології Одеського національного медичного університету (ОНМедУ) на тему: «Розробка методів діагностики, лікування та профілактики захворювань тканин пародонту та слизової оболонки порожнини рота у хворих із системними порушеннями гомеостазу» (ДР № 0115U006642) та держбюджетної теми ОНМедУ: «Розробка нових лікувально-профілактичних засобів та обґрунтування їх застосування у комплексному лікуванні уражень слизової оболонки порожнини рота за умов екзогенних та ендогенних факторів ризику» (ДР № 0116U008934). Здобувачка є співвиконавцем окремих фрагментів зазначених тем.

Мета дослідження – підвищення ефективності профілактики і лікування хронічного генералізованого пародонтиту у тютюнозалежних пацієнтів на тлі хронічного гіперацидного гастриту шляхом обґрунтування і розробки лікувально-профілактичного комплексу.

Завдання дослідження:

1. Визначити особливості клінічного стану тканин пародонта, стану мікроциркуляції, фізико-хімічних властивостей ротової рідини, місцевого імунітету, перекисного окислення ліпідів, системи антиоксидантного захисту в ротовій порожнині, маркерів запалення та деструкції тканин, активності мікрофлори пародонтальних кишень у тютюнозалежних пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом на тлі хронічного гіперацидного гастриту, асоційованого з *Helicobacter pylori*.

2. Розробити гель для догляду за ротовою порожниною на основі біологічно активних речовин, дослідити його токсико-гігієнічні показники та основні властивості на відтворених моделях пародонтиту та патології шлунку при інтоксикації тютюновим димом у щурів.

3. Визначити в експерименті ефективність розробленого гелю для догляду за ротовою порожниною за умов моделювання пародонтиту та патології шлунку при інтоксикації тютюновим димом у щурів.

4. Розробити лікувально-профілактичний комплекс як спосіб профілактики і лікування хронічного генералізованого пародонтиту у тютюнозалежних пацієнтів на тлі хронічного гіперацидного гастриту, асоційованого з *Helicobacter pylori*, та дослідити його ефективність в динаміці.

5. Оцінити результати ефективності застосування лікувально-профілактичного комплексу для профілактики та лікування хронічного генералізованого пародонтиту у тютюнозалежних пацієнтів на тлі хронічного гіперацидного гастриту, асоційованого з *Helicobacter pylori*, на основі даних клініко-лабораторних методів досліджень і впровадити в лікувальну практику.

Об'єкт дослідження – хронічний генералізований пародонтит у тютюнозалежних пацієнтів на тлі хронічного гіперацидного гастриту, асоційованого з *Helicobacter pylori*, та експериментальних тварин з відтвореною патологією шлунку при інтоксикації тютюновим димом.

Предмет дослідження: обґрунтування та оцінка ефективності застосування запропонованого лікувально-профілактичного комплексу, спрямованого на профілактику і лікування хронічного генералізованого пародонтиту у тютюнозалежних пацієнтів на тлі хронічного гіперацидного гастриту, асоційованого з *Helicobacter pylori*.

Методи дослідження: аналітичні – для визначення мети та завдань дослідження; експериментальні – для моделювання пародонтиту, патології шлунку при інтоксикації тютюновим димом у щурів та дослідження ефективності розробленого гелю для догляду за РП; клінічні – для оцінки стоматологічного

статусу хворих й оцінки ефективності запропонованого лікувально-профілактичного комплексу (ЛПК); функціональні – для оцінки стану мікроциркуляції в тканинах пародонта та фізико-хімічних властивостей ротової рідини; біохімічні – для оцінки активності показників перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), ферментів антиоксидантного захисту (АОЗ), показників місцевої резистентності РП, маркерів запалення та мікробного обсіменіння, експрес-діагностики інфекції *H. pylori* у РП за загальною уреазною активністю; молекулярно-біологічні – для виявлення пародонтопатогенів та бактерії *H. pylori* у вмісті пародонтальних кишень; статистичні – для обробки отриманих результатів дослідження та визначення їх вірогідності.

Наукова новизна отриманих результатів.

Вперше розглянутий одночасний вплив тютюнопаління та кислотозалежного захворювання шлунку – хронічного гіперацидного гастриту, асоційованого з *H. pylori*, на стан тканин пародонта, спираючись на показники клінічних, функціональних, біохімічних та молекулярно-біологічних досліджень.

Вперше встановлено, що погіршення показників клінічного стану (зростання показників індексів ОНІ-S у 1,3 раза, РІ на 6,7% та РМА у 1,1 раза, на тлі більш низького ступеня кровоточивості ясенних і пародонтальних кишень при зондуванні у курців тютюну (на 15,3%), стану мікроциркуляції тканин пародонта (зниження індексу периферичного опору кровотоку Пурселло Rі у 2,7 раза та збільшення індексу пульсації Гослінга Rі у 1,9 раза), фізико-хімічних властивостей ротової рідини (зниження швидкості слиновиділення у 1,7 раза), місцевого імунітету (активність лізоциму знижувалась на 42,6%), перекисного окислення ліпідів (рівні малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів були значно вище на 38,0%, 46,2% відповідно), антиоксидантного захисту в ротовій порожнині (активність супероксиддисмутази підвищувалась на 36,7%, активність каталази знижувалась на 32,6%), маркерів запалення та деструкції тканин (активність еластази зростала на 72,8%), стану мікробіоценозу пародонтальних кишень (ступінь дисбіозу зростає у 2,6 раза, спостерігається найвищий рівень пародонтопатогенів за кількісними

характеристиками та відсотком виявлення) спостерігається у тютюнозалежних пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом на тлі хронічного гіперацидного гастриту, асоційованого з *H. pylori*, у порівнянні з даною категорією хворих, але без шкідливої звички – тютюнопаління, що пояснюється шкідливим впливом фактору ризику тютюнопаління на перебіг коморбідних патологій тканин пародонта і шлунково-кишкового тракту.

Уточнено наукові дані щодо наявності інфекції *H. pylori* у ротовій порожнині за результатами швидкого уреазного тесту (у 70,8 % обстежених осіб) та полімеразної ланцюгової реакції (у 62,5 % обстежених осіб).

Вперше визначено структурно-метаболичні зміни в тканинах пародонта щурів при відтворенні пародонтиту з модельованим гіперацидним гастритом, в умовах інтоксикації тютюновим димом (зростання еластазної активності в тканинах ясен в 1,35 раза, вмісту малонового діальдегіду у 2,33 раза; активність каталази зменшувалася в 1,5 раза, підвищення концентрацій цитокінів IL-6 у 3,7 раза та зниження IL-10 у 2,4 раза у сироватці крові стосовно групи інтактних тварин).

Вперше розроблений гель для догляду за порожниною рота на основі апіпродуктів та біологічно активних речовин, досліджено його токсико-гігієнічні показники, основні властивості та ефективність застосування на відтворених моделях пародонтиту та патології шлунку при інтоксикації тютюновим димом у експериментальних тварин.

Вперше запропоновано та вивчено ефективність лікувально-профілактичного комплексу, до складу якого входить розроблений гель, пробіотичний препарат комбінації штамів *Lactobacillus reuteri* та ангіопротекторний препарат мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції, як способу лікування і профілактики хронічного генералізованого пародонтиту у тютюнозалежних пацієнтів на тлі хронічного гіперацидного гастриту, асоційованого з *H. pylori*, за результатами клінічного обстеження (за позитивною динамікою показників індексу гігієни ОНІ-S, індексів РМА, РІ, індексу кровоточивості), функціонального дослідження (індекс Гослінга Рі після лікування знизився на 20,2%, індекс Пурсело Рі зріс на 42,2% у

порівнянні із показниками до лікування та через 18 місяців досягли показників норми; показники швидкості слиновиділення та рН ротової рідини майже досягли рівня контрольної групи вже на 21 добу), біохімічного дослідження (нормалізація балансу перекисного окислення ліпідів й антиоксидантного захисту, місцевої неспецифічної резистентності, сповільнення запально-деструктивних процесів, зниження мікробного обсіменіння ротової порожнини), молекулярно-біологічного дослідження (зниження кількості й відсотка виявлення бактерій *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Porphyromonas endodontalis*; повна елімінація бактерій *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*) та зниженими показниками поширеності *H. pylori* в ротовій порожнині (за даними полімерної ланцюгової реакції складала 25,0% після лікування проти 62,5% до лікування, за даними швидкого уреазного тесту – 45,8% після лікування, 41,7% – через 6 місяців, 33,3% – через 12 місяців проти 70,8% до лікування).

Практичне значення результатів дослідження.

Розроблено, обґрунтовано й впроваджено гель «Апісан» для догляду за ротовою порожниною на основі апіпродуктів та інших біологічно-активних речовин, та спосіб його застосування для місцевого лікування та профілактики запальних і дистрофічно-запальних захворювань тканин пародонта (патент на корисну модель України №121919, 2017) [86].

Розроблено, обґрунтовано та впроваджено спосіб місцевого лікування запальних і дистрофічно-запальних захворювань тканин пародонта, заснованого на застосуванні розробленого гелю «Апісан» для догляду за ротовою порожниною у поєднанні з фізіотерапією – ультрафонофорезом (патент на корисну модель України №130112, 2018) [87, 88].

За матеріалами дисертації видано інформаційний лист № 190-2018 «Спосіб місцевого лікування запальних захворювань слизової оболонки порожнини рота і тканин пародонту» (Київ, 2018) [89].

Розроблено, обґрунтовано та впроваджено лікувально-профілактичний комплекс, до складу якого входить розроблений гель як у поєднанні з

ультрафонофорезом, так і у вигляді самостійних аплікацій на ясна; пробіотичний препарат комбінації штамів *Lactobacillus reuteri* та ангіопротекторний препарат мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції, а також профілактичний курс прийому комплексу препаратів в режимі лікування 3 рази на рік, для профілактики й лікування запальних і дистрофічно-запальних захворювань тканин пародонта у тютюнозалежних пацієнтів та у пацієнтів, які не палять, з хронічним гіперацидним гастритом, асоційованим з *H. pylori*, спрямований на нормалізацію мікроциркуляції тканин пародонта, покращення гігієнічного стану ротової порожнини, зменшення запальних явищ, стабілізацію саливації, балансу системи перекисного окислення ліпідів і антиоксидантного захисту, підвищення структурної резистентності тканин пародонта й нормалізацію мікробіоценоза порожнини рота як у найближчі, так і у віддалені терміни.

Результати дисертаційної роботи впроваджені в клінічну практику та навчально-методичний процес на кафедрі терапевтичної стоматології ОНМедУ, м. Одеса; на кафедрі терапевтичної стоматології Приватного закладу вищої освіти МОН України «Одеський міжнародний медичний університет»; на кафедрі терапевтичної стоматології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, м. Вінниця; на кафедрі терапевтичної стоматології Вищого навчального закладу «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава; на кафедрі терапевтичної стоматології Приватного вищого навчального закладу «Київський медичний університет»; на кафедрі терапевтичної стоматології Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, м. Тернопіль; на кафедрі терапевтичної стоматології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці; кафедрі терапевтичної стоматології Вищого навчального закладу МОН України «Ужгородський національний університет», м. Ужгород; на кафедрі стоматології Харківського національного медичного університету, м. Харків; Університетського стоматологічного центру Харківського національного медичного університету, м. Харків; ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії» НАМН України, м.

Одеса; КНП «Одеська обласна клінічна стоматологічна поліклініка» ООР», м. Одеса; КУ «Міська стоматологічна поліклініка №5» м. Одеси; ДЗ «Басейнова стоматологічна поліклініка МОЗ України», м. Одеса; КНП «Стоматологічна поліклініка № 4» ОМР, м. Одеса; СК «Профідент», м. Одеса.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням здобувача. Спільно з науковим керівником було визначено мету й завдання дослідження, підібрано відповідні методи дослідження та розроблено практичні рекомендації. Автором самостійно проведено аналіз даних наукової літератури з обраної теми, патентно-інформаційний пошук та обрано об'єкт дослідження.

Автором особисто проведені клінічні обстеження, забір матеріалів для лабораторних досліджень, лікувальні заходи, аналіз та статистична обробка отриманих даних, оцінка й узагальнення результатів клінічних та лабораторних досліджень, сформульовані основні висновки роботи, оформлення дисертаційної роботи.

У наукових працях, опублікованих у співавторстві, участь дисертанта є визначальною, здобувачу належать матеріали та висновки.

Клінічні дослідження проведені на базі кафедри терапевтичної стоматології ОНМедУ КНП «Одеська обласна клінічна стоматологічна поліклініка» ООР (м. Одеса). Лабораторно-інструментальні дослідження виконані спільно зі співробітниками відділу лабораторної діагностики та імунології ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України» (м. Харків), молекулярно-генетичної лабораторії ТОВ «ГЕРМЕДТЕХ» (згодом ТОВ «ДЖІ-ЛАБ», м. Одеса), Багатопрофільного медичного центру ОНМедУ Консультативно-діагностичного поліклінічного відділення (м. Одеса).

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи були оприлюднені й обговорені на Науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 100-річчю з дня народження С.І. Корхова «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених)»

(Одеса, 2018); Національному конгресі з міжнародною участю «Паринские чтения 2018» «Перспективные решения в прогнозировании, диагностике, лечении и реабилитации заболеваний черепно-челюстно-лицевой области и шеи» (Мінськ, 2018); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи розвитку сучасної стоматології», присвяченій 90-річчю від дня заснування ДУ «ІСЦЛХ НАМН» (Одеса, 2018); Симпозіумі молодих вчених та лікарів у рамках IX (XVI) з'їзду громадської організації «Асоціація стоматологів України» «Національна програма профілактики основних стоматологічних захворювань як складова державної системи охорони здоров'я України» (Київ, 2018); Міжнародній науково-практичній конференції «Медичні науки: напрямки та тенденції розвитку в Україні та світі» ГО «Південна фундація медицини» (Одеса, 2019); Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні тенденції у медичних та фармацевтичних науках» ГО «Київський медичний науковий центр» (Київ, 2020).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 18 наукових робіт, з них 9 статей (7 – у провідних фахових виданнях, включених до переліку наукових фахових видань України, затвердженого МОН України; 2 – у періодичних наукових виданнях інших держав, що входять до наукометричної бази Scopus, надруковані у державі Європейського Союзу), 2 патенти України на корисну модель, 1 інформаційний лист, 2 огляди літератури, 4 тези доповідей у матеріалах конгресів та науково-практичних конференцій.

Структура і обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 231 сторінці друкованого тексту та складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів, об'єктів та методів дослідження, 3-х розділів власних досліджень, аналізу та обговорення отриманих результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, переліку використаної літератури (237 джерел, з яких 63 англomовних), 8 додатків. Робота містить 54 таблиці, ілюстрована 31 рисунком.

РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ДАНІ ЩОДО ВПЛИВУ ФАКТОРІВ РИЗИКУ – ТЮТЮНОПАЛІННЯ ТА СУПУТНЬОЇ ПАТОЛОГІЇ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ НА СТАН ТКАНИН ПАРОДОНТА (огляд літератури)

1.1. Пародонтит як медико-соціальна проблема, роль факторів ризику в етіології й патогенезі хронічного генералізованого пародонтиту

Захворювання тканин пародонта займають провідну позицію серед сукупності стоматологічних проблем і за медико-соціальною значимістю виступають як найбільш актуальні у сучасній стоматології [26, 81, 93, 123, 144]. За даними ВООЗ розповсюдженість захворювань тканин пародонта серед осіб молодого віку досягає 98% та має тенденції до зростання з віком, що також корелює зі збільшенням як ступеня, так і тяжкості захворювання [93, 144]. В Україні показник захворюваності тканин пародонта становить від 81,5% до 86% дорослого населення, серед молодих людей у віці до 19 років цей показник становить 60-89%, а в осіб у віці від 20 до 40 років - 65-98% [17, 34]. За оцінками The Global Burden of Disease Study 2016 року, половина населення світу (3,58 мільярда осіб) страждає від захворювань ротової порожнини, при цьому найпоширенішим серед оцінюваних уражень є карієс постійних зубів [186]. Важкі захворювання пародонта, які можуть призводити до випадання зубів, є 11-ми за значимістю серед поширених в світі хвороб. За даними ВООЗ європейського регіону важкі захворювання тканин пародонта виявляються у 5–20% дорослих середнього віку (35–44 років) у Європі та до 40% людей старшого віку (65–74 роки) [186]. Висока розповсюдженість захворювань пародонта обумовлена складністю питань етіопатогенезу даної патології, безсимптомним перебігом на ранніх стадіях, залежністю від багатьох чинників як місцевого, так і загального характеру, що можуть поєднуватися, схильністю до хронізації, високим рівнем ускладнень, що є наслідком втрати зубів і порушення функцій зубощелепної системи [26, 34, 81, 93, 144, 165].

Висока поширеність та інтенсивність пародонтальної патології, поліетіологічний характер, зростання кількості випадків агресивних форм пародонтиту у молодого працездатного населення планети, дають поштовх до більш детального вивчення питань етіопатогенезу та пошуку нових ефективних методів і засобів лікування даної патології [8, 23, 114, 128, 167]. Найбільш поширеним серед дистрофічно-запальних захворювань пародонта є хронічний генералізований пародонтит, який виникає на тлі екзогенних та ендогенних чинників, що може призводити до втрати зубів, порушень у зубощелеповій системі та впливати на весь організм в цілому [17, 23, 26, 81, 90, 133, 144, 167, 170].

Багато авторів стверджують, що генералізований пародонтит (ГП) являє собою етіологічно і патогенетично гетерогенне захворювання, яке розвивається внаслідок комбінованого впливу місцевих і загальних факторів, реалізація патогенного впливу яких відбувається на тлі перевищення сили останніх над захисними властивостями тканин при зміненій реактивності макроорганізму [81, 144]. У патогенезі захворювань тканин пародонта беруть участь ряд нейро-регуляторних, нейро-трофічних, мікроциркуляторних, біохімічних, імунологічних і функціональних порушень, що у результаті призводять до деструкції пародонтальних тканин [95, 107, 116, 133]. Розвиток, прогресуючий перебіг та неефективність терапії пов'язані з наявністю модифікованих (тютюнопаління, нераціональне харчування, гіподинамія, вживання алкоголю, зміна клініко-лабораторних показників) і немодифікованих (стать, вік, генетика) факторів ризику [18, 28, 62, 94, 144, 152, 181].

Одними із провідних етіологічних чинників розвитку захворювань пародонта є мікроорганізми зубної бляшки, які спроможні прямо або опосередковано чинити шкідливий вплив на тканини пародонта завдяки секреції токсинів й ензимів (колагеназа, протеаза, кератиназа, нейромідаза, фосфоліпаза А), пригніченню факторів захисту організму та функцій імунокомпетентних клітин за допомогою бактеріальних структурних компонентів, які визначають патогенний потенціал бактерій (пептидоглікани, ліпополісахариди, ліпотейхоєві кислоти, фімбрії,

джгутики, капсули і S-шари) [116, 133, 146]. Вони здатні викликати імунні реакції організму, апоптоз клітин, пошкодження клітин ясен, колагенових волокон, резорбцію кісткової тканини, стимуляцію продукування біологічно активних речовин (БАР) і цитокінів [116, 185, 234]. Клінічна картина захворювань пародонта залежить не тільки від кількісного складу біоплівки, а також від факторів вірулентності мікроорганізмів – адгезії до клітин, колонізації на їхній поверхні, пенетрації в ці клітини, інвазії в підлеглі тканини та агресії проти факторів захисту макроорганізму [76, 93, 116, 219].

Мікрофлора РП – високочутлива система мікробіоти, що виступає індикатором патологічних змін, які розвиваються локально у РП та організмі в цілому [15, 106, 116, 133]. Мікроорганізми зубної бляшки проникають в епітеліальний шар та строму сполучної тканини ясен, чим спричиняють запальні процеси, крім того, викликають дефект епітелію дна ясенної борозни, утворюючи патологічну кишеню, та деструкцію кісткової тканини альвеолярного паростка. Таким чином, патогенні мікроорганізми спроможні проникати в глиб тканин пародонта, збільшуючи площу інфікування. Якщо при ХГП патологічні кишені досягають глибини 4-5 мм, то у сукупності вони утворюють хронічно інфіковану рану. У пацієнтів з 28 зубами площа біоплівки загалом складає приблизно 72 см², що відповідає площі поверхні долоні [95, 116, 133, 171, 190].

Мікроорганізми, які часто виявляються в організмі здорової людини та за нормальних умов не викликають патологічні реакції, утворюють його нормальну мікрофлору. Нормальний мікробіоценоз РП необхідний для підтримування гомеостазу слизової оболонки порожнини рота (СОПР), пародонта, слинних залоз і твердих тканин зубів. Представники нормальної мікрофлори РП перешкоджають обсіменінню СОПР патогенними мікроорганізмами, блокуючи рецептори епітеліоцитів від адгезії останніх. Антагоністична активність нормальної мікробної флори стосовно до патогенних і умовно-патогенних бактерій проявляється внаслідок синтезу ними бактерицидних речовин, органічних кислот, метаболітів з антибіотичною активністю [11, 96, 100, 116]. Стан порушення балансу в системі

мікробіоценозу РП називають терміном «дисбіоз», який характеризується перевищенням кількості умовно-патогенної та патогенної флори при зниженні кількості або повної відсутності представників нормальної мікрофлори. Особливу роль у розвитку дисбалансу мікрофлори РП відводять неправильному харчуванню, нераціональній антибіотикотерапії, хронічним захворювання ШКТ, гіповітамінозу, імунодефіцитним станам, тютюнопалінню та ін. Саме здатність організму до підтримання стабільності у мікроекології РП, балансу між нормальною і умовно-патогенною мікрофлорою є важливою умовою у протистоянні патологічним процесам [96, 100, 106, 116, 155, 156].

У 1998 році дослідник S. Socransky сформулював так звану класифікацію пародонтальних мікробних комплексів:

1. «Червоний комплекс» – *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Bacteroides forsythus* (*Tannerella forsythia*). Цей комплекс володіє найвищою пародонтопатогенністю.

2. «Помаранчевий комплекс» – *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Campylobacter rectus*, *Campylobacter showae*, *Eubacterium nodatum*, *Prevotella nigrescens*, *Peptostreptococcus micros*.

3. «Зелений комплекс» – *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Campilobacter concisus*, *Eikenella corrodens*, *Capnocytophaga*, *Campilobacter concisus*, *Eikenella corrodens*, *actinomycetemcomitans*, *Capnocytophaga*.

4. Жовтий комплекс» – *Streptococcus mitis*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus israilis*.

5. «Пурпурний комплекс» – *Actinomyces odontoliticus* і *Veilonella parvulla* [222, 223].

Основою об'єднання бактеріальних комплексів виступають сигнальні та метаболічні взаємозв'язки між бактеріями та загальна активація на тлі дії факторів ризику [222, 223]. Поняття «пародонтопатогенна мікрофлора» обумовлене експериментальними дослідженнями, за допомогою яких було встановлено роль певних мікроорганізмів у розвитку пародонтальної патології при підвищеній

чисельності ймовірного збудника в осередку ураження, наявності імунної відповіді на антиген даного збудника, факторів вірулентності й патогенності щодо пародонтальних тканин, а також покращення клінічного стану при зменшенні чисельності збудника в осередку [116, 133, 222, 223]. Деякі дослідження вказують на наявність у здорових людей небезпечних пародонтопатогенів, хоча ступінь обсіменіння в середньому виявляється значно нижче, ніж у пацієнтів з пародонтитом [106, 116, 184, 190].

Porphyromonas gingivalis (*P. gingivalis*) – нерухомі грамнегативні анаеробні палички. Вважаються найбільш вірогідними збудниками захворювань пародонта, виявлення яких свідчить про високий ризик прогресування пародонтиту. Індукція *P. gingivalis* продукції цитокінів призводить до деструкції тканин пародонта й кісткової тканини [116, 190, 206, 234]. ***Actinobacillus actinomycetemcomitans*** (*A. actinomycetemcomitans*) – нерухомі грамнегативні факультативно-анаеробні палички. Даний збудник, асоційований з активною фазою деструкції пародонта, виробляє сильний лейкотоксин, який руйнує лейкоцити, моноцити і нейтрофіли, що, у свою чергу, пригнічує захисні механізми макроорганізму [116, 184]. ***Tannerella forsythia*** (*T. forsythia*, *Bacteroides forsythus*) – грамнегативна фузіформна анаеробна бактерія. При взаємодії з іншими пародонтопатогенами виробляє специфічні пептидази, що руйнують епітелій прикріплення [116, 206, 220, 221, 234]. ***Treponema denticola*** (*T. denticola*) – облігатний анаероб. Рухливість якого вважається ключовим фактором вірулентності, що забезпечує проникнення бактерій в тканини. Цей пародонтопатоген з помірним взаємозв'язком з хворобами пародонта виробляє протеазу – дентілізін [116, 219]. ***Fusobacterium nucleatum*** (*F. nucleatum*) – грамнегативна анаеробна паличка. В невеликих концентраціях є представником резидентної мікрофлори РП, а при захворюваннях пародонта та інших гнійно-запальних інфекціях концентрація різко збільшується. Куріння збільшує поширеність *F. nucleatum* як в інтактному пародонті, так і у пошкодженому [116, 202, 220, 234]. ***Prevotella intermedia*** (*P. intermedia*) – грамнегативна, нерухома, облігатно-анаеробна паличка, виробляючи протеолітичні ферменти індукує процес

утворення пародонтальних абсцесів [116, 169, 234]. *Porphyromonas endodontalis* (*P. endodontalis*) – грамнегативна, неспороутворююча, анаеробна та нерухлива бактерія, яка виробляє колагенази і протеази, що беруть участь у руйнуванні підтримуючих тканин [199, 203].

Дослідження, які проводили відносну оцінку збільшення ризику розвитку запальних захворювань тканин пародонта в залежності від наявності пародонтопатогенів, виявили, що при наявності *A. actinomycetemcomitans* цей ризик зростає у 2 рази, *P. gingivalis* – у 2,7 рази, при наявності усього «червоного комплексу» – у 3,6 рази та тютюнопаління у 2,8-6,7 рази [184, 206]. Пародонтопатогенні мікроорганізми зазвичай не виявляються окремо, а у поєднанні з іншими патогенами [106, 116, 206, 220, 234].

Більшість бактерій РП – нейтрофіли. Для підтримки нейтрального середовища деякі бактерії мають здатність до утворення лугів за участю бактеріальної уреазі. Уреаза – нікельзалежний металоензим, каталізує гідроліз сечовини з утворенням аміаку і діоксиду вуглецю. В РП виявляються мікроорганізми, що продукують уреазу (актиноміцети, бактерії типу *Haemophilus parainfluenzae* та ін.) [11, 22, 116]. Спираючись на результати досліджень багатьох авторів і розглядаючи РП як природний резервуар для інфекції *H. pylori*, можна стверджувати, що даний мікроорганізм виступає потужним уреазопродуцентом РП [11, 38, 166, 179, 194].

Розвиток захворювань пародонта, їх перебіг, хронізація, поширеність залежать не тільки від складу мікробної біоплівки, а й від стану захисно-пристосувальної системи макроорганізму. Ураження пародонта обумовлено не тільки ступенем мікробного обсіменіння тканин, а також відбувається за рахунок самого макроорганізму у відповідь на колонізацію та інвазію патогенів, що прослідковується декількома механізмами: металопротеїназами, фагоцитарними, протеїназами поліморфноядерних лейкоцитів (ПМЯЛ), плазміноген-залежними та механізмами остеокластичної резорбції. За умови збереження цілісності пародонтального комплексу, а також збалансування захисної імунної відповіді,

тканини пародонта здатні протистояти ушкоджувальній дії мікробної біоплівки [7, 95, 107, 116, 170, 185].

Важливу роль у патогенезі ХГП відіграють фактори неспецифічного й специфічного захисту гуморального та клітинного імунітету [116, 170, 171]. До гуморального неспецифічного захисту відноситься фермент лізоцим, який відіграє важливу роль у механізмах регуляції імунних і метаболічних процесів у РП. Однак, мікроорганізми здатні знижувати активність лізоциму у ротовій рідині, чим послаблюють місцеві захисні механізми при патологічних процесах РП [80, 97, 100, 146].

При взаємодії з бактеріями фагоцити секретують велику кількість цитокінів та інших медіаторів запалення. При взаємодії нейтрофілів з бактеріями у тканини можуть надходити велика кількість БАР: вільні радикали, азотовмісні сполуки, протеолітичні ферменти (еластаза, мієлопероксидаза, катепсини В, D, G, матричні металопротеїнази (ММП-8, ММП-9) та ін. [95, 185]. При підвищеній активності ММП та при недостатності їх ендогенних інгібіторів відбувається активація деструктивних процесів у пародонті. Еластаза нейтрофілів – це серинова протеїназа людини, присутня в азурофільних гранулах нейтрофілів та здатна розщеплювати субстрати екстрацелюлярного матриксу (еластин, протеїноглікан, колаген і фібронектин). При втраті епітеліального прикріплення в ясенній рідині спостерігається підвищення рівня еластази, тому рівень еластази вважають маркером прогресування деструкції тканин пародонта [95, 101, 103].

Також імунні клітини продукують прозапальні цитокіни (інтерлейкіни (IL-1 β , IL-6, IL-8), фактор некрозу пухлин- α (TNF- α), колонієстимулюючі фактори, інтерферони, ростові фактори та протизапальні (IL-4, IL-10, IL-13) цитокіни, які регулюють перебіг запальних та імунних реакцій у пародонті [7, 107, 116, 185]. При зростанні рівня прозапальних цитокінів при недостатній кількості протизапальних цитокінів відбувається загострення хронічного перебігу пародонтиту [18, 95, 167, 170, 185]. Також продукція цитокінів, факторів росту, пептидів і ряду гормонів є потужним стимулятором диференціювання остеокластів, які, у свою чергу,

впливають на експресію кістковими стромальними клітинами остеобластної лінії й активованими Т - лімфоцитами ліганда рецептора активатора ядерного фактору κB (RANK-ligand, RANKL) – цитокіна суперсімейства TNF, що зв'язується зі специфічним рецептором – RANK, який, у свою чергу, експресується на клітинах-попередниках остеокластів міелоїдного походження. Процес зв'язування RANKL з RANK стимулює остеокластогенез. Встановлено, що інгібуючим фактором диференціювання остеокластів є глікопротеїн остеопротегерин (OPG), який експресується остеобластами й фібробластами. Дисбаланс системи RANKL/RANK/OPG призводить до порушення процесів ремоделювання кісткової тканини [18, 110, 116, 123, 170, 185, 197].

Результати попередніх наукових досліджень показали, що порушення в системі гемомікроциркуляції відіграє невід'ємну роль у розвитку запальних та ішемічних уражень пародонта [32, 61, 66, 71, 163]. Вирішальну роль у патогенезі пародонтиту відіграє гіпоксія тканин пародонта, що розвивається на тлі порушення гемомікроциркуляції. Недостатність кисню призводить до зниження інтенсивності тканинного дихання й дефіциту енергії, що зумовлює важкість перебігу пародонтиту. Внаслідок гіпоксії інгібуються окислювально-відновні реакції, активується гліколіз, змінюється кислотно-лужний баланс у бік ацидозу, порушується мембранний транспорт іонів [45, 60, 90]. При тривалій функціональній травмі посилюються порушення в судинній системі пародонта – перерозподіл кровотоку в тканинах, стаз крові, вазоконстрикція, структурні порушення стінок судин, зниження тонуусу венозного русла. При ХГП спостерігається порушення архітектоніки капілярної сітки, розширення капілярів, підвищення проникливості їхніх стінок, збільшення калібру венозної ланки мікроциркуляторного русла з утворенням локальних мікрроварикозних розширень, хронічне венозне повнокров'я, що в сукупності призводить до тканинної гіпоксії, розвитку набряку, дистрофії, некрозу та склерозу тканин пародонта [61, 66, 71, 90, 114, 141]. Дослідження мікроциркуляції актуально з точки зору встановлення початкової стадії патологічних змін у тканинах та підбору ефективної тактики лікування, адже зміни

у цій системі виступають як найбільш чутливі індикатори патологічних процесів у тканинах до появи клінічних симптомів [23, 31, 32, 90, 153]. Порухення мікроциркуляції може виникати на тлі мікробних, імунних та метаболічних факторів. За допомогою власних ферментативних систем мікробні комплекси здатні розширювати капіляри, збільшувати проникність їх стінок, руйнувати ендотеліоцити судин. З іншого боку, мікробні ферменти каталізують синтез високоактивних кінінів, які, у свою чергу, обтяжують порушення в мікроциркуляторному руслі, викликаючи характерні симптоми запалення [116, 141, 152, 153, 163]. Однак ключовим моментом у патогенезі порушень мікроциркуляції є вільнорадикальне окислення (ВРО), яке викликає дезінтеграцію й дестабілізацію мембран клітин, порушуючи їх функціональну активність. ВРО – процес переносу кисню на субстрат з утворенням кетонів, альдегідів, перекисів, за допомогою якого контролюються найважливіші фізико-хімічні механізми гомеостазу клітин [45, 60, 61, 107, 134]. Біологічним мембранам властиві реакції ПОЛ, необхідні для їх репарації. Зміна інтенсивності ПОЛ визначається як відповідь клітини на негативний вплив екзо- й ендогенних факторів. В результаті ПОЛ у тканинах утворюються високотоксичні продукти: малоновий діальдегід (МДА), дієнові кон'югації (ДК) та інші. За рівнем даних продуктів можна оцінювати інтенсивність ВРО в тканинах як інтенсивність ураження останніх [14, 48, 142, 150]. У процесі ПОЛ відбувається збільшення проникності мембран, порушення метаболічних і ферментативних функцій, пошкодження ДНК та зрештою аутоліз клітини. У фізіологічних умовах продукти ПОЛ інактивуються компонентами системи АОЗ ферментативного (каталаза, супероксиддисмутаза та ін.) і неферментативного (вітамін групи А, Е, С, глутатіон та ін.) характеру [14, 23, 142]. Супероксиддисмутаза (СОД) дезактивує супероксидний радикал, тобто зменшує негативний вплив активних форм кисню, а каталаза розкладає пероксид водню, який утворюється при дисмутації супероксидного аніона [48, 150]. Баланс системи ПОЛ-АОЗ є фізіологічною константою, при порушенні цього балансу відбувається прогресування патологічного процесу, ураження ендотеліоцитів і порушення

мікроциркуляції, що в сукупності утворює «порочне коло». Отже, для комплексного лікування захворювань тканин пародонта коректно використовувати антиоксиданти, які інгібують процеси ВРО [14, 26, 48, 80, 142].

Сутність вищевикладеного зводиться до наступного: ХГП – мультифакторне захворювання, тобто у розвитку останнього беруть участь не тільки пародонтопатогенні мікроорганізми, а й досить важливий вплив спричиняють нейроендокринні, імунні і метаболічні порушення, розлади мікроциркуляції в тканинах пародонта, а також екзогенні і ендогенні фактори, які обумовлюють характер перебігу патологічного процесу у пародонті.

1.2. Тютюнопаління як фактор ризику розвитку захворювань тканин пародонта

1.2.1 Сучасні погляди на проблему тютюнопаління як фактору ризику та його вплив на організм людини. До 1493 року у Європі не курили. 15 травня 1493 року корабель другої експедиції Х. Колумба до Америки «Ель Ніньо» привіз до Європи висушене листя спеціальної трави для куріння. Трава була родом з провінції Табаго і була представлена європейцям під назвою «табак». Французький посол у Португалії Жан Ніко Віллемейн вперше ввіз тютюн до Франції, згодом виявлену сильнодіючу речовину тютюну назвали його ім'ям. Вперше нікотин виявив у тютюні французький хімік Луї Воклен у 1809 р. [180, 195].

На сьогоднішній день тютюнова залежність внесена у розділ Міжнародної класифікації хвороб (МКХ-10) як «Психічні та поведінкові розлади внаслідок вживання психоактивних речовин», код F.17 – розлади психіки та поведінки внаслідок вживання тютюну. Отже, тютюнова залежність – клінічна форма патологічного процесу, розлад поведінки, що полягає в залежності від нікотину й характеризується втратою контролю над виникненням або припиненням потреби в повторному тютюнопалінні з одномоментним розвитком синдрому патологічного потягу до куріння і синдрому відміни [23, 62].

За даними Європейського регіонального бюро ВООЗ вживання тютюну є причиною смертності і багатьох захворювань. Серед усіх регіонів ВООЗ європейський регіон залишається найгіршим за показниками курців тютюну серед дорослого населення (28%, приблизно 290 млн людей) і підлітків. Частка смертності, пов'язаної з тютюнопалінням, у європейському регіоні сягає найвищих показників у порівнянні з іншими регіонами – 16% серед населення старше 30 років (Африканський регіон – 3%, Регіон Східного Середземномор'я – 7%, глобальний показник – 12%) [39, 180].

У 2005 році вступила в силу Рамкова конвенція ВООЗ по боротьбі проти тютюну (РКБТ ВООЗ), у якій викладено політику боротьби проти тютюну у всьому світі (понад 90% країн-учасниць). Конвенція надає країнам необхідну правову й технічну рамкову основу для протидії тютюновій епідемії та направлена на зниження вживання тютюну й пов'язаних з ним захворювань, а також на зниження відповідної соціальної та економічної шкоди [139]. В Україні за період з 2008 по 2017 рр. відбулося 20-кратне збільшення податків на тютюн, у результаті чого в 10 разів збільшився обсяг відповідних державних доходів і різко знизилася поширеність куріння (відносне скорочення на 20% за 7 років). Міністерством фінансів спільно з парламентаріями був розроблений і прийнятий 7-річний (2018-2024 рр.) план дій щодо щорічного збільшення податку на тютюнові вироби з метою зниження цінової доступності тютюнової продукції з урахуванням інфляції [39, 180]. У 2013 році на сесії Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я було прийнято рішення щодо глобальної боротьби проти тютюну, головним відправним пунктом якого є зниження передчасної смертності від неінфекційних захворювань на 25%, а також відносне зниження вживання тютюну на 30% серед осіб старше 15 років до 2025 року [233].

Нині багатьма дослідженнями доведено, що тютюновий дим містить більше 4000 речовин, з яких близько 40 – канцерогенні. При палінні людина споживає не ті речовини, що містяться у цигарці, а ті, що утворюються при їх згоранні [40, 62, 122, 125]. Основний компонент цигарок – тютюн, але зараз, окрім тютюну, в процесі

виготовлення цигарок додають різні домішки. **Тютюн** – рослина сімейства пасльонових, за своєю природою є токсичним і навіть у своїй природній формі містить шкідливі речовини, деякі з яких вважаються канцерогенними. Для паління використовують два сорти – сигаретний і папіросний. В результаті хімічних процесів, які проходять під час згорання цигарки, утворюється складний за вмістом хімічних речовин у вигляді газів або твердих частинок тютюновий дим, змішаний з повітрям. Деякі з цих хімічних речовин канцерогенні, мутагенні та токсичні. Отже, тютюновий дим складається з газової (оксид вуглецю, аміак, диметилнітрозамін, формальдегід, ціаністий водень, акролеїн, ацетон, нітрометан, метан та ін.) і твердої (нікотин, смола, бензапірен та ін.) фаз [27, 28, 125, 188, 189].

Шкідливий вплив тютюну залежить від його типу, вмісту нікотину, щільності набивки та розміру сигарети, частоти і глибини затягувань, якості сигаретного паперу та фільтру, наявності домішок. Серед способів вживання тютюну найбільш відомі викурювання цигарок і сигар, куріння трубки, бідіз, жування і нюхання тютюну, вживання хайні, наса та ін. [40, 62, 122].

Нікотин – алкалоїд, компонент тютюнових рослин, що відповідає за розвиток тютюнової залежності, регулюючи передачу нервових імпульсів у різноманітних процесах нервової системи. Одна сигарета містить приблизно 10,0 мг нікотину, але курці отримують через тютюновий дим лише 0,5-3,0 мг нікотину. Смертельна доза – 50-100 мг для тих, хто не палить, та 100-400 мг для курців. Тобто, викурюючи приблизно 1 пачку сигарет за день, курець отримує смертельну дозу, але смерть не настає за рахунок того, що курець отримує цю дозу впродовж доби, а не одноразово [28, 31, 62, 122]. Нікотин за своєю структурою подібний до ацетилхоліну. Він легко всмоктується слизовою оболонкою (СО), абсорбується у кров, швидко досягає мозку і призводить до бажаного ефекту, і це допомагає курцю контролювати вміст нікотину в організмі, але він також швидко видаляється з організму, що спонукає до частого викурювання сигарет. При потраплянні у кров він викликає підвищення тиску, звуження периферичних судин, мозкова діяльність змінюється, що дає

поштовх до низки ендокринних і метаболічних ефектів. Також нікотин розчинний у жирі, тому вільно проникає через мембрани клітин [28, 31, 45, 94, 226].

У момент затягування температура тютюнового диму на кінці сигарети досягає 50-60 °С, що на 35-40°С вище за температуру повітря при тютюнопалінні у РП. Протягом паління РП зазнає значні перепади температури, що може позначатися на структурі твердих тканин зубів і СОПР [19, 23, 28, 46, 62, 130, 178].

Вплив тютюнопаління на організм людини різнобічний. Під впливом нікотину виникає збудження у нервовій системі, а потім гальмування внаслідок гіпоксії мозку. Шкідливі речовини тютюнового диму зі слиною потрапляють у шлунок, сприяють виділенню шлункового соку. У курців порушується пілорична активність, секреція шлункового соку, секреція бікарбонату підшлунковою залозою. З іншого боку, нікотин впливає на вегетативну нервову систему, порушуючи її здатність регулювати роботу ШКТ. Також судини шлунку звужуються під впливом нікотину, тому тканини постійно відчують кисневе голодування. Тому в курців тютюну у порівнянні з тими, хто не палить, частіше розвивається виразкова хвороба шлунку і дванадцятипалої кишки [62, 172]. Після викурювання сигарети у курця збільшується кількість кортикостероїдів і катехоламінів (адреналіну та норадреналіну) у крові, що призводить до збільшення частоти серцевих скорочень та систолічного об'єму серця, підвищення артеріального тиску. У осіб, які викурюють одну пачку сигарет за добу, кровоносні судини постійно перебувають у стані спазму, в результаті чого порушується нормальне кисневе живлення тканин організму. Вивільнення катехоламінів призводить до стимуляції симпатичних гангліїв, сприяючи звуженню судин. При тютюнопалінні підвищується рівень холестерину, ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів, що у свою чергу підвищує ризик розвитку атеросклерозу. Також підвищується згортання крові, її в'язкості, агрегація тромбоцитів, що призводить до тромбозу [23, 31, 45, 62, 134, 188, 213, 226]. Найбільш чутливою ланкою до шкідливого впливу тютюнопаління залишається мікроциркуляторне русло. Багатьма дослідженнями доведено, що при палінні виникають наступні патологічні зміни у мікроциркуляторному руслі: звуження венул і артеріол, поява та

посилення сланжу еритроцитів, уповільнення кровотоку, зменшення числа функціонуючих капілярів, хронічний вазоспазм, зниження еластичності судин [23, 28, 31, 60, 66, 226].

Однією з найсерйозніших проблем, які виникають на тлі тютюнопаління, залишається підвищений ризик виникнення раку, насамперед легень, РП, ШКТ, нирок і сечового міхура. Ризик розвитку раку зростає в залежності від кількості та якості викурених цигарок [40, 46, 125, 178, 180, 189, 193].

Стоматологам як спеціалістам по здоров'ю РП відводиться важлива роль у профілактиці вживання тютюну. Вони спроможні, в силу професійної підготовки, сприяти ранньому виявленню важких захворювань органів РП, викликаних вживанням тютюну, а також можуть інформувати пацієнтів про користь відмови від тютюну [19, 23, 28, 46, 62, 94, 173, 178, 228].

1.2.2. Вплив тютюнопаління на стан тканин пародонта та склад ротової рідини. Немає сумнівів, що РП є місцем первинного контакту тютюнового диму з організмом. СОПР першою зазнає негативного впливу останнього. Як було сказано вище тютюновий дим має багатокomпонентний вплив на організм курця, насамперед, токсичний, загальнорезорбтивний, термічний, радіаційний та канцерогенний. Тож СОПР не виняток. Негативний вплив тютюнопаління на тканини РП визначаються інтенсивністю й тривалістю хімічної, фізичної, токсичної й термічної дії тютюнового диму та його складових на тлі індивідуальних морфологічних, функціональних особливостей та реакційної спроможності СОПР [19, 28, 46, 94, 147, 172, 214].

Окремо варто зазначити участь тютюнопаління у розвитку хронічних захворювань пародонта. Адже нині тютюнопаління вважається одним із значущих факторів ризику розвитку запальних та дистрофічно-запальних захворювань пародонтальних тканин [23, 28, 31, 66, 191, 195, 197, 212, 214, 228]. Поширеність захворювань пародонта серед тютюнозалежних осіб значно вища, ніж серед тих, хто не палить. Від кількості викурених цигарок та стажу тютюнопаління безпосередньо

залежить вираженість клінічної симптоматики, перебіг, ефективність лікування та прогноз захворюваності [23, 28, 62, 122, 125, 130, 178, 228].

Під дією високої температури, шкідливих компонентів тютюнового диму виникає порушення клітинного циклу росту й дозрівання, процесу кератинізації епітелію СОПР, що проявляється вогнищевою гіперплазією епітелію, акантозом, гіперкератозом у вигляді ортокератоза, а також прогресуючим склерозом підслизової оболонки й вогнищевою запальною інфільтрацією. Явища гіперкератоза СОПР більш виражені в залежності від стажу та інтенсивності тютюнопаління [46, 147].

В той же час, на підставі оцінки рівнів гігієнічних і пародонтальних індексів доведено значне розповсюдження захворювань тканин пародонта серед курців тютюну, що віддзеркалюється у значному накопиченні немінералізованих і мінералізованих зубних відкладень, утворенні глибоких патологічних кишень, резорбції кісткової тканини альвеолярного паростка [23, 46, 62, 122, 130, 147]. Попередні дослідження показали, що втрата прикріплення найбільш виражена в ділянках язичної сторони верхній і нижніх фронтальних зубів, що свідчить про можливість місцевого впливу куріння сигарет. При цьому спостерігається тенденція до збільшення об'єму зубних бляшок та рівня деструкції тканин пародонта відповідно до збільшення кількості викурених сигарет. Наявність пігментованого «нальоту курця» на зубних поверхнях деякі автори пов'язують з абсорбцією смоли тютюнового диму (сульфату кадмію) зубною бляшкою, поверхневою емаллю та дентином. За думкою деяких авторів, у курців спостерігається також накопичення компонентів тютюнового диму у слині і на СОПР, що в сукупності з поганим станом гігієни РП призводить до розвитку галітозу [23, 62, 122, 130, 147, 172, 178, 191, 195].

За думкою певних авторів, у курців тютюну в під'ясенній зубній бляшці виявляється більша кількість пародонтопатогенів *T. forsythia*, *P. gingivalis*, *T. denticola* та *P. intermedia* порівняно з некурцями. Ці дані свідчать про те, що тютюнопаління створює умови, які дозволяють бактеріям з переважанням кількості потенційних патогенів колонізувати пародонтальні кишені, збільшуючи тим самим шанси на

розвиток захворювання на здорових ділянках пародонта [23, 122, 130, 147, 178, 207, 212]. У курців зі значним стажем тютюнопаління знижується швидкість секреції слини та її в'язкість, що обумовлено розвитком хронічного атрофічного сіалoadеніту. Зниження окисно-відновного потенціалу та рН ротової рідини при тютюнопалінні може призвести до анаеробіозу. З іншого боку, куріння зменшує об'єм запального ексудату в ясенній борозні при запаленні, що відображається у зниженні захисту тканин ясен проти бактеріальної інвазії. Що стосується складу слини, то у курців спостерігається збільшення кількості нітритів і тіоціанату відносно норми. При підвищеному вмісті тіоціанату відбувається зрушення рН у сторону ацидозу [27, 28, 94, 212, 226, 228].

Ураження тканин пародонта у курців перш за все відбувається за рахунок шкідливого впливу нікотину на мікроциркуляторне русло з вазоконстрикторним ефектом. Механізм впливу нікотину на мікроциркуляцію реалізується не лише місцево, а й за участі центральної нервової системи. Вазоконстрикційні дії нікотину та збільшена кератинізація епітелію приховують клінічні ознаки запалення ясен, такі як почервоніння, кровоточивість та ексудація [23, 28, 31, 66, 173, 188, 213, 226]. Дослідження Ф.Ф. Муртазіної показало, що куріння значно сприяє порушенню мікроциркуляторних показників у тканинах пародонта та, як наслідок, розвитку пародонтиту. У курців ясенні судини схильні до стенозу і їх загальна кількість зменшується [122]. Автори Голубь А.А., Чемикосова Т.С., Гуляева О.А. за даним УЗДГ встановили, що у курців змінюються характеристики тканинного кровотоку у вигляді зниження лінійних і об'ємних показників кровотоку, зниження пружньо-еластичних властивостей, вазоконстрикції мікроциркуляторного русла ясен [28].

Дослідження, проведене Talukder й співавт. показало, що при впливі сигаретного диму протягом 48 хв. на добу, 5 днів на тиждень, протягом 32 тижнів на лабораторних тварин призвело до підвищення окислювального стресу в цих тварин у порівнянні з контролем [226]. Також встановлено, що тютюнопаління викликає дисбаланс у прооксидатно-антиоксидатній системі, а саме спостерігається інтенсифікація процесів ПОЛ та зниження активності компонентів АОЗ. Під

впливом пероксидних і супероксидних аніонів, які містяться в тютюновому димі, відбувається підвищена активність у ротовій рідині еластази, колагенази ММП-8 та зниження рівня $\alpha 1$ -антитрипсिनного інгібітора, які є маркерами тканинної деструкції, що на тлі зниження продукції фібробластами колагену призводить до ще більшого ураження сполучнотканинних структур пародонта та більш тяжкого перебігу пародонтиту [23, 27, 134, 197, 226]. Також у курців спостерігається зниження продукції протизапальних цитокінів і, навпаки, збільшується продукція прозапальних. Це сприяє хронізації запального процесу [207, 212, 228] та ураженню кісткової тканини за рахунок дисбалансу RANKL-RANK-OPG [181, 195, 197, 214].

Отже, вплив тютюну на стан СОПР здійснюється безпосередньо через токсичну дію тютюнового диму, так і опосередковано через системні фактори організму при потраплянні складових тютюнового диму у кров [28, 35, 191, 197, 207]. Багато дослідників стверджують, що тютюнопаління здатне вплинути на ефективність пародонтологічного лікування в бік гірших результатів у порівнянні з некурцями тютюну, що відображається у віддалених результатах лікування даної групи хворих. І, навпаки, відмова від паління сприяє значно кращим результатам консервативного й хірургічного лікування [35, 62, 122, 130, 173, 195, 228].

1.3. Аспекти виникнення та розвитку запальних захворювань тканин пародонта на тлі супутньої патології шлунково-кишкового тракту

1.3.1. Особливості розвитку та перебігу запальних захворювань тканин пародонта на тлі хронічного гіперацидного гастриту як коморбідного захворювання. У сучасній пародонтологічній науці пародонтит розглядають з точки зору негативної коморбідності захворювань тканин пародонта та соматичної патології, здатної ускладнювати перебіг основного і фонового захворювань завдяки зниженню захисних сил макроорганізму й шкідливому впливу ушкоджувальних факторів. Ступінь тяжкості ураження пародонта корелює з обтяженням перебігу супутньої соматичної патології [17, 20, 26, 30, 34, 43, 163, 165, 171]. У свою чергу,

хронічні осередки інфекції у РП здійснюють гальмівну й дезорганізаційну дію на імунну систему, тим самим виснажують захисні ресурси організму [4, 6, 20, 129]. Найбільш впливові фонові і супутні захворювання, які можуть збільшувати ризик розвитку пародонтиту, – це захворювання ШКТ, серцево-судинної, нейрогуморальної систем, імунодефіцитні, алергічні та інші захворювання [5, 20, 30, 43, 44, 129, 136, 163, 165].

Одне з перших місць супутніх захворювань за поширеністю займають захворювання ШКТ [5, 6, 20, 44, 104, 126, 131, 168, 174]. РП і ШКТ являє собою єдину морфофункціональну систему. При виникненні патологічних змін у даній системі спостерігаються порушення у будь-якій ланці останньої [11, 44, 129, 131, 168, 174]. Хронічні захворювання ШКТ супроводжуються порушеннями усіх видів обміну в організмі, що призводить до розвитку функціональних та органічних розладів, запальних та дистрофічних змін у пародонті й СОПР [44, 126, 140, 168, 174]. Завдяки наявності анатомо-фізіологічної та гістологічної схожості будови та нейрогуморальної спільності регуляції між тканинами РП і ШКТ створюються передумови до залучення тканин пародонта у патологічний процес на тлі соматичної патології ШКТ [44, 104, 126, 129, 131, 136, 146, 174].

Хронічні захворювання ШКТ приблизно у 68-90% випадків супроводжуються патологією тканин пародонта [5, 11, 44, 104, 131, 168]. Кореляція патологічних процесів у пародонті з патологією ШКТ обумовлена порушеннями багатьох регуляторних механізмів у організмі, а саме імунних, ендокринних, гемомікроциркуляторних, трофічних, нейрогуморальних та метаболічних, які призводять до зниження резистентності організму до екзогенних й ендогенних факторів ризику розвитку пародонтальної патології. Крім того, при захворюваннях ШКТ створюються умови для виникнення дисбалансу вітамінів, мінеральних речовин [69, 104]. Серед механізмів виникнення патології тканин пародонта при захворюваннях ШКТ виділяють погіршення гігієнічного стану РП, порушення слиновиділення та реологічних властивостей слини, зміни рН, імунологічні зрушення тощо [4, 6, 9, 68, 93, 104, 168, 171]. З іншого боку, при патології пародонта

у РП присутні постійні осередки інфекції, а при наявності травматичної оклюзії, патологічної рухомості зубів або часткової адентії внаслідок втрати зубів відбувається порушення жування, що призводить до порушення скорочувальної та секреторної функцій ШКТ. В сукупності це утворює «порочне коло» [6, 44, 128].

Хронічний гастрит на сьогодні залишається найпоширенішим захворюванням ШКТ серед проблем сучасної гастроентерології. На жаль, на нього страждає не менше 50% населення. ХГ серед захворювань ШКТ складає 35% та 85% – серед захворювань лише шлунку. Серед форм хронічного гастриту *H.pylori*-асоційований гастрит (гастрит типу В) є найпоширенішим, становить до 90% усіх випадків гастритів та найчастіше реєструється у людей молодого віку [11, 109, 140, 168]. Нині більш ніж половина населення усього світу колонізована інфекцією *H.pylori*. Найбільша поширеність даної інфекції в Центральній і Південній Америці – 70%-90%, Африці – 70%-90%, Азії – 50%-80% і Східній Європі – 70% [63, 92, 160, 232].

У науковій роботі Осипової Ю.Л., Булкіної Н.В. хронічний *Hp*-асоційований гастрит був виявлений у 88% пацієнтів з ХГП, при цьому у пацієнтів з високою шлунковою *Hp*-експансією спостерігаються більш важкі патологічні зміни у тканинах пародонта. А проведений ними додатковий обсяг лікувальних заходів, спрямованих на ерадикацію *H. pylori* в РП, сприятливо відбивається на динаміці запального процесу в РП і в шлунку [127].

За даними ряду дослідників, ХГП дуже часто супроводжуються кислотозалежними захворюваннями шлунку, а саме хронічним гіперацидним гастритом (ХГГ), для якого характерні підвищена кислотність шлункового соку (висока концентрація соляної кислоти) та супровідні прояви у РП. ХГГ трапляється у близько 80-85% випадків серед усіх форм ХГ. Найчастіше він проявляється в осіб молодого віку, що, ймовірно, пов'язано з основними факторами ризику виникнення даної патології, які є специфічними для даного вікового контингенту: хронічний стрес, зловживання алкоголем, тютюнопаління, порушення нормального харчування (нерегулярне, несбалансоване, зловживання фастфудом, жирною, смаженою їжею) та ін. При ХГГ ураження пародонта має генералізований характер та прогресуючий

перебіг з частими загостреннями, які збігаються з загостреннями ХГ. Тому саме лікар-стоматолог здатний визначити перші ознаки кислотозалежних захворювань ШКТ, які проявляються у РП [4, 9, 69, 104, 128, 140, 160, 176].

Цілком допустимо припускати, що кислотозалежний стан шлунку, асоційованими з *H. pylori*, може бути опосередкований саме цією бактерією. *H. pylori* у слизовій оболонці шлунку (СОШ) утворює лужне середовище і пригнічує реалізацію паракринної регуляції секреції соляної кислоти. Тобто локально кислота шлунку не пригнічує активність гастрин-продукуючих G-клітин і не активує D-клітини. Підвищений рівень гастрину викликає надлишкову активацію ECL-клітин і парієтальних клітин, що є запорукою розвитку гіперацидного синдрому. Продукція гастрину сприяє збільшенню продукції кальційрегулюючих гормонів: паратиреоїдного і кальцитоніну, що посилюють деструктивні процеси в пародонті [109, 160, 161].

При підвищеній кислотності шлункового соку спостерігається гіперсалівація, блідість і набряклість СОПР, гіпертрофія сосочків язика, ділянки десквамації епітелію («географічний язик») внаслідок порушення трофіки тканин, хронічний рецидивуючий афтозний стоматит, хейліт. ХГГ, асоційований з *H. pylori*, характеризується рясним нальотом на язиці, який може бути білого або світло-жовтого, коричневого кольору, що залежить від вжитої їжі, медикаментів, тютюнопаління та ін. Можливе порушення смакових відчуттів, скарги на кислий присмак у роті та поява неприємного кислуватого запаху з рота [2, 4, 5, 6, 9, 28, 69, 128, 135, 140].

Відомо, що ХГГ частіше розвивається у курців тютюну у порівнянні з некурцями. Нікотин сприяє гіперплазії парієтальних клітин, викликає гіперацидність шлункового соку, підвищує рівень пепсиногену, пригнічує слизоутворення за рахунок зниження синтезу простагландинів [28, 94, 134, 171, 226].

1.3.2. Роль *Helicobacter pylori* у патогенних механізмах уражень тканин пародонта. У 1852 році вперше в шлунку виявлена уреаза. Австралійський патологоанатом R. Warren (1979-1981) описав спіралеподібні бактерії та назвав їх кампілобактер-подібні організми, які він виявив у біопсійному матеріалі з ознаками активного гастриту. Після цього В. Marshall висловив пропозицію патогенності даного мікроорганізму щодо розвитку активного гастриту. Також він підтвердив свою теорію, випивши чисту культуру цього мікроорганізму. І вже вперше у 1983 році В. Marshall і І. Warren представили на Другій міжнародній робочій нараді з вивчення кампілобактерної інфекції в Брюсселі мікроорганізм *Campylobacter pyloridis*, який вони культивували на стандартному кампілобактерному середовищі. Саме вони встановили роль цього мікроорганізму в розвитку захворювань шлунку і дванадцятипалої кишки, а також висловлювали думку про наявність його у РП. У 1989 році С. S. Goodwin і група вчених остаточно ідентифікували бактерію, давши їй назву *Helicobacter pylori*, а в 1998 році був повністю розшифрований її геном [11, 92, 109].

H.pylori – дрібні, грамнегативні, неспороутворюючі, мікроаерофільні, рухливі, S-подібно викривлені чи спіралеподібні бактерії. Мають довжину 2,5-4 мкм, ширину 0,5-1,5 мкм. На одному з полюсів мають 1-6 мономерних джугіків довжиною 5-10 мкм. Бактерія вкрита гладенькою оболонкою, наявність якої, а також джугіків та спіралеподібної форми, дозволяють бактерії рухатися у товщі слизу, що є фактором вірулентності. Клітинна стінка гладка, вкрита капсулоподібною оболонкою (глікокалікс) товщиною більше 40 нм. Руйнування глікокаліксу призводить до загибелі бактеріальної клітини [11, 63, 82, 92, 160, 161, 194].

Фактором захисту бактерії від агресивного середовища шлунку є продукування уреаз. При цьому утворюються іони амонію, що формують навколо бактерії лужну хмарку, нейтралізуючи іони водню. При взаємодії аміаку з соляною кислотою шлункового соку утворюються шкідливі цитотоксичні речовини (моноклорамін, гідроксиамін) [12, 16, 63, 82, 92, 138, 161].

H. pylori вважають основним гастроудоденальним патогеном, асоційованим з ХГ, виразковою хворобою шлунку та дванадцятипалої кишки, В-клітинною MALT-лімфомою (Mucosa Associated Lymphoid Tissue) та раком шлунку. Міжнародне агенство з дослідження раку при ВООЗ у 1994 році зарахували *H. pylori* до канцерогенів першого класу [11, 75, 109, 117, 120, 132, 140].

H. pylori – інвазивна бактерія, що сприяє появі запального процесу не тільки безпосереднім впливом, а й опосередковано через активацію цитокінових реакцій. У результаті взаємодії інфекції *H. pylori* з імунною системою людини спостерігається специфічне для *H. pylori* модулювання клітинної та гуморальної імунної відповіді з розвитком імунопареза й депресивного впливу на Т-клітинну ланку імуногенезу [2, 82, 92, 112, 171]. *H. pylori* здатний інактивувати лізоцим, чим пригнічує місцевий імунітет. Цитокіни, активовані лейкоцити, бактерії *Hp* здатні пошкоджувати ендотелій судин, сприяючи мікротромбоутворенню, погіршенню трофіки тканин, розвитку гіпоксії й утворенню вогнищевих ішемічних ділянок і виразок [11, 63, 84, 92, 160, 161]. Активація ферментів окисного метаболізму *Hp* призводить до утворення високотоксичних форм кисню, які порушують цілісність клітинних мембран та викликають структурні зміни ДНК клітин залоз, що потенційно найнебезпечніше у відношенні до можливого канцерогенезу [117, 120, 160, 161].

На сьогоднішній день найбільш важливим є питання виявлення інфекції *H. pylori* у біотопах РП: біоплівці РП, ротовій рідині, вмісті пародонтальних кишень, СО язика, в інфікованих кореневих каналах, на поверхнях ортопедичних конструкцій, в афтах при хронічному рецидивуючому афтозному стоматиті [2, 11, 75, 84, 85, 104, 112, 113, 121, 166, 175, 176, 187, 194, 205, 215]. Аналізуючи дані опублікованої наукової літератури з даного питання, необхідно відмітити, що *H. pylori* була виявлена в РП у пацієнтів з негативним уреазним дихальним тестом, які не мали рефлюксу бактерії зі шлунку [194, 224]. З іншого боку, були проведені дослідження впливу *H. pylori* РП на інфекцію шлунку й вивільнення гормонів гастроудоденальної зони, такі як грелін та гастрин, а також участь бактерії у патогенезі пародонтальних захворювань. Результати досліджень показали, що *H.*

pylori РП самостійно не є джерелом для *Hp*-інфекції шлунку і не впливає на секрецію гормонів гастрину та греліну, що підтверджує думку щодо відсутності зв'язку між наявністю бактерій *Hp* у РП і шлунковою інфекцією *H.pylori* [75, 160, 179, 208].

У дослідженні Афанасенкової Т.Е., Дукової В.С., Янкової Т.Н. встановлено, що виявлення *H. pylori* в РП можна порівняти з частотою його виявлення в СОШ [2]. Автори Косюга С.Ю., Варванина С.Э., у своїх роботах стверджують, що у пацієнтів із захворюваннями ШКТ, асоційованими з *H. pylori*, прослідковується підвищення значень гігієнічних, пародонтальних індексів та рівня інтенсивності каріозного процесу. Між іншим, автори пов'язують зростання рівня ксеростомії з підвищенням рівня обсіменіння шлунку *H. pylori*. Вони виявили позитивний симптом «залипання дзеркала», гіперемію і сухість СО, появу ерозій, виразок на СОПР, приєднання вторинної інфекції, галітоз, множинний карієс у пацієнтів, які мають в анамнезі захворювання ШКТ, асоційовані з інфекцією *H. pylori* [84, 85]. За словами Мосеевої М. В., Белової Є. В., Вахрушева Я. М., при контамінації *Hp* в РП у 100% випадків виявлено карієс зубів. *Hp* продукує протеазу й утворює аміак з сечовини, викликаючи розпад сіалових кислот і зниження активності лізоциму. Підвищена в'язкість ротової рідини, погане самоочищення РП і зниження показників місцевого імунітету призводять до зміщення мінералізуючих властивостей слини в сторону процесів демінералізації, що викликає руйнування твердих тканин зуба [121]. Дослідники Román-Román A., Giono-Cerezo S. та співавт. одночасно виявили *H. pylori* у слині та у зразках біопсії шлунку, при цьому за однаковими генами *vacA* в обох типів зразків від одного і того ж пацієнта. Вони запропонували, що слина може бути трансмісивним та реінфекційним шляхом передачі *H. pylori* та реінфекцією шлунку [216]. У дослідженні Lukeš P., Pavlík E. та співавт. зосередили увагу на аналізі полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) генів *cagA* та *vacA* штамів *H. pylori* з РП і штамами *H. pylori*, які були отримані зі СОШ тих же пацієнтів. Результати показали, що більш ніж один штам *H. pylori* може бути присутнім у ротоглотці та шлунку у того ж самого пацієнта [205].

У науковій літературі все частіше постають питання значення інфекції *H. pylori* у розвитку хронічних запальних процесів тканин пародонта. За думкою багатьох дослідників, персистенцію *H. pylori* у РП можна розглядати з точки зору несприятливого фактору, який негативно впливає на розвиток і перебіг основних стоматологічних захворювань, зокрема захворювань тканин пародонта [11, 75, 104, 112, 113, 166, 175, 176, 179, 215]. На сьогоднішній день навіть існує спеціальний термін «*Helicobacter pylori*-асоційовані захворювання пародонта» [104, 112, 215]. ПЛР у режимі реального часу в під'ясенній бляшці хворих на ХГП показує, що *H. pylori* може бути присутнім у РП, що свідчить про участь інфекції в етіопатогенезі останнього [166, 175, 176, 179, 194, 210, 215, 216, 217, 232]. У дослідженнях проф. Р. Е. Чобанова й Р. М. Мамедова показано, що бактерія *H. pylori* була виявлена у $52,6 \pm 3,0\%$ досліджуваних проб. *H. pylori* була виділена серед пацієнтів як зі здоровою РП, так і з запальними захворюваннями пародонта. Найбільш високі показники висівання *H. pylori* притаманні пацієнтам з хронічними формами пародонтиту. Дослідження вказують на зростання інтенсивності дистрофічно-запального процесу в пародонті при зростанні ступеня інфікованості *H. pylori*. У даної категорії хворих у вмісті пародонтальних кишень спостерігається високий ступінь бактеріального обсіменіння з перевагою анаеробної мікрофлори [166]. Більш того, авторами Nisha K.J., Nandakumar K., Shenoy K.T., Janam P. була встановлена позитивна кореляція між хворобами пародонта та інфекції *H. pylori*, виходячи з серопозитивності та позитивного швидкого уреазного тесту (ШУТ) в групі пацієнтів з захворюваннями ШКТ [215].

При захворюваннях пародонта, які супроводжуються патологією ШКТ, асоційованою з *Hp*, спостерігаються порушення клітинної ланки імунітету, накопичення прозапальних цитокінів у ротовій рідині, виникнення дисбалансу в системі RANK-RANKL-OPG, зниження активності ферменту лізоциму, зниження резистентності тканин РП до умовно-патогенної й патогенної мікрофлори дентальної біоплівки, розпад сіалових кислот, порушення клітинного оновлення

епітеліоцитів, нестабільність слиновиділення та зміна рН у бік ацидозу [11, 75, 82, 84, 104, 112, 113, 121, 146, 168, 210, 215].

Нині використовують широкий спектр різноманітних діагностичних методів для виявлення інфекції *H. pylori* [12, 16, 21, 92, 161, 179, 208, 215, 217]. Кожен діагностичний метод має свої переваги й недоліки, тому для більш точної діагностики *Hp*-інфекції слід використовувати два і більше методів різних типів. ПЛР є високочутливим тестом на визначення *H. pylori* РП, але проведення цієї процедури не дуже зручне у клінічних умовах, насамперед, через вартість [11, 12, 161, 175]. Отже, необхідно використовувати більш зручний швидкий, високочутливий, специфічний спосіб виявлення *H. pylori*, який набагато простіше провести в клінічних умовах у великої кількості пацієнтів.

Автори Е. Н. Рябоконь, В. В. Олейничук, И. И. Соколова притримуються думки, що традиційне лікування патологій ШКТ, спрямоване на ерадикацію *H. pylori*, не призводить до елімінації інфектанта з РП, а, отже, зберігається ризик реінфікування СОШ [143]. Дослідження John КС Yee показало, що системна терапія не змогла знищити *H. pylori* у зубній бляшці, незважаючи на їх елімінацію у шлунку [194]. Чому традиційне лікування шлункової інфекції *H. pylori* може бути неефективним проти інфекції *H. pylori* в РП? Розумно припустити, що бактерії *H. pylori* персистують в умовах біоплівки біотопів РП, оскільки їх мікросередовище сприятливе для життєдіяльності останніх. Проте біоплівка напівпроникна мембрана, через яку важко проникають протимікробні засоби. З цього випливає відповідь, чому ефективність лікарських засобів проти шлункового *H. pylori* є нижчою від бактерії РП [11, 166, 194]. У багатьох країнах світу різко знизилася ефективність ерадикації *H. pylori* через стійкість до антибіотиків, однією з причин якої є те, що ми ігноруємо інфіковану *H. pylori* РП, яка збільшує повторну інфекцію шлунку. Проведення ерадикаційної терапії *H. pylori* в РП слугує заходом профілактики захворювань пародонта, сприяє позитивній динаміці запального процесу як у РП, так і у шлунку [2, 85, 104, 119, 143, 224, 232].

Отже, на сьогоднішній день не існує остаточної думки щодо ролі *Нр*-інфекції у розвитку та перебігу запальних і дистрофічно-запальних захворювань тканин пародонта, що створює передумови до більш поглибленого вивчення даного питання.

1.4. Особливості застосування пробіотиків, препаратів природного та рослинного походження у поєднанні з фізіотерапією для профілактики та лікування хронічного генералізованого пародонтиту

Розглядаючи захворювання ХГП з боку мультифакторності, лікувально-профілактичні заходи повинні враховувати кумулятивну дію екзогенних й ендогенних факторів [23, 80, 167]. Найбільш широко в сучасній медицині застосовують антибактеріальні препарати. Однак неконтрольоване застосування антибактеріальних препаратів може призвести до формування резистентних штамів мікроорганізмів та розвитку дисбактеріозу [11, 96, 100, 111]. Дисбактеріоз сприяє порушенню колонізаційної резистентності РП, розладу місцевого імунітету, що, у свою чергу, призводить до розвитку й прогресування захворювань органів і тканин РП, органів дихання, ШКТ, імунодефіцитних станів, алергічних й аутоімунних захворювань [11, 34, 96, 105, 155]. Тому в комплексній терапії доцільно застосовувати з метою нормалізації мікроекології РП та травної системи в цілому антидисбіотичні препарати. На сьогоднішній день перспективним залишається застосування пробіотиків, у складі яких містяться штами представників нормальної мікрофлори [11, 34, 91, 96, 97, 100, 105, 156, 211, 229].

Пробіотики – це препарати мікробного походження, які за допомогою ферментативних систем та імуномодуючих властивостей здатні пригнічувати ріст умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів. З іншого боку, пробіотики сприяють формуванню нормального мікробіоценозу травної системи й, зокрема, РП. Мікроорганізми, які входять до складу пробіотичних препаратів, створюють несприятливі умови для розмноження і персистенції патогенних мікроорганізмів в

біотопах організму за рахунок продукції бактеріоцинів та інших активних речовин; зміни pH; конкурування за поживні речовини і місця адгезії до СО; активації імунного захисту шляхом підвищення ефективності антигенпрезентації й фагоцитарної активності; вироблення муцину і збільшення концентрації імуноглобуліну А (IgA), інтерферону та пригнічення прозапальних цитокінів TNF- α , IL-6, IL-8 [11, 34, 91, 96, 100, 155, 156, 211].

У 1985 р. професори S. Lindgren і W. Dobrogosz повідомили про антимікробні властивості молочнокислих бактерій *Lactobacillus reuteri* (*L. reuteri*) за рахунок реутеріна (β -гідроксіпропіоновий альдегід), який продукується даними бактеріями в анаеробних умовах з гліцерину. Також *L. reuteri* продукують інші активні речовини – рейтероциклін, вуглекислий газ, перекис водню, оцтову і молочну кислоти, які мають широкий спектр активності по відношенню до патогенних мікроорганізмів, найпростіших, грибів та дріжджів. Бактерії *L. reuteri*, які були виділені з жіночого грудного молока і слини, здатні колонізувати РП, маючи властивості фіксації в муцині й біоплівці [155, 192, 196, 227, 229, 231].

За даними клінічних досліджень доведена колонізація *L. reuteri* в РП й ШКТ, а також послаблююча дія останіх стосовно побічних реакцій антихелікобактерної терапії та зменшення поширення *H. pylori* при застосуванні пробіотиків, які містять культуру *L. reuteri* [192, 201]. Інші дослідження показують, що застосування *L. reuteri* зменшує кількість пародонтопатогенних мікроорганізмів та прояви запальних процесів у пародонті, знижуючи активність прозапальних цитокінів IL-1 β , TNF α и IL-8 у ясенній рідині, що підтверджується покращенням гігієнічних і пародонтальних індексів [196, 227, 229]. У роботі Vivekananda і співавт. досягли редукції кількості збудників пародонтиту у субгінгівальній бляшці на 90% при застосуванні *L. reuteri* Prodentis [231]. *L. reuteri* Prodentis здатний індукувати продукцію IgA, пригнічувати адгезію бактеріальних клітин та вірусів до епітеліальних клітин, нейтралізувати їх токсини, захищати клітини організму від пошкодження руйнівними цитокінами [155, 156, 196, 227, 229]. Отже, застосування

пробіотиків є важливою складовою комплексного підходу до профілактики й лікування захворювань тканин пародонта.

Не має сумніву твердження, що однією з вагомих ланок патогенезу пародонтиту є порушення в системі мікроциркуляції, яка забезпечує метаболічний гомеостаз у тканинах пародонта [60, 61, 90, 141, 153]. Тому слушно додавати до комплексної терапії пародонтиту препарати, спрямовані на корекцію мікроциркуляторних розладів та поліпшення трофіки у пародонті. Нині з цією метою використовують ангіопротекторні препарати. Серед венотоніків та ангіопротекторів рослинного походження звертають на себе увагу препарати, які містять флавоноїдні сполуки [13, 108]. Флавоноїди – група природних біологічно активних сполук, похідні бензо-γ-пірона, які містяться в плодах, квітах і стеблах різних рослин та надають їм яскравий колір. На сьогодні відомо більш ніж 8000 флавоноїдів. Вони мають широкий спектр біологічної активності: підтримують структуру, еластичність і проникність кровоносних судин; мають протизапальну, протинабрякову, спазмолітичну, холеретичну, діуретичну, антиоксидантну та антиалергічну дії; сприяють зниженню й нормалізації тиску крові; розширюють капіляри. Біофлавоноїди знайшли застосування в ангіології як капіляропротекторні й кардіотропні засоби. Цікаво, що біофлавоноїди не проявляють кумулятивної або токсичної дії навіть у великих дозах [13, 108].

Типовими представниками біофлавоноїдних сполук є діосмін і гесперидин. Застосування діосміну спільно з гесперидином засноване на їх венотонізуючій, флебопротекторній діях. Вони здатні нормалізувати мікроциркуляцію, зменшити проникність капілярів, покращити лімфатичний дренаж, підвищити венозний тонус, зменшити розтяжність вен та веностаз, адгезію лейкоцитів до венозної стінки та їхню міграцію в тканини, збільшити вазопресорну дію адреналіну, норадреналіну й серотоніну. Також вони мають протизапальну та виражену антиоксидантну дії, блокуючи вивільнення вільних радикалів, синтез простагландинів й тромбоксану [118, 145].

У пародонтологічній практиці при хронічних чи загострених станах часто застосовують гелі. Вони поєднують у собі переваги рідких і твердих лікарських форм, забезпечують добру фіксацію на СОПР та можливість локального використання [24, 29, 36, 111].

Необхідно звернути увагу на те, що продукти бджільництва є доступним природним матеріалом, який має широкий спектр БАР. З давніх часів їх широко застосовували в народній медицині як компоненти лікарських препаратів. Наразі їх застосовують практично у всіх галузях медицини, зокрема у стоматології [64, 157, 162].

Прополіс (*Propolis*) – продукт переробки бджолами смолистих речовин рослинного походження. В готовому виді в природі прополіс не зустрічається. В процесі обробки бджоли додають до смолистих речовин секрет слинних залоз, під дією ферментів якого відбувається розщеплення глікозидів смолистих продуктів. Також бджоли примішують до прополісу віск та пилок. У хімічному складі прополісу містяться: фенольні сполуки 27-65%, ефірні олії 5-10%, аеростимулянти, ліпіди, аліфатичні органічні кислоти, вуглеводи, мінеральні речовини 3%, вітаміни (тіамін В₁, рибофлавін В₂, піридоксин В₆, нікотинова кислота РР, пантотенова кислота В₃, аскорбінова кислота С, токоферол Е, ретинол А) та азотовмісні сполуки 0,64%. Прополіс має бактеріоцидні, не викликаючи дисбактеріозу, противірусні, протизапальні, антиоксидантні, анестезуючі, вазопротекторні (покращує мікроциркуляцію, чине гіпотензивну дію, зміцнює стінки судин, сприяє врегулюванню процесів сгортання крові), регенеруючі, протипухлинні, імуностимулюючі властивості та посилює дію інших лікарських препаратів, сприяє швидкому проникненню препаратів крізь шкіру та СО. Єдине протипоказання до застосування прополісу – індивідуальна непереносимість [64, 108, 138, 157, 162, 183].

Забрус – воскова печатка. Бджоли закривають ним стільники з дозрілим медом. Крім того, його використовують для лікування і профілактики багатьох захворювань. Єдиним протипоказанням до його використання є індивідуальна

непереносимість. За хімічним складом є бджолиним воском. Також у своєму складі має прополіс, бджолиний пилок, пергу, мед, маточне молочко, вітаміни (А, групи В, С, D, Е, Н, К), лізоцим, секрети залоз бджол, мікроелементи, ефірні олії, бальзами та ін. Забрус проявляє антиоксидантну, імуностимулюючу, протизапальну, протигрибкову, бактерицидну дії, не викликаючи дисбактеріоз, регулює процеси метаболізму, стимулює слиновиділення, звільнює організм від токсинів, а також має знеболювальну і регенеруючу дії. На додаток до вищесказаного, забрус також допомагає кинути палити. Завдяки очищенню СО дихальних шляхів від токсинів тютюнового диму, знижує тягу до тютюнопаління [64, 138, 162].

У стоматологічній практиці широко застосовують лікарські засоби на рослинній основі. Головною перевагою лікарських препаратів на рослинній основі є відносно мала токсичність і можливість їх тривалого застосування без істотних побічних ефектів. При цьому не можна не відзначити, що більшість препаратів рослинного походження мають антиоксидантну дію [24, 29, 77]. Однією з активних рослин-антиоксидантів є обліпіха. **Олія обліпихи** (*Oleum Hippophaes*) – масло з плодів обліпихи, багате вітамінами (В₁, В₂, В₆, С, Е, F), фолієвою кислотою, каротиноїдами, флавоноїдами, протеїнами, антиоксидантами, жирними кислотами, дубільними речовинами і фітостеролами. Має антиоксидантну, кератопластичну, ранозагоювальну, протизапальну й антибактеріальну дію. Олія обліпихи прискорює грануляцію та епіталізацію тканин [62]. **Олія шипшини** (*Oleum Rosae*) проявляє антимікробну, протизапальну, ранозагоювальну, тонізуючу, вітамінізуючу, пом'якшувальну, імуностимулюючу дії, стимулює відновлення трофіки тканин, знижує проникність судин. В той же час олія нетоксична, не викликає алергії, не вступає у взаємодію з іншими лікарськими препаратами [1, 29].

Необхідно підкреслити, у науковій літературі часто зустрічаються праці, які розкривають питання сприятливого впливу застосування **ксилітолу** у лікуванні та профілактиці захворювань тканин пародонта. Він допомагає відновлювати в РП кисло-лужний баланс, стимулює слиновиділення, має бактерицидну дію, викликаючи лізис бактерій, збільшує активність лактопероксидази слини, пригнічує

адгезію мікроорганізмів до твердих тканин зубів, підвищує ремінералізуючу функцію слини [3, 177].

Звертає на себе увагу той факт, що в сучасній стоматології все частіше застосовуються фармако-фізіотерапевтичні методи лікування тканин пародонта. Вони представляють собою поєднання методів сучасної фізіотерапії та лікарських препаратів [41, 65, 124]. Одним з найпоширеніших і високоефективних методів сучасної фізіотерапії є *ультразвук* (акустичні хвилі з частотою більше 20 кГц), зокрема метод *ультрафонофорезу* – поєднання впливу на організм ультразвуку і лікарської речовини, нанесеної на шкіру або СО в ділянці і під час впливу ультразвукових коливань. Ці два компоненти підсилюють дію один одного, сприяючи більш вираженому і стійкому ефекту від лікування за рахунок збільшення проникності клітинних мембран. Ультрафонофорез має високу терапевтичну ефективність, протизапальну, знеболювальну, трофічну, розсмоктуючу, регенеруючу дію, сприяє мобілізації захисних сил організму. Разом з тим, ультрафонофорез нормалізує обмінні процеси у тканинах та покращує мікроциркуляцію за рахунок механічного, теплового та фізико-хімічного факторів [33, 124, 157]. Дослідники дотримуються точки зору, що використання ультрафонофорезу разом з лікарськими засобами демонструє високу клінічну ефективність і може бути компонентом системної терапії пацієнтів з ХГП [41, 124, 157]. За даними Дурягіної Л.Х., впровадження ультрафонофорезу в комплексне лікування пацієнтів з захворюваннями пародонта та СОПР сприяє покращенню показників індексу кератинізації, забезпечує глибоке проникнення лікарської речовини в тканини, підсилює обмін речовин і надає протизапальну дію [41]. А. В. Ніколаєва, Д. Д. Жук дійшли висновку, що одночасне застосування фітоестрогенних гелів і фонофорезу при лікуванні ХГП у жінок з гіпоестрогенією дало виражену пародонтопротекторну дію за рахунок фонофорезу, який сприяє більш глибокому проникненню фітоестрогенів у тканини пародонта [124].

Висновок до розділу 1.

Таким чином, узагальнюючи все вищесказане, можна зробити наступні висновки: актуальними у сучасній стоматології залишаються питання пародонтальної патології. Важливо відзначити, що вагоме значення має поліетіологічна природа пародонтиту та участь у патогенезі ХГП факторів ризику.

Тютюнопаління виступає чинним фактором ризику розвитку пародонтальної патології, який безпосередньо й опосередковано впливає на стан тканин пародонта. З іншого боку, супутня патологія, зокрема патологія ШКТ, часто супроводжується захворюваннями пародонтальних тканин.

У своїй роботі ми вирішили розглядати саме тютюнопаління та супутню патологію ШКТ – ХГГ, асоційований з *H. pylori*, як фактори ризику розвитку ХГП, їх одночасний вплив на тканини пародонта та результативність лікувальних заходів.

Особливо слід виділити, що значне поширення ХГП свідчить про недостатню ефективність наявних методів лікування та профілактики. Саме цей факт спонукав нас на розробку ефективного ЛПК, який би спричиняв терапевтичну дію на різні ланки етіопатогенезу пародонтиту. для застосування у даної категорії хворих

За темою розділу надруковано наступні праці:

1. Романова ЮГ, Золотухіна ОЛ. Вплив екзогенного фактору – тютюнопаління та супутньої патології шлунку на стан тканин пародонта (огляд літератури). Експериментальна та клінічна стоматологія. 2018;(1(2)):14-17.

2. Золотухіна ОЛ, Романова ЮГ. Патогенетичні аспекти розвитку захворювань тканин пародонта на тлі патології шлунка (огляд літератури). Вісник проблем біології і медицини. 2018;2(144):23-25.

3. Золотухіна ОЛ, Романова ЮГ, Кравченко ЛС. Особливості перебігу запальних захворювань тканини пародонта на тлі супутніх кислотозалежних захворювань шлунку. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Медичні науки: напрямки та тенденції розвитку в Україні та світі. Тези доповідей; 2019 Червень 14-15; Одеса. Одеса: ГО «Південна фундація медицини»; 2019, с. 21-26.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ, ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для досягнення поставленої мети та вирішення завдань цього наукового дослідження нами було обрано об'єкти дослідження, отримано матеріали дослідження та проведено ряд експериментальних і клінічних досліджень. Дослідження було проведено у 2 етапи.

На першому етапі були проведені експериментальні дослідження властивостей розробленого гелю для догляду за РП в умовах моделювання пародонтиту на тлі інтоксикації тютюновим димом у щурів з відтвореною патологією шлунку – гіперацидного гастриту для обґрунтування доцільності клінічного застосування. У ході експериментальних досліджень були вивчені токсико-гігієнічні властивості розробленого гелю, зміни показників гомеостазу тканин РП і ротової рідини щурів в умовах моделювання патології тканин пародонта, ШКТ в умовах інтоксикації тютюновим димом, а також експериментальне обґрунтування ефективності використання розробленого гелю при відтворенні даних моделей у щурів.

На другому етапі були проведені клініко-лабораторні дослідження. У ході клінічної роботи було виявлено в пацієнтів із соматичною патологією – ХГ, асоційований з *H. pylori* (тип В), з підвищеною секреторною функцією (гіперсекреторний), дистрофічно-запальне захворювання тканин пародонта (ГП хронічного перебігу початкового, I ступеня). Серед даної групи хворих був виявлений фактор ризику обтяження поєднаної патології – тютюнопаління впродовж 5-7 років. Упродовж клінічного дослідження нами було вивчено особливості стоматологічного статусу пацієнтів-курців і пацієнтів без шкідливої звички, з ХГП на тлі ХГГ, асоційованого з *H. pylori*. На підставі отриманих клініко-лабораторних даних ми розробили і впровадили спосіб профілактики та лікування захворювань тканин пародонта у пацієнтів-курців на тлі ХГГ, асоційованого з *H. pylori*.

2.1. Об'єкти та методи експериментальних досліджень

Експериментальні дослідження на білих щурах лінії Вістар проводили згідно з науково-практичними рекомендаціями щодо утримання лабораторних тварин (Страсбург, 1986) та поводження з ними, викладених у «Європейській конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей», відповідно до положень «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», затверджених на Першому Національному Конгресі з біоетики (Київ, 2001) і вимог Додатка №4 до «Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин», затверджених Наказом МОЗ №755 від 12.08.1977 р. «Про заходи подальшого удосконалення організаційних робіт та використанню експериментальних тварин» [70, 72, 73, 79]. Комісія з питань біоетики ОНМедУ (протокол №20 від 21.09.2020р.) постановила, що матеріали виконаного дисертаційного дослідження відповідають наявним біоетичним нормам.

З метою розробки і впровадження в сучасну стоматологічну практику нових ефективних засобів місцевої терапії захворювань тканин пародонта на основі природних сполук у процесі виконання держбюджетної теми ОНМедУ «Розробка нових лікувально-профілактичних засобів та обґрунтування їх застосування у комплексному лікуванні уражень слизової оболонки порожнини рота за умов екзогенних та ендогенних факторів ризику» (ДР № 0116U008934) на базі ОНМедУ та ДУ «Інституту стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» при безпосередній участі здобувача було розроблено гель «Апісан» для догляду за РП. Рецептура розробленого гелю відповідає вимогам ТУ У 20.4 – 02010801 – 001:2012 «Засоби для догляду за порожниною рота», затверджена «Висновком державної санітарно-епідеміологічної експертизи № 602-123-20-2/28574» від 12.09.2017 р. для виробництва (Додається). Приоритетність захищена Патентом України на корисну модель № 119715 «Гель «Апісан» для місцевої профілактики та лікування травматичних уражень слизової оболонки порожнини рота» від 10.10.2017 р. [86].

Згідно з методиками з експериментального і клінічного випробування гігієнічних і лікувально-профілактичних засобів для догляду за РП [37, 115] були проведені експериментальні дослідження по вивченню:

1) **Гострої токсичності розробленого гелю** – на 20 білих щурах лінії Вістар обох статей, 1,5-3-місячного віку, з масою тіла 150-200г, стадного розведення, які утримувалися на стандартному раціоні віварію ОНМедУ. Вивчали гостру токсичність при **нанесенні на шкіру** (на боковій поверхні тіла тварин (n=10) виголювали шерсть площею 4 см², гель розводили 1:5 і втирали в шкіру з розрахунку 5000 мг / кг маси тварини, протягом 14 днів, тваринам контрольної групи (n=10) втирали фізіологічний розчин) та при **введенні у шлунок** (тваринам трьох дослідних груп вводили через оральний тонкий зонд інтрагастрально гель в концентраціях 10000 мг/кг, 5000 мг/кг, 2000 мг/кг, тваринам трьох контрольних груп – фізіологічний розчин у відповідному обсязі. Кожну дозу досліджували на 10 тваринах, спостереження проводили впродовж 3 днів).

2) **Підгострої токсичності розробленого гелю** – на 20 білих щурах лінії Вістар обох статей, 1,5-3-місячного віку, з масою тіла 150-200г, стадного розведення, які утримувалися на стандартному раціоні віварію ОНМедУ. Вивчали гостру токсичність при **нанесенні на шкіру** (на боковій поверхні тіла тварин (n=10) виголювали шерсть площею 4 см², гель втирали в шкіру з розрахунку 300 мг / кг маси тварини, протягом 1 місяця, тваринам контрольної групи (n=10) втирали фізіологічний розчин) та при **введенні у шлунок** (тваринам контрольної групи (n=10) вводили через оральний зонд інтрагастрально воду, тваринам основної групи (n=10) – гель натщесерце у вигляді 2% водного розчину в дозі 0,5 мл, спостереження проводили впродовж 60 днів).

Протягом експерименту відзначали поведінку тварин, стан шерсті, СОПР. Вимірювали масу тварин, морфологічний склад крові, гемоглобін крові. В кінці експерименту проводилося макроскопічне обстеження внутрішніх органів, зважування підшлункової залози, селезінки і підщелепних слинних залоз.

Вміст *білка* в сироватці крові щурів визначали за методом Лоурі, заснованого на властивості білків утворювати забарвлені комплекси синього кольору при біуретовій реакції та реакції Фоліна. Вміст білка виражали в г/л [204].

Активність *лужної фосфатази* (ЛФ) в сироватці крові щурів визначали за методом Bessey в модифікації Левицького А.П. Принцип методу полягає у здатності фосфатаз відщеплювати п-нітрофенол від синтетичного субстрату п-нітрофенілфосфата, який має жовтий колір. Активність ЛФ виражали в мкат/л [99].

3) *Сенсибілізуючої дії розробленого гелю* при аплікаціях на виголені ділянки бокової поверхні тулуба ($1,5 \text{ см}^2$) щурів основної групи ($n=9$), протягом 21 дня, контрольній групі щурів ($n=9$) наносили фізіологічний розчин. Результати оцінювали в балах: 0 балів ($1S=0$) – відсутність запалення (сенсибілізуючої дії); 1 бал ($1S=1$) – слабо виражене запалення (слаба сенсибілізуюча дія); 2 бали ($1S=2$) – помірно виражене запалення (помірна сенсибілізуюча дія); 3 бали ($1S=3$) – різко виражене запалення (виражена сенсибілізуюча дія).

4) *Подразнюючої дії розробленого гелю на СОПР* у вигляді аплікацій на 2-3 хвилини протягом 5 днів у щурів основної групи ($n=4$), щурам контрольної групи ($n=4$) наносили на СОПР фізіологічний розчин. Ступінь подразнення розраховували в балах: 0 – відсутність подразнення СОПР; 1 – зміна кольору, легке злущування; 2 – злущування в різних ділянках; 3 – поява виразок. Інтерпретація результатів: 0-0,4 – дуже слабе подразнення; 0,5-1,0 – слабе подразнення; 1,1-2,0 – помірне подразнення; 2,1-і більше – виражене подразнення. Проводили спостереження за станом СОПР впродовж 7 діб (5 – під час аплікацій, 2 – після закінчення аплікацій).

5) *Шкірноподразнюючої дії розробленого гелю* шляхом втирання розведеного водою 1:10 у виголені ділянки шкіри ($1,5 \text{ см}^2$) щурів ($n=7$) протягом 30 днів, контрольній групі щурів ($n=7$) втирали фізіологічний розчин. Спостерігали за станом шкіри дослідних тварин, визначаючи ступінь запальної реакції за появою еритеми, набряку, виразкування.

На наступному етапі проводили вивчення *структурно-метаболических змін у тканинах пародонта в динаміці розвитку пародонтиту на тлі гіперацидного*

гастриту при дії тютюнового диму. Дослідження були проведені на 32 білих щурах лінії Вістар обох статей, двомісячного віку, стадного розведення, які утримувалися на стандартному раціоні віварію ОНМедУ. Всі тварини були розподілені на 4 групи в залежності від відтворюваної моделі: до I (контрольної) групи увійшли інтактні щури без будь-яких втручань, щурам II групи моделювали пародонтит, щурам III групи спочатку відтворювали гіперацидний гастрит, а після цього моделювали пародонтит, щурів IV групи після сполучного моделювання пародонтиту на тлі гіперацидного гастриту піддавали дозованої дії тютюнового диму (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Розподіл експериментальних тварин першого етапу за групами дослідження

Група експериментальних тварин	Характеристика групи
I група, n=8	інтактні щури без будь-яких втручань (контрольна група)
II група, n=8	моделювання пародонтиту
III група, n=8	моделювання гіперацидного гастриту та пародонтиту
IV група, n=8	сполучне моделювання пародонтиту на тлі гіперацидного гастриту та піддавання дозованої дії тютюнового диму

Моделювання пародонтиту в щурів проводили за принципом «лігатурної моделі». Під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) на центральний різець верхньої щелепи накладали бавовняну лігатуру за допомогою атравматичної голки на 15 днів. Вузол фіксували з вестибулярної сторони за допомогою рідкотекучого пломбувального матеріалу Jen LC-Flow (Jen Dental, USA). Суть моделі полягає в утворенні ретенційного пункту, що сприяє формуванню зубної бляшки, зберіганню і збільшенню мікробної біоплівки для ініціації розвитку запально-деструктивних процесів у тканинах пародонта [47, 154, 182, 225].

Ураження гастро-дуоденальної зони у щурів індукували додаванням ацетату амонію 2 г/л до питної води протягом 10 днів, через 3 дні після того вводили per os 0,4 мл суспензії *H. pylori* 5.108 КУО/мл двічі на день протягом 7 днів. Гіперацидний гастрит відтворювали введенням одноразово 5% розчину оцтової кислоти із рахунку

4 мл/кг маси через зонд за 5 днів до початку дослід. Для контролю проводили внутрішлункову рН-метрію під внутрішньочеревним наркозом тіопенталом натрію у дозі 20 мг/кг маси щура шляхом введення у порожнину шлунку при верхньосерединній лапаротомії скляного електроду (ЕЛ-40) за допомогою рН-метра (рН-340, ЗИП, Белорусь). Рівень базальної кислотності при моделюванні гіперацидного гастриту складав 1,80-2,00 [159, 209].

Щурів IV групи розміщували у спеціальній пластиковій герметичній камері, до якої під тиском за допомогою мотора (насоса) подавали тютюновий дим від 15 цигарок («Пріма» червона з вмістом в 1 цигарці 1,0 мг нікотину та 10 мг смоли) впродовж 30 хвилин, щоденно, протягом 15 днів. Одночасно у камері перебували 8 тварин. Подача тютюнового диму здійснювалася за допомогою гнучкого шланга, який з'єднував зовнішній тримач сигарети та всмоктувальний насос. Насос генерує негативний тиск, який сприяє проходженню повітря через запалену сигарету, утворюючи тютюновий дим, який через гнучкий шланг потрапляє у пластикову герметичну камеру зі щурами. Концентрацію монооксиду вуглецю (CO), яка в середньому складала 300-400 ppm у камері, оцінювали за допомогою детектора газу ToxiPro Single Gas Detector (Honeywell Analytics Distribution Inc., Lincolnshire, USA). При спостереженні за поведінковими реакціями експериментальних тварин під час окурювання камери виявляли стурбованість, занепокоєність щурів, вони метушилися по камері, шукаючи місце для нормального дихання. Через 5-10 хвилин щури заспокоювалися і засинали. Після закінчення окурювання тютюновим димом до камери подавали свіже повітря. Після цього щури пожвавлювалися, часто дихали та приходили до норми через 15 хвилин [23, 200, 235].

На останньому етапі вивчали *ефективність місцевого лікування із використанням розробленого засобу для догляду за РП на основі аніпродуктів та інших БАП [86] та препарату порівняння – гелю «Асепта» («Вертекс», Росія) [10, 157].*

Дослідження були проведені на 40 білих щурах лінії Вістар обох статей, двомісячного віку, стадного розведення, які знаходилися на раціоні віварію

ОНМедУ та були розподілені на 5 груп по 8 щурів у кожній. Першу групу складали інтактні щури (контрольна група), без втручань. Друга група – щури з відтвореною моделлю пародонтиту на тлі гіперацидного гастриту в умовах дії тютюнового диму. З метою гуманного ставлення до лабораторних тварин першу і другу групи склали тварини попереднього етапу експерименту (I та IV групи відповідно). Третя група – щури з пародонтитом, відтвореним на тлі гіперацидного гастриту в умовах інтоксикації тютюновим димом, яким на ділянку ураження наносили пустий гель карбоксиметилцеллюлози (КМЦ) 0,5 мг (без БАР). Четверта група – щури з пародонтитом на тлі гіперацидного гастриту при інтоксикації тютюновим димом, які підпадали місцевому лікуванню гелем порівняння, до складу якого входить 10% екстракт прополіса, шляхом накладання аплікацій на ясна у кількості 0,5 мг щоденно упродовж 15 днів. П'ята група – основна, щури з пародонтитом і гіперацидним гастритом при дії тютюнового диму, яким наносили на ясна розроблений гель у кількості 0,5 мг щоденно упродовж 15 днів (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Розподіл експериментальних тварин другого етапу за групами дослідження

Група експериментальних тварин	Характеристика групи
I група, n=8	Інтактні щури без будь-яких втручань (контрольна група)
II група, n=8	Пародонтит, гіперацидний гастрит + вплив тютюнового диму
III група, n=8	Пародонтит, гіперацидний гастрит + вплив тютюнового диму + вплив КМЦ
IV група, n=8	Пародонтит, гіперацидний гастрит + вплив тютюнового диму + вплив гелю порівняння «Асепта»
V група, n=8	Пародонтит, гіперацидний гастрит + вплив тютюнового диму + вплив розробленого гелю «Апісан»

Лікування проводили, починаючи з другого дня після відтворення пародонтиту у щурів з модельованим гіперацидним гастритом, які впродовж 15 днів підпадали під дію тютюнового диму. Тварин виводили з експерименту після закінчення останньої процедури інгаляції тютюновим димом (на 15-й день),

проводячи евтаназію під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотального кровопускання з серця. Для біохімічних досліджень проводили забір крові з серця для отримання сироватки та готували гомогенат з тканин ясен з розрахунку 20 мг/мл 0,05 М трис-НСІ буфера, рН 7,6: виділяли тканини ясен, розтирали у порцеляновій ступці зі скляним піском, ресуспендували в 0,05 М трис-НСІ буфера, рН 7,6, після чого центрифугували при 2500 об/хв протягом 15 хв при температурі 4°C. Отриманий супернатант обережно відбирали та використовували в подальших дослідженнях.

У ході досліджень проводили оцінку:

1) вмісту *малонового діальдегіду* методом Стальної І.Д., Гарішвілі Т.Г. (1977) за допомогою 2-тіобарбітурової кислоти. Принцип методу: в кислому середовищі при високій температурі МДА реагує з 2-тіобарбітуровою кислотою, утворюючи забарвлений комплекс. Кількість МДА виражали в мкмоль/кг тканини, або мкмоль/л сироватки крові [101, 148].

2) активність *каталази* визначали за методом М.А. Корольока та співавт. (1988), принцип якого ґрунтується на здатності перекису водню утворювати з молібдатом амонію стійкий комплекс помаранчевого кольору, інтенсивність забарвлення якого обернено пропорційна активності каталази. Активність каталази виражали в мкат/кг тканини або мкат/л сироватки крові [78].

3) *антиоксидантно-прооксидантний індекс* (АПІ) розраховували за співвідношенням активності каталази до концентрації МДА за формулою [98, 101]:

$$\text{АПІ} = A_{\text{КАТ.}} / C_{\text{МДА}} \times 10, \text{ де}$$

АПІ – антиоксидантний-прооксидантний індекс;

$A_{\text{КАТ.}}$ – активність каталази, мкат/л або мкат/кг;

$C_{\text{МДА}}$ – концентрація МДА, мкмоль/л або мкмоль/кг.

4) активність *еластази* в гомогенатах ясен, сироватці крові щурів оцінювали за допомогою метода Visser L., Blout E. (1972), який базується на гідролізі синтетичного субстрату БОС-L-аланін-п-нітрофенілового ефіру під дією еластази. Гідроліз супроводжується утворенням п-нітрофенолу, що має жовте

забарвлення, інтенсивність якого пропорційна активності еластази. Активність еластази виражали в мккат/кг тканини або мккат/л сироватки крові [101, 103, 230].

5) концентрації **цитокинів**: прозапального інтерлейкіну-6 (IL-6) та протизапального інтерлейкіну-10 (IL-10) в сироватці крові визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу на аналізаторі RT-2100°C. Результати реакції визначали на спектрофотометрі при довжині хвилі 450 нм. За допомогою калібрувальної кривої розраховували концентрації цитокинів в пікограмах на мл [101, 185].

6) активність **лізоциму** визначали бактеріолітичним методом Г. Горіна (1971) в модифікації А.П. Левицького і О.О. Жигіної (1974), принцип якого заснований на здатності лізоциму розчинювати бактерії, в тому числі *Micrococcus lysodeikticus* (стандартний штаб 2665). Активність лізоциму виражали в од/кг [97, 100, 101].

7) активність ферменту **уреази** вивчали за методом з реактивом Неслера. Принцип методу базується на здатності уреази розщеплювати сечовину до аміаку, який з реактивом Неслера дає жовте забарвлення. Інтенсивність забарвлення прямо пропорційна активності уреази. Активність уреази виражали в мккат/кг тканини або мккат/л сироватки крові [25, 100, 101].

8) **ступінь дисбіозу** визначали ферментативним методом за співвідношенням відносної активності уреази до відносної активності лізоциму [100-102]:

$$СД = У_{відн} / Л_{відн}, де$$

СД – ступінь дисбіозу;

$У_{відн}$ – відносна активність уреази;

Розраховують $У_{відн} = У_{пат} / У_{здор}$, де

$У_{пат}$ – активність уреази при патології, $У_{здор}$ – активність уреази у здорових;

$Л_{відн}$ – відносна активність лізоциму;

Розраховують $Л_{відн} = Л_{пат} / Л_{здор}$, де

$Л_{пат}$ – активність лізоциму при патології, $Л_{здор}$ – активність лізоциму в здорових.

2.2. Об'єкти та методи клінічних досліджень

Клінічні дослідження були проведені в декілька етапів, що склали дизайн нашого дослідження:

1 етап – вивчення особливостей стоматологічного статусу та поглиблене клініко-лабораторне обстеження пацієнтів з ХГП початкового, I ступеня на тлі ХГГ, асоційованого з *H. pylori*, з урахуванням впливу шкідливої звички – тютюнопаління.

2 етап – визначення ефективності застосування запропонованого ЛПК, яке проводили із залученням пацієнтів, що мають захворювання тканин пародонта (ХГП початкового, I ступеня) на тлі ХГГ, асоційованого з *H. pylori*, та шкідливої звички – тютюнопаління.

Для здійснення вищевказаних етапів та вирішення поставлених завдань дослідження нами було проведено цілий комплекс клінічних і лабораторних методів дослідження:

- клінічні (скарги пацієнтів, збір анамнезу, опитування (тест Фагерстрема), огляд пацієнтів, визначення гігієнічних і пародонтальних індексів);
- функціональні (дослідження показників гемомікроциркуляції тканин пародонта за допомогою ультразвукової доплерографії (УЗДГ), визначення рН ротової рідини і швидкості слиновиділення);
- біохімічні (застосування швидкого уреазного тесту з матеріалом з РП; визначення показників ПОЛ – МДА, ДК; ферментів системи АОЗ – каталази, СОД; АПІ (за співвідношенням активностей каталази і концентрації МДА); показника місцевої резистентності РП – лізоциму; маркера запалення та деструкції тканин РП – еластази, маркера мікробного обсіменіння – уреаз; ступеня дисбіозу (СД) в РП (співвідношення відносних активностей ферментів уреазы і лізоциму);
- молекулярно-біологічні (полімеразна ланцюгова реакція для визначення пародонтопатогенних мікроорганізмів та інфекції *H. pylori* у РП);
- статистичні (для обробки отриманих результатів дослідження та визначення їх вірогідності).

Клінічні обстеження й лікувальні заходи проводилися на клінічній базі кафедри терапевтичної стоматології ОНМедУ – КНП «Одеська обласна клінічна стоматологічна поліклініка» ООР».

Ультразвукову доплерографію тканин пародонта проводили у Багатопрофільному медичному центрі ОНМедУ Консультативно-діагностичного поліклінічного відділення, м.Одеса (лікар УЗДГ – В.М. Гнатенко).

Біохімічні дослідження проводилися на базі відділу лабораторної діагностики та імунології ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України», м. Харків (завідувачка відділу – Ф.С. Леонтьєва).

Молекулярно-біологічні дослідження були виконані в бактеріологічній лабораторії ТОВ «ГЕРМЕДТЕХ» (згодом «ДЖІ-ЛАБ»), м. Одеса (завідувачка лабораторії – Т.Г. Вербицька).

Щиро висловлюємо слова вдячності усім колегам за надану допомогу в сприянні при виконанні дисертаційної роботи.

Для оцінки ефективності проведеного лікування розширене клініко-лабораторне спостереження здійснювали в динаміці спостережень: до застосування ЛПК та впродовж 18 місяців від початку проведення терапевтичного втручання.

2.2.1 Клінічна характеристика пацієнтів груп спостереження. У *першому етапі* клінічних обстежень для поглибленого клініко-лабораторного вивчення особливостей клінічного стану і перебігу ХГП на тлі супутнього ХГГ, асоційованого з *H. pylori*, та фактору ризику – тютюнопаління, після встановлення відповідності пацієнтів до критеріїв включення та отримання обов'язкової добровільної інформованої згоди, брали участь 90 пацієнтів (46 чоловіків і 44 жінки), віком від 25 до 44 років, з яких 70 пацієнтам напередодні стоматологічного прийому лікарем-гастроентерологом був встановлений діагноз хронічного гастриту, асоційованого з *Helicobacter pylori* (тип В), з підвищеною секреторною функцією (гіперсекреторний) на підставі відеофіброгастроскопії (апарат «Olympus» GIF- 160), біопсії та ШУТ з біоптатом шлунку. Клінічну верифікацію діагнозу було проведено на базі відділення

фіброгастроскопії Центру реконструктивної і відновної медицини Університетської клініки ОНМедУ (лікар – Ю. В. Єрємін). Дані пацієнти склали першу і другу групи в залежності від наявності шкідливої звички – тютюнопаління. Перша (основна) група складалася з 48 пацієнтів, хворих на ХГП початкового, I ступеня на тлі ХГГ, асоційованого з *H. pylori*, зі стажем тютюнопаління 5-7 років і кількістю викурених цигарок від 15 до 20 на добу. Друга група (група порівняння) містила 22 пацієнти, хворих на ХГП початкового, I ступеня та мають в анамнезі супутній ХГГ, асоційований з *H. pylori*, але без шкідливої звички – тютюнопаління. Останні 20 пацієнтів склали третю (контрольну) групу здорових осіб, які не мали у анамнезі патології РП, супутніх соматичних захворювань і шкідливих звичок (табл.2.3).

Таблиця 2.3

Розподіл пацієнтів за групами дослідження

Шифр групи	Назва групи пацієнтів	Характеристика стану пацієнтів
ГК	Контрольна, n=20	Соматично здорові, без шкідливих звичок
Г1	Основна, n=48	Тютюнозалежні пацієнти, хворі на ГП хронічного перебігу початкового, I ступеня на тлі ХГ, асоційованого з <i>H. pylori</i> , з підвищеною секреторною функцією
Г2	Група порівняння, n=22	Пацієнти, що не палять, хворі на ГП хронічного перебігу початкового, I ступеня на тлі ХГ, асоційованого з <i>H. pylori</i> , з підвищеною секреторною функцією
Всього	n=90	

Діагноз ГП хронічного перебігу у даних пацієнтів був встановлений на підставі зібраних даних анамнезу, клінічного обстеження, рентгенографії відповідно до систематики хвороб пародонта Н.Ф. Данилевського (1994) [34].

Критеріями включення пацієнтів до складу груп дослідження були:

- Вік – 25-44 роки;
- Свідома добровільна згода пацієнта на участь у дослідженні;
- Клінічна верифікація діагнозу «Генералізований пародонтит хронічного перебігу початкового, I ступеня»;

- Клінічна верифікація діагнозу «Хронічний гастрит, асоційований з *Helicobacter pylori*, з підвищеною секреторною функцією»;
- Стаж паління – 5-7 років, кількість викурених цигарок від 15 до 20 на добу (тільки для пацієнтів основної групи);
- Відсутність гострих, хронічних інфекційних, інших соматичних або онкологічних захворювань;
- Відсутність алергічних реакцій на апіпродукти та інші компоненти лікувально-профілактичного комплексу;
- Не вагітні і не мають протипоказань до лікування запропонованими методами і засобами.

Вік обстежених коливався в межах від 25 до 44 років, який характеризується як найбільш активно працездатний і соціально вагомий (табл.2.4). Середній вік пацієнтів – $36,51 \pm 0,72$ роки.

Таблиця 2.4

Розподіл пацієнтів в групах досліджень за віком та статтю

Групи дослідження	За статтю				За віком, роки			
	Чол.		Жін.		25-34		35-44	
	Абс. знач.	(%)	Абс. знач.	(%)	Абс. знач.	(%)	Абс. знач.	(%)
ГК, n=20	9	10,0	11	12,2	10	11,1	10	11,1
Г1, n=48	25	27,8	23	25,6	14	15,5	34	37,8
Г2, n=22	12	13,3	10	11,1	5	5,6	17	18,9
Всього, n=90	46	51,1	44	48,9	29	32,2	61	67,8

На *другому етапі* клінічних досліджень з метою визначення ефективності терапевтичної дії запропонованого нами ЛПК у пацієнтів, хворих на ХГП початкового, I ступеня на тлі ХГГ, асоційованого з *H. pylori*, та шкідливої звички – тютюнопаління, пацієнти основної групи були рандомізовано поділені на дві підгрупи в залежності від обраної схеми лікування. У пацієнтів першої підгрупи (Г1.1, n=24) була застосована базова терапія ХГП початкового, I ступеня та запропонований ЛПК – процедури ультрафонофорезу з розробленим гелем, самостійні аплікації розробленого гелю, пробіотичний препарат комбінації штамів

L.reuteri та ангіопротекторний препарат мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції (МОФФ). Дану схему лікування застосовували також у пацієнтів групи порівняння (Г2, n=22) з метою визначення ефективності застосування запропонованого нами ЛПК у профілактиці і лікуванні хворих з ХГП початкового, I ступеня на тлі ХГГ, асоційованого з *H. pylori*, без наявності фактору ризику – тютюнопаління. Пацієнтам другої підгрупи (Г1.2, n=24) застосовували базову терапію ХГП початкового, I ступеня та процедури ультрафонофорезу з плацебо з метою порівняння терапевтичного ефекту фізіотерапії на тканини пародонта без використання запропонованих препаратів ЛПК (табл.2.5).

Таблиця 2.5

Розподіл пацієнтів в залежності від обраного методу лікування

Групи пацієнтів		Методи лікування
Група порівняння Г2, n=22		Базова терапія ХГП початкового, I ступеня + застосування процедур ультрафонофорезу з розробленим гелем, самостійні аплікації розробленого гелю, пробіотичний препарат комбінації штамів <i>L.reuteri</i> та ангіопротекторний препарат мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції
Основна група Г1, n=48	Підгрупа Г1.1, n=24	Базова терапія ХГП початкового, I ступеня + застосування процедур ультрафонофорезу з розробленим гелем, самостійні аплікації розробленого гелю, пробіотичний препарат комбінації штамів <i>L.reuteri</i> та ангіопротекторний препарат мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції
	Підгрупа Г1.2, n=24	Базова терапія ХГП початкового, I ступеня + застосування процедур ультрафонофорезу з плацебо

Усі пацієнти основної групи та групи порівняння отримували необхідне лікування у лікаря-гастроентеролога з приводу встановленого діагнозу хронічного гастриту, асоційованого з *Helicobacter pylori* (тип В), з підвищеною секреторною функцією згідно з клінічними протоколами (наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р.) [67].

Попередньо пацієнти були ознайомлені з повним комплексом лікувально-профілактичних заходів, добровільна інформована згода на участь у дослідженні була обов'язкова.

2.2.2 Клінічні методи обстеження хворих. Комплексне клінічне обстеження проводили за стандартною схемою обстеження стоматологічного пацієнта, за добровільною інформованою згодою та відповідно до загальновизнаних біоетичних принципів. Усі дані клінічних обстежень кожного пацієнта вносилися в Медичну картку стоматологічного хворого (Форма №043/о МОЗ України) та спеціально розроблену нами Карту обстеження стану порожнини рота (Додається).

Клінічне обстеження починали зі збору суб'єктивних даних: скарг пацієнта, анамнезу життя, анамнезу захворювання. Під час опитування звертали увагу на тривалість, розвиток теперішнього стоматологічного захворювання, з якою причиною пов'язують появу захворювання, наявність шкідливих звичок, перенесених та супутніх захворювань, алергологічний анамнез.

З кожним пацієнтом, що палить, проводилась співбесіда з метою визначення ступеня нікотинової залежності. Задля цієї мети ми проводили *тест К. Фагерстрема*, який показує пацієнту більш наочне відображення ступеню залежності від паління. Даний тест складається з 6 запитань, які в свою чергу оцінюються за бальною системою (Додається). 0-3 бали оцінюються як низький рівень нікотинової залежності, 4-5 бали – середній рівень нікотинової залежності та 6-10 бали – високий рівень нікотинової залежності [147]. Для оцінки куріння як фактора ризику використовували *індекс курця (ІК)*, виражений в пачко-роках: $ІК (пачка * год) = (число\ викурених\ сигарет\ на\ добу * стаж\ куріння\ (роки)) / 20$ [164].

Далі проводили загальний огляд хворого та оцінку стану зубо-щелепної системи. Огляд РП здійснювали за загальноприйнятою методикою з використанням стандартного набору стоматологічних інструментів, визначаючи стан губ, присінку, прикусу, СОПР, слинних залоз, стан твердих тканин зубів (наявність каріозних порожнин, реставрацій, ускладнених форм карієсу, некаріозних уражень, ортопедичних та ортодонтичних конструкцій) та тканин пародонта (стан ясен, наявність місцевих подразників, травматичної оклюзії, зубних відкладень, рухомості зубів). Стан ясен оцінювали за їх кольором, щільністю прилягання, рельєфом маргінального краю, наявністю набряку, атрофії, ерозій, виразок, патологічних

кишень, характером їх вмісту. Проводили визначення величини втрати епітеліального прикріплення за допомогою градуйованого гудзикового пародонтального зонда у трьох точках, з вестибулярної та оральної сторін, обирали найбільшу глибину – відстань від емалево-цементного з'єднання до дна кишені (непрямий метод) або за відсутності рецесії чи гіпертрофії ясен – від ясенного краю до дна кишені (прямий метод) [17].

Для більш детальної оцінки гігієнічного стану, вихідного стану тканин пародонта та оцінки ефективності обраного методу лікування і профілактики на різних етапах спостереження ми проводили *індексну оцінку*.

Для оцінки гігієнічного стану РП визначали *індекс Green-Vermillion* (ОHI-S – Oral Hygiene Index-Simplified, 1964), який складається з індексу зубного нальоту – Debris-index (DI) та індексу зубного каменю – Calculus-index (CI) [17, 34]. Інтерпретація ОHI-S: 0-0,6 балів – добрий рівень гігієни РП; 0,7-1,6 балів – задовільний рівень гігієни РП; 1,7-2,5 балів – незадовільний та більш 2,6 – поганий рівень гігієни РП.

Для оцінки вираженості запально-деструктивних змін у тканинах пародонта визначали *пародонтальний індекс* (PI – Periodontal Index) за Russel A. (1956) [17, 34]. Інтерпретація PI: 0,1 – 1,5 пародонтит легкого ступеня (початкова і перша стадія захворювання); 1,6 – 4,0 пародонтит середнього ступеня важкості (друга стадія захворювання); 4,1 – 8,0 пародонтит важкого ступеня (третя стадія захворювання).

Для визначення запальних змін в яснах (ступінь гінгівіту) використовували *індекс РМА* (папілярно-маргінально-альвеолярний) I. Shour, M. Massler в модифікації Parma (1960) [17, 34]. Інтерпретація результатів індексу РМА: 0 % – норма; до 25 % – легка ступінь важкості гінгівіту; 25-50 % – середня ступінь важкості гінгівіту; більш 51 % – важка ступінь гінгівіту.

Для оцінки ступеня кровоточивості ясенної борозни та пародонтальної кишені при зондуванні використовували *індекс кровоточивості* за модифікацією Mühlemann H.P., Son S (1971), за модифікацією Cowell I. (1975) [17, 34].

Для більш детальної оцінки ступеня деструкції кісткової тканини альвеолярного паростка та уточнення діагнозу проводили додаткове рентгенологічне обстеження – ортопантомограму.

Отримані результати клінічного обстеження використовувалися для оцінки стану тканин пародонта, обґрунтування призначення ЛПК та оцінки ефективності його застосування. Клінічне обстеження проводилося в динаміці спостережень: до лікування, на 7-му, 14-ту та 21-шу добу лікувальних заходів, а також у більш віддалені строки – через 6, 12 і 18 місяців.

2.3. Функціональні методи дослідження.

Для оцінки стану гемодинаміки в системі мікроциркуляції тканин пародонта було проведено *ультразвукове дослідження кровотоку пародонта* з використанням кольорового доплерівського картування (КДК), енергетичного доплера (CFM), імпульсного доплера (спектрального, PW) та тканинного доплера (TDI). Даний метод заснований на ефекті зміни частоти відбитого від рухомого об'єкту сигналу на величину, пропорційну швидкості руху цього об'єкту. У кровотоці таким об'єктом виступає еритроцит. Реєстрація сигналу свідчить про наявність кровотоку в зоні дослідження. Зміни сигналу дозволяють діагностувати порушення гемомікродинаміки. Метод УЗДГ є об'єктивним, так як реєструє кількісні характеристики кровотоку в тканинах. При цьому є можливість оцінити стан гемодинаміки в «зрізі» тканин, а не в окремій ділянці [71, 74, 153].

Методику проводили за допомогою портативного ультразвукового сканера «Sonoscape E3» (Guangdong, China) (рис.2.1, а). Використовували електронний лінійний мультичастотний датчик з частотою сигналу 4-16 МГц, який розташовували по перехідній складці верхньої і нижньої щелеп (рис.2.1, б). Застосовували акустичний гель як контактне середовище для отримання якісного сигналу. Кількісний аналіз УЗДГ, який містив розрахунок індексу пульсації Гослінга (Pi), що відображає пружно-еластичні властивості судин та індексу периферичного

опору кровотоку дистальніше місця виміру – індексу Пурсело (Ri) проводили автоматично за допомогою вбудованої комп'ютерної програми.



а



б

Рис.2.1. Портативний ультразвуковий сканер «Sonoscape E3» (а), проведення УЗДГ кровотоку пародонта (б).

Реєстрацію показників УЗДГ пародонта проводили у положенні лежачи до проведення лікування, безпосередньо після лікування, через 6 (кінцевий термін прийому ангіопротекторного препарату) та 18 місяців (рис.2.1, б).

З метою оцінки функціональної активності слинних залоз проводили визначення **швидкості слиновиділення** [4, 42, 94, 158]. Проводили забір нестимульованої ротової рідини у всіх пацієнтів однаково: натщесерце, до ранкової гігієни РП, шляхом спльовування в чисті градуйовані пробірки, впродовж 15 хвилин.

Швидкість слиновиділення визначали за формулою:

$$\text{Шс} = V / t,$$

де Шс – швидкість слиновиділення,

V – об'єм зібраної ротової рідини (мл),

t – час забору ротової рідини (хв).

З метою оцінки буферної ємності ротової рідини проводили визначення **концентрації водневих іонів (рН)** – важливого індикатора гомеостазу органів РП, за допомогою лабораторної тест-системи GC Saliva-Check Buffer, GC Corporation, Shenzhen, P.R. China. Тест-смужки занурювали в ємність з ротовою рідиною на 10 сек, зміну кольору яких порівнювали за допомогою кольорової таблиці [42, 158].

2.4. Лабораторні методи дослідження

2.4.1. Біохімічні методи дослідження. Для біохімічних досліджень у пацієнтів збирали нестимульовану ротову рідину вранці, натщесерце, до ранкової гігієни РП, після полоскання РП дистильованою водою за методикою А.П. Левицького [80, 101]. Зібрану ротову рідину у флаконах герметично закривали і зберігали у морозильній камері при температурі $-18 - -20^{\circ}\text{C}$ до проведення досліджень.

Для оцінки інтенсивності процесів ПОЛ визначали рівень вторинних продуктів ліпопероксидації:

- *малонового діальдегіду* методом Стальної І.Д., Гарішвілі Т.Г. (1977) за допомогою 2-тіобарбітурової кислоти, виражали у мікромолях (мкмоль/л) [101, 148];
- *дієнових кон'югатів* методом Стальної І. Д. (1977) модифікованою методикою з урахуванням молярного коефіцієнта екстинкції, виражали у мікромолях (мкмоль/л ротової рідини) [149].

Стан АОЗ вивчали за рівнями активності ферментів:

- *каталази* за методом М.А. Королюка та співавт. (1988), виражали у мікрокаталах (мккат/л ротової рідини) [78].
- *супероксиддисмутази* за методом В. А. Костюка та співавт. (1990). Принцип методу заснований на реакції окиснення кверцетину, виражали в умовних одиницях (ум.од./л ротової рідини) [83].

За співвідношенням активностей каталази й концентрації МДА розраховували *антиоксидантно-прооксидантний індекс* (АПІ) [98, 101].

Як маркер мікробного обсіменіння РП визначали активність *уреази* – ферменту, який продукується патогенною мікрофлорою, виражали у мікрокаталах (мккат/л ротової рідини) [25, 100, 101].

Рівень місцевого неспецифічного імунітету оцінювали за активністю *лізоциму* спектрофотометричним методом Г. Горіна (1971) в модифікації А.П. Левицького і О.О. Жигіної (1974), виражали у од/л ротової рідини [97, 100, 101].

За співвідношенням відносних активностей уреазі і лізоциму розраховували **ступінь дисбіозу** за методикою А. П. Левицького, виражали в умовних одиницях [100-102].

В якості показника запалення та деструкції тканин РП визначали активність ферменту **еластази** за методом Visser L., Blout E.R. (1972), виражали у мікрокаталах (мккат/л ротової рідини) [101, 103, 230].

Вміст біохімічних показників у ротовій рідині досліджували до лікування, на 7-му, 14-ту та 21-шу добу лікувальних заходів, а також у більш віддалені строки – через 6, 12 і 18 місяців.

Аналізуючи дані опублікованої наукової літератури щодо інфікування РП *H.pylori*-інфекцією та її проявів в РП, ми використовували в клінічних умовах для визначення загальної уреазної активності у РП та експрес-діагностики інфекції *H.pylori* **швидкий уреазний тест** (Тест — система AMA RUT 21 (ХЕЛПІЛ – лента) ТОВ «Асоціація Медицини и Аналитики», С.-Петербург, РФ) [11, 12] (рис.2.2).



Рис.2.2. Тест — система AMA RUT 21 (ХЕЛПІЛ – лента) ТОВ «АМА»

Тест – система ХЕЛПІЛ – біохімічний метод лабораторної діагностики *H.pylori*, заснований на високій уреазній активності цього мікроорганізму, яка в 100 разів перевищує таку ж у інших уреазопозитивних бактерій. Принцип методу: гідроліз сечовини під дією уреазі *H.pylori*. Ідентифікацію *H. pylori* оцінюють за зміною кольору індикатора протягом 3 хвилин в результаті підвищення рН середовища аміаком, що виділився в процесі гідролізу сечовини мікробною уреазою. Метод ШУТ простий у виконанні, володіє специфічністю до 92-94% та чутливістю – 93-95% [12, 16, 21, 119, 138, 161, 215].

Матеріалом для дослідження слугував зубний наліт з поверхонь молярів верхньої та нижньої щелеп. Матеріал збирали натщесерце, до проведення гігієнічних заходів, після полоскання РП дистильованою водою. При дослідженні поверхню тест-стрічки звільняли від захисної плівки та розміщували на плоскій, рівній поверхні. Після отримання матеріалу з РП, його розміщували на поверхні тесту по центру. Результат оцінювали за зміною кольору індикатора з жовтого на синій через 3 хвилини.

Оцінка рівня уреазної активності у РП:

1. тест не змінив колір – негативна реакція (–);
2. зміна кольору навколо досліджуваного матеріалу шириною до 1 мм – слабо виражена позитивна реакція (+) – низький рівень уреазної активності;
3. зміна кольору навколо досліджуваного матеріалу шириною від 1 до 2 мм – помірна позитивна реакція (++) – середній рівень уреазної активності;
4. зміна кольору навколо досліджуваного матеріалу шириною більш 2 мм – різко виражена позитивна реакція (+++) – високий рівень уреазної активності.

Дослідження ШУТ з матеріалом з РП проводили до лікування для оцінки уреазної активності в РП, після завершення лікувальних заходів та у віддалені строки – через 6 і 12 місяців.

2.4.2. Молекулярно-біологічні дослідження. Для виявлення пародонтопатогенної й хелікобактерної інфекції у вмісті пародонтальних кишень ми вирішали використовувати метод полімеразної ланцюгової реакції – метод молекулярної біології, який являє собою специфічну ампліфікацію нуклеїнових кислот, індукованими синтетичними олігонуклеотидними праймерами *in vitro*. Критеріями вибору даного методу стали його переваги: пряме визначення наявності збудника, висока специфічність та чутливість, універсальність, висока швидкість отримання результатів, спроможність спостерігати динаміку показників [116, 151].

Для досліджень ми проводили забір матеріалу з ясенних та пародонтальних кишень за допомогою стерильних паперових ендодонтичних абсорберів – штифтів

(Paper Points Superior Absorbency, DiaDent Group International, Republic of Korea, розмір №25), які вводили за допомогою пінцета у найбільш глибокі ділянки кишень на 15 секунд. Після забору матеріал негайно поміщали в стерильні герметичні пробірки типу Eppendorf (1,5 мл), які містили 1 мл фізіологічного розчину. Пробірки з досліджуваними зразками негайно заморожувалися і зберігалися при температурі -18 – -20°C впродовж не більше 2 тижнів. Для транспортування в лабораторію біопроби розміщували в спеціальному термоконтейнері з хладагентом. Забір матеріалу для досліджень проводили у всіх пацієнтів однаково: натщесерце, до ранкової гігієни РП. Вибір клінічного матеріалу для дослідження визначається найбільш вірогідним місцем локалізації збудників.

Виділення тотальної ДНК з клінічних зразків проводили за модифікованою методикою з Chelex (Chelex в натрієвій формі, 100-200 меш, Bio-Rad, США) [218]. Концентрацію і чистоту препарату ДНК визначали на спектрофотометрі (Nanophotometer, Implen, Німеччина).

За допомогою набору «Дентоскрин для кількісного аналізу формату Флуоропол-РВ» (Комплектація OneStep Strip, НПФ «Литех», Росія) (рис.2.3) проводили аналіз наявності й кількісного вмісту наступних пародонтопатогенів: *A.actinomycetemcomitans*, *T. denticola*, *T. forsythia*, *F. nucleatum*, *P. intermedia*, *P.gingivalis* та *P. endodontalis* згідно з відповідною інструкцією за стандартною методикою на ампліфікаторі CFX96 Touch «REAL TIME» (Bio-Rad, США) [151]. Облік результатів проводили за допомогою програмного забезпечення Bio-Rad CFX Manager.



Рис.2.3. Набір «Дентоскрин», НПФ «Литех», Росія

Разом з тим, проводили аналіз присутності ДНК бактерії *H. pylori* у вмісті пародонтальних кишень. Ампліфікацію ДНК досліджуваних зразків проводили

відповідно до методики Mapstone N.P. і співав. [208]. Дослідження проводили до та після проведення лікувальних заходів.

2.5. Схема проведення лікувально-профілактичних заходів

Комплексне лікування хворих на ХГП початкового, I ступеня проводилося згідно з «Протоколами надання медичної допомоги», затвердженими МОЗ України за спеціальністю «Терапевтична стоматологія», «Ортопедична стоматологія», «Хірургічна стоматологія», «Ортодонтія» (Наказ МОЗ України від 23.11.2004 №566) [137].

План терапії формувався згідно з традиційною схемою та складався з базової терапії й запропонованого методу лікування, вибір якого залежав від групи дослідження.

Базова терапія ХГП початкового, I ступеня включала наступне:

1. На початку лікування пацієнтів навчали правилам індивідуальної гігієни РП з багаторазовим контролем гігієнічних навичок з використанням гігієнічних індексів. Проводився професійний підбір засобів індивідуальної гігієни РП для кожного пацієнта: лікувально-профілактичних зубних паст для пацієнтів пародонтологічного профілю (Parodontax, Lacalut Aktiv, BioRepair Пародонтгель, Splat Professional і т.п.), зубних еліксирів та ополіскувачів, зубних щіток, інтердентальних йоржиків, флосів, іригаторів для РП тощо.

2. Наступним етапом було проведення професійної гігієни. Під антисептичною обробкою РП 0,05 % розчином Хлоргексидину (Chlorhexidine, Кілаф, ПП для "Фаргомед, ТОВ", Київська обл., Україна, Р. п. № UA/5492/01/01 від 19.05.2017) проводили видалення над'- і під'ясенних зубних відкладень ультразвуковим методом за допомогою ультразвукового скейлера. Після процедури скейлінгу проводили полірування доступних ділянок зубів за допомогою професійних полірувальних систем і паст.

3. Санація РП полягала у видаленні всіх осередків інфекції, в усуненні місцевих подразнюючих чинників, в заміні неякісних пломб та реставрацій, нерационально виготовлених ортопедичних конструкцій та у лікуванні карієсу і його ускладнень.

4. За показаннями проводили хірургічні й ортопедичні методи лікування тканин й органів РП, виконували вибіркове пришліфовування зубів для усунення передчасних оклюзійних контактів та шинування рухомих зубів.

5. Кожному пацієнтові надавали рекомендації щодо проведення лікувально-профілактичних заходів, припинення паління (для пацієнтів, що палять).

Пацієнти основної групи, окрім базового лікування, отримували запропоновану терапію ХГП початкового, I ступеня. В залежності від обраного способу лікування пацієнти основної групи були розподілені на дві підгрупи. Хворим першої підгрупи (Г1.1, n=24) основної групи та пацієнтам групи порівняння (Г2, n=22) призначали, крім базової терапії, запропонований нами ЛПК, до складу якого входить розроблений гель «Апісан» для догляду за РП (Висновок санітарно-епідеміологічної експертизи від 11.09.2017р. №602-123-20-1/28186 Гель «Апісан», виготовлений у відповідності із ТУ У 20.4 – 02010801-001:2012 «Засоби для догляду за порожниною рота»), який представляє собою комплекс БАР, а саме апіпродуктів – прополісу і воску із забрусу, лізоциму, ксилітолу. Як активні компоненти рослинного походження гель містить обліпихову і шипшинову олії, а також ретинолу ацетат (вітамін А), токоферолу ацетат (вітамін Е) [86] (рис.2.4).



Рис.2.4. Гель «Апісан»

Ми використовували форму гелю для зручності використання, кращої фіксації на поверхні СО та дотримання необхідного терміну експозиції.

Гель «Апісан» застосовували на підставі розроблених нами способів місцевого лікування запальних та дистрофічно-запальних захворювань тканин пародонта (патент на корисну модель України №121919, 2017; патент на корисну модель №130112, 2018) [87, 88]. Природний гель «Апісан» наносили на ясна тонким шаром за допомогою пластикового шпателя у кількості 0,05-0,2 г, після чого впливали ультрафонофорезом (апарат ультразвукової терапії «УЗТ-1.02 С» з комплектом випромінювачів ультразвукових терапевтичних апаратів «ВУТ 0,88 – 1.03 Ф» (для стоматології), ВАТ «ЭМА», м. Москва, Росія) при частоті коливань 830 кГц, інтенсивністю 0,4 Вт/см² у імпульсному режимі експозицією 5 хв., один раз на добу, загальним курсом 10 процедур через день. Використовували лабільну методику з накладанням випромінювача на ділянки запалення ясен без відриву від поверхні вздовж кожної щелепи протягом 1-2 с.

Пацієнтам призначали застосування розробленого гелю самостійно в домашніх умовах у вигляді аплікацій на ясна тонким шаром у кількості 0,05-0,2 г 2-3 рази на добу через рівні проміжки часу за допомогою гігієнічної палички після прийому їжі та гігієнічних заходів РП, експозицією 15 хвилин. Попередньо пацієнтів навчали як самостійно в домашніх умовах застосовувати розроблений гель.

З метою профілактики і корекції дисбактеріозу в РП нами було обрано препарат місцевого впливу БіоГая ПроДентіс – BioGaia ProDentis (Delta Medical Promotions AG Висновок ДСЄЕ МОЗ України: БіоГая Продентіс №05.03.02-03/20517, від 15.05.2015 (Farmasierra Manufacturing S.L., Madrid, Espana for "BioGaia AB" Sweden, Stockholm). Препарат БіоГая ПроДентіс – біологічно активна добавка, пробіотик, який містить запатентовану комбінацію двох штамів не менше 10⁸ КУО життєздатних бактерій *L. reuteri* DSM 17938, не менше 10⁸ КУО життєздатних бактерій *L. reuteri* ATCC РТА 5289 з активною дією в ротоглотці. Ефективність і безпека препарату БіоГая ПроДентіс для людини, підтверджені в клінічних дослідженнях, проведених у різних країнах за участю людей різного віку [23, 155, 192, 196, 201, 227, 229, 231]. Призначали препарат БіоГая ПроДентіс згідно з інструкцією для застосування в якості дієтичної добавки як додаткове джерело

життєздатних молочнокислих бактерій, що сприяють підтриманню функції зубів, пародонта, СОПР, по 1 пастилки 2 рази на добу: 1-у пастилку приймали після сніданку та ранкової гігієни РП, 2-у – перед сном, після гігієнічних заходів РП та прийому їжі, до повного розсмоктування у РП, за 2 години до або через 2 години після прийому антибіотиків та через 30 хвилин після аплікації гелю «Апісан» впродовж 2 тижнів.

З метою оптимізації функціонального стану венозної й артеріальної ланок мікроциркуляторного русла тканин пародонта застосовували ангіопротекторний препарат природного походження (біофлавоноїди) Детралекс 1000 мг (Detralex) Les Laboratoires Servier Industrie, Gidy, France (Реєстраційне посвідчення № UA/4329/01/02), діючою речовиною якого є мікронізована очищена флавоноїдна фракція (діосмін 90% та флавоноїди у вигляді гесперидину 10%). Внесення в ЛПК препарату Детралекс обумовлено саме властивостями цього лікарського засобу: венотонічною, ангіопротекторною діями та мікроциркуляторною активністю [118, 145]. Вибір дози базувалось щодо рекомендацій інструкції до препарату, співвідношення «доза – ефект» було нами обрано – 1000 мг/добу під час сніданку при прийомі їжі впродовж 6 місяців.

Профілактичний курс для даної категорії хворих являв собою прийом комплексу препаратів в режимі лікування 3 рази на рік.

Хворим другої підгрупи (Г1.2, n=24) основної групи призначали, крім базової терапії ХГП початкового, I ступеня, процедури ультрафонофорезу з плацебо за вищевказаною схемою з метою порівняння терапевтичного ефекту фізіотерапії на тканини пародонта без використання запропонованих препаратів ЛПК.

Хворі на ХГГ, асоційований з *H.pylori*, отримували загальну терапію, призначену лікарем-гастроентерологом згідно з «Протоколами надання медичної допомоги», затвердженими МОЗ України за спеціальністю «Гастроентерологія» (Наказ МОЗ України від 13.06.2005 №271) [67]. Застосовували трьохкомпонентну ерадикаційну терапію тривалістю 7-14 днів:

1. Інгібітор протонної помпи 1 разова доза 2 рази на добу: Омепразол 20 мг Р.п. № UA/0966/01/01; Омепразол–Тева Р.п. №UA/15152/01/01, Р.п. №UA/15152/01/02; Оmez Р.п. №UA/0235/02/01; Контролок Р.п. № UA/9054/01/01, Р.п. №UA/0106/01/02; Нольпаза Р.п. №UA/7955/01/02, UA/7955/01/01; Пантопразол-Тева Р.п. № UA/16874/01/01; Лосепразол Р.п. № UA /7767/01/01.

2. Кларитроміцин 500 мг 2 рази на добу: Азиклар 500 Р.п.№ UA/1984/01/01, Кларитроміцин-Дарниця Р.п. №UA/0279/01/02; Кларитроміцин-здоров'я Р.п. №UA/9712/01/02.

3. Амоксицилін 1000 мг 2 рази на добу: Амоксил Р.п. № UA/1081/01/01 №UA/1081/01/02; Флемоксин-солютаб Р.п. № UA/4379/01/01, № UA/4379/01/02, № UA/4379/01/03, № UA/4379/01/04; Оспамокс Р.п. №UA/3975/01/01, № UA/3975/01/02; або метронідазол 500 мг 2 рази на добу (при алергії на пеніцилін): Метронідазол Р.п. № UA/6538/01/01; Метронідазол-здоров'я Р.п. № UA/6100/01/01.

Разом із гастроентерологом надавалися рекомендації щодо корекції харчування, способу життя з урахуванням факторів ризику.

Ефективність проведеної терапії досліджуваних груп пацієнтів оцінювали на 7-му, 14-ту, 21-шу добу та у віддаленні строки – через 6, 12, 18 місяців за клінічними та лабораторними показниками.

2.6.Методи статистичної обробки результатів дослідження

Отримані дані результатів клінічних і експериментальних досліджень були статистично оброблені за t-критерієм Стьюдента за допомогою програмних пакетів Microsoft Excel XP, Statsoft Statistica 6.0. У таблицях дані результатів досліджень представлені у вигляді середніх арифметичних значень (M) і середньої похибки ($\pm m$). Розбіжності результатів даних вважали статистично достовірними за значенням $p < 0,05$. Лінійні коефіцієнти кореляції Пірсона і Спірмена використовували для визначення кореляційних взаємозв'язків [198].

РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ РОЗРОБЛЕНОГО ГЕЛЮ ПРИ ЛІКУВАННІ ПАРОДОНТИТУ НА ТЛІ ГІПЕРАЦИДНОГО ГАСТРИТУ ПРИ ДІЇ ТЮТЮНОВОГО ДИМУ

3.1. Оцінка токсико-гігієнічних показників розробленого гелю

У розробці гелю «Апісан» [86] були використані основні властивості його компонентів – протимікробна, антиоксидантна, протизапальна, імуностимулююча, ангіопротекторна і регенеруюча дії.

Розроблена рецептура гелю для догляду за РП на основі БАР, апіпродуктів та адаптогенів рослинного походження, вміст яких визначено експериментально (табл.3.1).

Таблиця 3.1

Рецептура гелю для догляду за порожниною рота

Найменування сировини	Вміст, мас %
Прополіс	2,50-3,00
Віск	4,50-5,00
Обліпихова олія	4,50-5,00
Шипшинова олія	3,00-3,50
Ретинола ацетат (віт.А) 3,44%	0,50-1,00
Токоферолу ацетат (віт.Е) 5,0%	0,30-0,50
Лізоцим	0,25-0,30
Бікарбонат натрію	0,5-1,00
Карбонат кальцію	0,5-1,00
Натрійкарбоксиметилцелюлоза	1,50-1,70
Гліцерин	20,00-22,00
Ментол (ароматизатор)	0,02-0,03
Вода дистильована	решта

Результати досліджень гострої токсичності при нанесенні гелю на шкіру не виявили ознак інтоксикації, вірогідної різниці зі станом щурів контрольної групи, яким втирали фізіологічний розчин, ні одна тварина не загинула. При дослідженні гострої токсичності розробленого гелю при одноразовому внутрішньошлунковому

введенні, при щоденному спостереженні за станом тварин не виявило розвитку симптомів інтоксикації та загибелі тварин. Індекс гострої токсичності склав 0 балів, тобто відсутність токсичної дії.

Дослідження підгострої токсичності при нанесенні на шкіру розробленого гелю впродовж місяця не визначили будь-яких відхилень у поведінці або фізіологічному стані від щурів контрольної групи. Вивчення підгострої токсичності розробленого гелю при внутрішньошлунковому введенні впродовж 60 діб не визначило відхилень від щурів контрольної групи. Оцінку підгострої токсичності проводили за показниками макроскопічного огляду внутрішніх органів при розтині, прирісту маси тварин, морфологічному складу крові, вмісту гемоглобіну крові, білку, ферменту ЛФ (табл.3.2).

Таблиця 3.2

Вплив тривалого внутрішньошлункового введення розробленого гелю на приріст маси тіла, гематологічні показники, вміст білку, лужної фосфатази в сироватці крові щурів ($M \pm m$)

Показники	Групи тварин	
	Контрольна (n=10)	Дослідна (n=10)
Приріст маси тіла	134,6 \pm 10,2	141,0 \pm 8,40, p>0,05
Гемоглобін, ммоль/л	8,82 \pm 0,14	9,38 \pm 0,18, p>0,05
Еритроцити, Т/л	5,10 \pm 0,24	5,88 \pm 0,32, p>0,05
Лейкоцити, Г/л	10,80 \pm 0,54	11,96 \pm 0,70, p>0,05
Лейкоцитарна формула, %		
Еозинофіли	3,50 \pm 0,30	2,34 \pm 0,24, p>0,05
Паличковидні	4,30 \pm 0,32	2,66 \pm 0,22, p>0,05
Сегментоядерні	30,20 \pm 0,80	31,00 \pm 1,40, p>0,05
Лімфоцити	58,40 \pm 1,60	62,00 \pm 2,00, p>0,05
Моноцити	3,00 \pm 0,40	2,00 \pm 0,20, p>0,05
Вміст білку, г/л	1,32 \pm 0,11	1,10 \pm 0,10, p>0,05
Лужна фосфатаза, мккат/л	0,64 \pm 0,04	0,70 \pm 0,05, p>0,05

Примітка: p – показник вірогідності між групами тварин.

Аналіз функціонального стану шкіри за ступенем запальної реакції після втирання гелю в оголені ділянки впродовж 30 днів визначав, що індекс шкірно подразнюючої дії склав 0 балів, тобто її відсутність. Локальну подразнюючу дію

гелю на СОПР за коефіцієнтом подразнення визначався менш ніж 0,1 ($0,09 \pm 0,009$) проти групи контролю ($0,10 \pm 0,008$), що свідчило про відсутність подразнення. Результати визначення сенсibilізуючої дії розробленого гелю при аплікаціях на виголені ділянки шкіри щурів показали відсутність сенсibilізації при індексі менше одиниці ($S=0,36 \pm 0,04$) проти групи контролю ($0,42 \pm 0,05$).

Експериментальні дослідження визначили нешкідливість розробленого гелю. Проведена державно-санітарно-епідеміологічна експертиза Державної служби України з питань безпечності харчових продуктів та захисту споживачів підтвердила відповідність даного засобу вимогам санітарного законодавства України (Протокол № 1428 від 10.08.2017р.) з наданням «Висновку державної санітарно-епідеміологічної експертизи» від 11.09.2017р. з дозволом на використання в заявленій сфері й реалізації через аптечну мережу.

3.2 Вивчення стану тканин пародонта щурів при відтворенні пародонтиту на тлі гіперацидного гастриту в умовах інтоксикації тютюновим димом

В експериментальних тварин до відтворення патологічних станів ясна були інтактні, без видимих патологічних змін, при зондуванні не було виявлено кровоточивості ясен. Після моделювання пародонтиту шляхом накладання лігатури на центральний різець верхньої щелепи у щурів на 3 добу з'являлися прояви клінічних симптомів запалення тканин пародонта, а саме гіперемія, набряк, кровоточивість ясен в ділянці різців. Через 5 днів визначалося запалення ясен і в області молярів, тобто відбувалася генералізація запального процесу в тканинах пародонта. У тварини, в яких спочатку відтворювали гіперацидний гастрит, на 2 добу спостерігалася виразна картина запалення в яснах у вигляді набряку та гіперемії маргінального краю, гінгівіту.

Визначалися метаболічні зміни в тканинах пародонта у щурів, які підпадали моделюванню патологічних станів ясен щурів II, III, IV груп у порівнянні з

інтактними тваринами. За даними дослідження видно зростання еластазної активності, яка характеризує розвиток запалення в яснах, підвищення вмісту МДА при зниженій активності каталази, що вказує на інтенсифікацію процесу ПОЛ при зниженій активності АОЗ у тканинах пародонта. Найбільш виразні порушення метаболізму в тканинах пародонта виявлялися у щурів IV групи при потенціюванні ефектів уражаючих факторів [236]. Так, якщо еластазна активність при модельованому пародонтиті визначалася в 1,17 раза вище, ніж у інтактних тварин, що вказувало на підвищення активності нейтрофілів, які інфільтрують тканини пародонта при розвитку запалення, то при пародонтиті на тлі гіперацидного гастриту вона збільшувалася в 1,26 раза, а в умовах інтоксикації тютюновим димом – в 1,35 раза. Достовірно підвищувався вміст МДА у щурів при даних моделях відповідно у 1,74, 2,11, і 2,33 раза (табл.3.3). Активність каталази зменшувалася в результаті її активної участі в дезактивації основних продуктів ПОЛ. У IV групи тварин відзначені найнижчі показники активності каталази як в тканинах пародонта в 1,5 рази, так і в сироватці крові – в 1,7 рази, ніж у інтактних тварин (див. табл.3.3).

Таблиця 3.3

Зміни маркерів запалення і антиоксидантно-прооксидантної системи в тканинах ясен у щурів експериментальних груп ($M \pm m$)

Групи тварин	Активність еластази, мккат/кг	Вміст МДА, мкмоль/кг	Активність каталази, мкат/кг	АПІ
I група – інтактна (контрольна), n=8	34,00±2,00	8,42±0,34	7,18±0,33	8,52±0,32
II група – моделювання пародонтиту, n=8	40,00±3,00	14,70±0,62*	6,74±0,41	4,58±0,52*
III група – моделювання гіперацидного гастриту і пародонтиту, n=8	43,00±3,00*	17,80±1,20*◇	5,86±0,48*	3,29±0,84*
IV група – моделювання гіперацидного гастриту, пародонтиту, інтоксикація тютюновим димом, n=8	46,00±4,00*	19,70±1,30*◇	4,96±0,39*◇	2,52±0,60*◇

Примітки: * – вірогідно порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$);

◇ – вірогідно порівняно з групою з пародонтитом ($p < 0,05$);

‡ – вірогідність відмінностей між III і IV групами ($p < 0,05$).

Відтворення пародонтиту викликало незначне зростання активності уреазы й одночасне у 1,4 рази зниження активності лізоциму в тканинах ясен щурів. Як видно з даних, при пародонтиті на тлі гіперацидного гастриту у щурів достовірно зростала активність уреазы в порівнянні зі щурами II групи, що свідчило про підвищення мікробного обсіменіння ясен. При дії тютюнового диму відмічалася тенденція до зростання показників активності уреазы в тканинах ясен щурів у порівнянні із щурами III групи, але дані не були достовірними. При цьому супутня патологія і тютюновий дим викликали вірогідне зниження активності лізоциму по відношенню до показника II групи, що свідчило про суттєве зниження рівня неспецифічного імунітету. При пародонтиті спостерігалось підвищення СД, який значно зріс при поєднаній патології і впливу тютюнового диму (табл.3.4).

Таблиця 3.4

Активність уреазы і лізоциму в тканинах ясен у щурів експериментальних груп ($M \pm m$)

Групи тварин	Активність уреазы, мккат/кг	Активність лізоцима, од/кг	Ступінь дисбіозу, од
I група – інтактна (контрольна), n=8	1,22±0,12	276,00±20,00	1,00±0,10
II група – моделювання пародонтиту, n=8	1,43±0,14	198,00±14,00*	1,67±0,17*
III група – моделювання гіперацидного гастриту і пародонтиту, n=8	1,86±0,17*◇	142,00±18,00*◇	3,04±0,21*◇
IV група – моделювання гіперацидного гастриту, пародонтиту, інтоксикація тютюновим димом, n=8	1,98±0,16*◇	134,00±21,00*◇	3,37±0,25*◇

Примітки: * – вірогідно порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$);

◇ – вірогідно порівняно з групою з пародонтитом ($p < 0,05$);

‡ – вірогідність відмінностей між III і IV групами ($p < 0,05$).

В сироватці крові тварин з пародонтитом спостерігалось підвищення активності еластази в 1,22 раза, вмісту МДА в 1,5 раза ($p < 0,05$) у порівнянні з інтактною групою (табл.3.5). Відтворення пародонтиту на тлі гіперацидного гастриту супроводжувалося ще більш високими показниками еластазної активності, вмісту МДА. Ураження тютюновим димом щурів з відтвореним пародонтитом на тлі гіперацидного гастриту призводило до найвиразніших зсувів біохімічних

показників у сироватці крові: еластазна активність і вміст МДА зросли в середньому у 1,3 раза відносно контрольної групи (див. табл.3.5).

Таблиця 3.5

Зміни маркерів запалення і антиоксидантно-прооксидантної системи у сироватці крові щурів експериментальних груп ($M \pm m$)

Групи тварин	Активність еластази, мккат/л	Вміст МДА, мкмоль/л	Активність каталази, мкат/л	Активність уреаз, мккат/л
I група – інтактна (контрольна), n=8	184,0 \pm 6,7	1,02 \pm 0,02	0,22 \pm 0,005	0,38 \pm 0,03
II група – моделювання пародонтиту, n=8	226,3 \pm 5,6*	1,18 \pm 0,03*	0,18 \pm 0,004*	0,52 \pm 0,03*
III група – моделювання гіперацидного гастриту і пародонтиту, n=8	234,6 \pm 4,8*	1,25 \pm 0,04*	0,15 \pm 0,005* \diamond	0,64 \pm 0,04* \diamond
IV група – моделювання гіперацидного гастриту, пародонтиту, інтоксикація тютюновим димом, n=8	242,4 \pm 6,8* \diamond	1,33 \pm 0,04* \diamond	0,13 \pm 0,006* \diamond	0,72 \pm 0,04* \diamond

Примітки: * – вірогідно порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$);

\diamond – вірогідно порівняно з групою з пародонтитом ($p < 0,05$);

† – вірогідність відмінностей між III і IV групами ($p < 0,05$).

Спостерігалися порушення клітинних механізмів регуляції за рівнем прозапального ІЛ-6 при відтворенні пародонтиту, який зріс у сироватці крові щурів у 1,8 рази, а рівень протизапального ІЛ-10, навпаки, зменшився у 1,3 рази відносно контрольної групи. За розвитку пародонтиту на тлі гіперацидного гастриту в сироватці крові тварин ці зміни визначалися ще виразніше і ІЛ-6 підвищився у 3 рази, а ІЛ-10 зменшився у 1,6 рази. Найзначніші зміни рівня прозапального ІЛ-6 та протизапального ІЛ-10 в сироватці крові у тварин відбулися при відтворенні пародонтиту на тлі гіперацидного гастриту при дії тютюнового диму (ІЛ-6 зріс у 3,7 рази, ІЛ-10 знизився у 2,4 рази), що свідчило про посилення запальних процесів в організмі, обумовлене впливом тютюнового диму (табл.3.6).

Таблиця 3.6

Зміни рівня прозапального ІЛ-6 та протизапального ІЛ-10 цитокінів у сироватці крові тварин експериментальних груп ($M \pm m$)

Групи тварин	Вміст цитокінів	
	Прозапальний ІЛ-6, пг/мл	Протизапальний ІЛ-10, пг/мл
I група – інтактна (контрольна), n=8	0,32±0,08	1,24±0,10
II група – моделювання пародонтиту, n=8	0,58±0,05*	0,94±0,06*
III група – моделювання гіперацидного гастриту і пародонтиту, n=8	0,96±0,10*◇	0,76±0,11*
IV група – моделювання гіперацидного гастриту, пародонтиту, інтоксикація тютюновим димом, n=8	1,18±0,14*◇	0,52±0,09*◇‡

Примітки: * – вірогідно порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$);

◇ – вірогідно порівняно з групою з пародонтитом ($p < 0,05$);

‡ – вірогідність відмінностей між III і IV групами ($p < 0,05$).

Отримані дані свідчать, що гіперацидний гастрит, дія тютюнового диму виявляються тим фоном, на якому відображується вплив ускладнювальних факторів ризику на результати моделювання місцевого патогенного запалення в тканинах пародонта, який викликає посилення ПОЛ у сироватці крові, в тканинах РП, збільшення мікробного обсіменіння (за даними активності уреазы та СД) при зниженні неспецифічного імунітету (активності лізоциму) і розвиток запалення з активізацією еластази.

3.3. Вплив місцевого застосування розробленого гелю на біохімічні показники тканин пародонта, сироватки крові у щурів в умовах моделювання пародонтиту на тлі гіперацидного гастриту при інтоксикації тютюновим димом

У процесі спостережень за тваринами з відтвореними патологічними станами виявлено, що застосування місцевої терапії у вигляді апікацій розробленого гелю і гелю порівняння сприятливо впливало на стан тканин РП [236]. Під час огляду РП щурів було виявлено менше ушкоджень СО, а саме зменшувався набряк та гіперемія

ясен. Але, якщо після місцевого використання розробленого гелю стан тканин пародонта покращився вже через 5 днів після початку лікування, то після застосування аплікацій гелю порівняння це відбувалося лише через 10 днів, що свідчить про те, що розробленийгель викликає більш ранню стабілізацію стану тканин пародонта на тлі супутніх факторів ризику.

Результати проведених біохімічних досліджень показали, що розроблений засіб значно зменшував активність еластази, вміст продуктів ПОЛ – МДА та активував фермент АОЗ – каталазу (табл.3.7).

Таблиця 3.7

Корекція метаболічних порушень у тканинах пародонта щурів при місцевому лікуванні відтвореного пародонтиту на тлі гіперацидного гастриту в умовах інтоксикації тютюновим димом ($M \pm m$)

Групи тварин	Вміст МДА, мкмоль/кг	Активність еластази, мккат/кг	Активність каталази, мкат/кг	АПІ
I група – інтактна (контрольна), n=8	8,42±0,34	34,00±2,00	7,18±0,33	8,52±0,32
II група – Гіперацидний гастрит+пародонтит+тютюновий дим, без лікування, n=8	19,70±1,30*	46,00±4,00*	4,96±0,39*	2,52±0,60*
III група – Гіперацидний гастрит+пародонтит+ тютюновий дим+КМЦ, n=8	16,46±0,54*◇	43,80±3,00*	5,42±0,46*	3,29±0,30*
IV група – Група порівняння, (гіперацидний гастрит +пародонтит+тютюновий дим + вплив гелю порівняння), n=8	13,31±0,74*◇† ‡	40,00±3,00	6,23±0,42* ◇	4,68±0,58*◇ ‡†
V група – Основна група (гіперацидний гастрит +пародонтит+тютюновий дим + вплив розробленого гелю), n=8	9,87±0,48*◇‡	37,00±2,00◇	6,88±0,58◇‡	7,07±0,53*◇ ‡

Примітки: * – вірогідно порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$);

◇ – вірогідно порівняно з групою нелікованих тварин ($p < 0,05$);

‡ – вірогідно порівняно з групою, лікованої плацебо ($p < 0,05$);

† – вірогідність відмінностей між основною групою і групою порівняння ($p < 0,05$).

Проведення лікувальних заходів у щурів при моделюванні пародонтиту на тлі відтвореної патології шлунку при дії тютюнового диму запобігало в тканинах ясен надлишковому росту і розвитку патогенної мікрофлори за даними активності уреаз та, відповідно, знаходило відображення у зниженні рівня показника СД (табл.3.8).

Таблиця 3.8

Вплив місцевої терапії на активність уреаз та лізоциму в яснах щурів з пародонтитом на тлі гіперацидного гастриту після інтоксикації тютюновим димом ($M \pm m$)

Групи тварин	Активність уреаз, мккат/кг	Активність лізоцима, од/кг	Ступінь дисбіозу, од
I група – інтактна (контрольна), n=8	1,22±0,12	276,00±20,00	1,00±0,10
II група – Гіперацидний гастрит+пародонтит+тютюновий дим, без лікування, n=8	1,98±0,16*	134,00±21,00*	3,37±0,25*
III група – Гіперацидний гастрит+пародонтит+тютюновий дим+КМЦ, n=8	1,64±0,16*	158,00±17,00*	2,35±0,15*◇
IV група – Група порівняння, (гіперацидний гастрит + пародонтит+тютюновий дим + вплив гелю порівняння), n=8	1,46±0,12◇	218,00±19,00*◇‡	1,52±0,14*◇‡
V група – Основна група (гіперацидний гастрит + пародонтит+тютюновий дим + вплив розробленого гелю), n=8	1,30±0,14◇	248,00±20,00◇‡	1,19±0,12◇‡

Примітки: * – вірогідно порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$);

◇ – вірогідно порівняно з групою нелікованих тварин ($p < 0,05$);

‡ – вірогідно порівняно з групою, лікованої плацебо ($p < 0,05$);

† – вірогідність відмінностей між основною групою і групою порівняння ($p < 0,05$).

Проведення місцевого лікування розробленим гелем сприяло нормалізації досліджуваних показників системи ПОЛ-АОЗ, маркера запалення, активностей уреаз, лізоциму, СД в яснах щурів з пародонтитом при супутній патології шлунку й інтоксикації тютюновим димом. Гель порівняння за цими показниками дещо

поступався розробленому гелю, який проявив виражені антимікробні, протизапальні, антиоксидантні властивості.

Застосування розробленого гелю у місцевому лікуванні щурів з пародонтитом на тлі факторів ризику значно зменшивши процеси запалення в тканинах пародонта, впливаючи на нормалізацію процесів ПОЛ, активізацію захисних систем РП, найшло відображення у корекції показників запалення, неспецифічного захисту, цитокінової регуляції в сироватці крові тварин (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Зміни біохімічних показників в сироватці крові щурів при лікуванні пародонтиту на тлі гіперацидного гастриту після інтоксикації тютюновим димом ($M \pm m$)

Групи тварин	Вміст МДА, мкмоль/л	Активність еластази, мккат/л	Активність каталази, мкат/л	Цитокіни	
				ІЛ-6, пг/мл	ІЛ-10, пг/мл
I група – інтактна (контрольна), n=8	1,02±0,02	184,6±6,7	0,22±0,005	0,32±0,08	1,24±0,10
II група – Гіперацидний гастрит+пародонтит+тютюновий дим, без лікування, n=8	1,33±0,04*	242,4±6,8*	0,13±0,006*	1,18±0,07*	0,52±0,09*
III група – Гіперацидний гастрит+пародонтит+тютюновий дим+КМЦ, n=8	1,22±0,02* ◇	228,6±4,6*	0,15±0,004	0,88±0,06* ◇	0,67±0,07*
IV група – Група порівняння, (гіперацидний гастрит+пародонтит +тютюновий дим + вплив гелю порівняння), n=8	1,16±0,04* ◇†	214,8±6,2*◇†	0,19±0,007*◇ †	0,62±0,11* ◇‡	0,87±0,06* ◇‡†
V група – Основна група (гіперацидний гастрит +пародонтит+тютюновий дим + вплив розробленого гелю), n=8	1,06±0,03◇‡	192,3±5,2◇‡	0,24±0,006◇‡	0,40±0,08◇ ‡	1,06±0,09◇ ‡

Примітки: * – вірогідно порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$);

◇ – вірогідно порівняно з групою нелікованих тварин ($p < 0,05$);

‡ – вірогідно порівняно з групою, лікованої плацебо ($p < 0,05$);

† – вірогідність відмінностей між основною групою і групою порівняння ($p < 0,05$).

Отримані результати дають підставу рекомендувати розроблений засіб для догляду за РП для застосування в клінічній практиці у тютюнозалежних пацієнтів з патологією тканин пародонта на тлі кислотозалежних захворювань шлунку.

Висновок до розділу 3.

Вивчення токсико-гігієнічних показників розробленого гелю визначило нешкідливість його для організму тварин з відсутністю подразнювальної та алергенної дії.

Найвиразніші порушення метаболізму в тканинах РП та сироватці крові виявлені у щурів, яким пародонтит відтворювали на тлі гіперацидного гастриту при інтоксикації тютюновим димом, тобто відбувалося поєднання ефектів двох уражуючих факторів.

Проведені дослідження показали, що у щурів з пародонтитом на тлі гіперацидного гастриту при інтоксикації тютюновим димом застосована місцева терапія проявила коригуючу дію на стан тканин пародонта. Важливо підкреслити, що захисна дія розробленого гелю здійснювалася більш ефективно стосовно гелю порівняння. В експерименті показана здатність розробленого гелю при локальному застосуванні нормалізовувати показники в системі ПОЛ-АОЗ (зниження вмісту МДА зі збільшенням активності каталази), а також мікробіоценозу (зниження активності уреазы й СД), сприяючи активізації антимікробної активності лізоциму, АОЗ (підвищення активності каталази та АПІ) з відповідним зниженням запальних процесів (зменшення активності еластази).

За темою розділу надруковано наступні праці:

1. Zolotukhina OL, Romanova IuG, 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. Wiadomości Lekarskie. 2018;LXXI(9):1695-1700.

РОЗДІЛ 4. РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ І ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ОБСТЕЖЕНЬ ТЮТЮНОЗАЛЕЖНИХ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМ ПАРОДОНТИТОМ НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО ГІПЕРАЦИДНОГО ГАСТРИТУ

4.1 Клінічна оцінка стану тканин пародонта тютюнозалежних пацієнтів на тлі хронічного гіперацидного гастриту

Для визначення відмінностей та особливостей стану тканин пародонта у пацієнтів груп дослідження були застосовані клінічні методи обстеження. Комплексне клінічне обстеження на первинному прийомі починали зі збору суб'єктивних даних: скарг пацієнта, анамнезу життя, анамнезу захворювання. Основними скаргами з боку РП у пацієнтів основної групи із ХГГ та тютюновою залежністю при первинному обстеженні були неприємний запах з рота, свербіж та парестезія ясен, набряк або потовщення ясен, особливо у фронтальній ділянці, наявність немінералізованих і мінералізованих зубних відкладень, сухість у РП. Скаргами з боку РП у пацієнтів групи порівняння були кровоточивість ясен під час вживання їжі й процедури чищення зубів, неприємний запах з рота, наявність немінералізованих і мінералізованих зубних відкладень, набряк або потовщення ясен, особливо у фронтальній ділянці, свербіж та парестезія ясен.

За даними огляду РП у пацієнтів груп дослідження спостерігалися значні відкладання немінералізованих зубних відкладень, над'ясенного і під'ясенного зубного каменю в ділянках найбільшого прояву запалення, особливо у фронтальній ділянці зубного ряду. У тютюнозалежних пацієнтів основної групи спостерігався також специфічний пігментований «наліт курця». Також у пацієнтів основної групи і групи порівняння була наявна симптоматика хронічного катарального гінгівіту: ясенні сосочки набряклі (у тих, хто не палить) або потовщені, кератинізовані (у курців), з ціанотичним або сіруватим (особливо у курців) відтінком, тьмяні, притуплені, висота вершин знижена (втрата рельєфу ясенних сосочків). Частіше

прояви хронічного запалення ясен локалізувалися в області нижніх фронтальних зубів, особливо з язичної сторони, рідше в області бічних зубів верхньої і нижньої щелеп. Визначалася величина втрати епітеліального прикріплення в межах 1-3 мм.

З боку СОПР у деяких пацієнтів виявляли ділянки десквамації або атрофії ниткоподібних сосочків на поверхні язика та періодичні висипання на СОПР. Хронічний рецидивуючий афтозний стоматит був виявлений у 5 (7,1%) пацієнтів, а десквамативний глосит – у 7 (10,0%) пацієнтів із ХГГ.

Зважаючи на отримані дані суб'єктивних й об'єктивних методів обстеження усім пацієнтам груп дослідження, була проведена **індексна оцінка** стану гігієни РП та тканин пародонта.

Гігієнічний індекс ОНІ-S в основній групі тютюнозалежних пацієнтів з ХГГ складав у середньому $3,06 \pm 0,05$ бали, що відповідає поганому рівню гігієни РП (табл.4.1). При цьому у даній групі 5 (10,4%) осіб мали незадовільний рівень гігієни РП та решта 43 (89,6%) особи – поганий рівень гігієни РП (рис.4.1).

Таблиця 4.1

**Індексні показники стану гігієни РП та тканин пародонта пацієнтів
досліджуваних груп ($M \pm m$)**

Показники	Контрольна група, n=20	Група порівняння, n=22	Основна група, n=48
Індекс Green— Vermillion (ОНІ-S), бали	$1,00 \pm 0,09$	$2,36 \pm 0,09^*$	$3,06 \pm 0,05^{*\diamond}$
Пародонтальний індекс (Russel A.), бали	$0,06 \pm 0,03$	$1,63 \pm 0,06^*$	$1,74 \pm 0,02^*$
Індекс РМА, %	$1,25 \pm 0,56$	$32,49 \pm 0,99^*$	$35,62 \pm 0,47^{*\diamond}$
Індекс кровоточивості (Mühlemann H.P.), бали	$0,19 \pm 0,03$	$2,03 \pm 0,11^*$	$1,72 \pm 0,06^{*\diamond}$

Примітка: * – вірогідно порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$);

\diamond – вірогідно порівняно з групою порівняння ($p < 0,05$).

Гігієнічний індекс ОНІ-S у пацієнтів групи порівняння, які не мали в анамнезі шкідливої звички тютюнопаління, досяг рівня у $2,36 \pm 0,09$ бала, що відповідає незадовільному рівню гігієни РП (див. табл. 4.1). Разом з тим лише 1 (4,6%) пацієнт

мав задовільний рівень гігієни, 14 (63,6%) пацієнтів – незадовільний і 7 (31,8%) пацієнтів мали поганий рівень гігієни РП (рис.4.1).

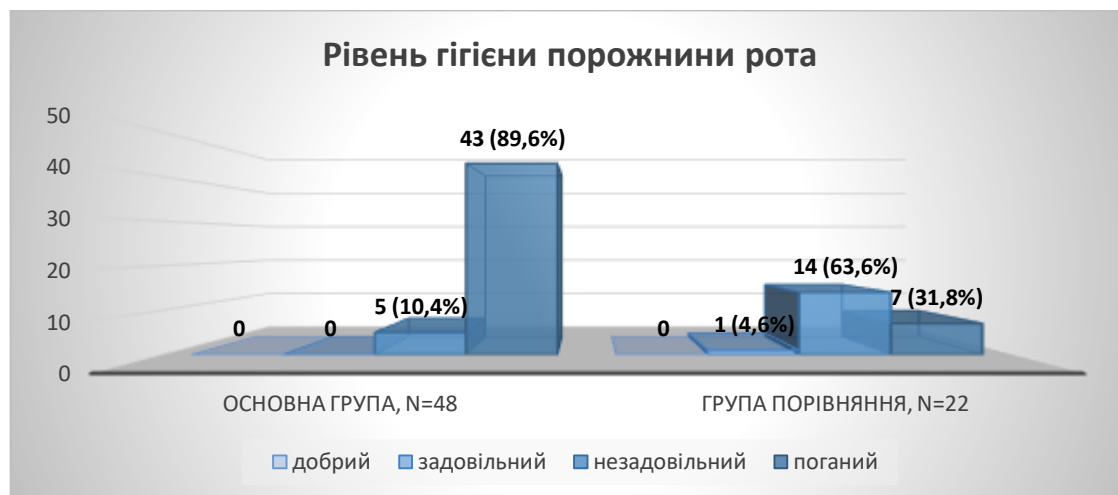


Рис.4.1. Рівень гігієни РП пацієнтів основної групи та групи порівняння.

Отже, індекс ОНІ-S у пацієнтів основної групи був достовірно вище у 3,06 разів за показник групи контролю і у 1,3 рази – за даний показник групи порівняння (див. табл. 4.1).

Для оцінки вираженості запально-деструктивних змін у тканинах пародонта ми проводили визначення пародонтального індексу. Отже, найгірший показник РІ був виявлений у пацієнтів основної групи, який складав у середньому $1,74 \pm 0,02$ бала, що відповідає другій стадії захворювання або середньому ступеню тяжкості пародонтальної патології. Звертає на себе увагу той факт, що показники РІ у пацієнтів основної групи та групи порівняння достовірно не відрізнялися: в основній групі пацієнтів він був вище лише на 6,7% відповідно до показника у групі порівняння (див. табл. 4.1).

Для визначення запальних змін в яснах (ступеня гінгівіту) у пацієнтів груп дослідження визначали індекс РМА. Загалом, найвище значення індексу РМА спостерігалось у пацієнтів основної групи ($35,62 \pm 0,47\%$), що відповідало середньому ступеню тяжкості гінгівіту. Пацієнти групи порівняння мали дещо нижчі показники індексу РМА – $32,49 \pm 0,99\%$, що також відповідають середньому ступеню тяжкості гінгівіту (див. табл. 4.1).

Що стосується оцінки ступеня кровоточивості ясенної борозни та пародонтальної кишені при зондуванні, необхідно підкреслити, що у курців тютюну він був дещо нижчий у порівнянні з тими хворими, які не палять, на 15,3%. Це може свідчити про вазоконстрикторну дію нікотину на периферійні судини мікроциркуляторного русла та підвищену кератинізацією епітелія ясен (див. табл. 4.1).

З метою уточнення діагнозу ХГП ми проводили додаткове рентгенологічне обстеження. Рентгенологічно при початковому ступені ХГП визначався остеопороз губчастої тканини вершин міжальвеолярних кісткових перетинок, деструкція й порушення цілості компактної пластинки, незначне розширення періодонтальної щілини у шийок зубів. Рентгенологічно при I ступені ХГП виявляли повну деструкцію кортикального шару, остеопороз губчастої тканини та резорбцію в області верхньої третини міжальвеолярних перетинок, розширення періодонтальної щілини у шийок зубів. Дані процеси найчастіше спостерігалися в ділянці фронтальних зубів.

На підставі даних клінічних методів обстеження, визначення гігієнічних і пародонтальних індексів, додаткового рентгенологічного обстеження у пацієнтів основної групи і групи порівняння був встановлений діагноз генералізованого пародонтиту хронічного перебігу початкового або I ступеню [34].

Оцінка структури захворювань тканин пародонта у пацієнтів з ХГП, асоційованим з *H. pylori*, в залежності від статі та віку вказували на перевагу пацієнтів чоловічої статі (52,9%) та на маніфестацію вікового проміжку 35-44 років (72,86%). Аналіз розповсюдження ХГП I ступеня у пацієнтів груп дослідження знов вказав на перевагу чоловіків – 32,9% (жінки – 25,7%) та на доволі значний відсоток патології пародонта у віковій групі 35-44 роки (41,43%). Разом із тим треба зазначити, що ХГП початкового ступеня у групах майже не мав гендерної відмінності, але мав перевагу в 3 рази у віковому проміжку 35-44 роки (31,43%) в порівнянні із віком 25-34 роки (10,0%) (табл.4.2).

Таблиця 4.2

Структура захворювань тканин пародонта у пацієнтів із ХГГ в залежності від статі та віку

Стан пародонта	За статтю				За віком, роки			
	Чоловіки, n=37		Жінки, n=33		25-34		35-44	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
ХГП початкового ступеня	14	20,0	15	21,4	7	10,0	22	31,43
ХГП І ступеня	23	32,9	18	25,7	12	17,14	29	41,43
Всього	37	52,9	33	47,1	19	27,14	51	72,86

Оцінка структури захворювань тканин пародонта у групах пацієнтів з ХГГ, асоційованим з *H. pylori*, показала, що в основній групі поширеність ХГП початкового ступеня була незначно вищою у чоловіків (18,8%) у порівнянні з жінками (16,7%), поширеність ХГП І ступеня зберігала ту ж саму тенденцію (чоловіки – 33,3%, жінки – 31,2%). У групі порівняння ХГП початкового ступеня спостерігався у 22,7% чоловіків і 31,8% жінок, ХГП І ступеня – у 31,8% чоловіків і 13,7% жінок (табл.4.3).

Таблиця 4.3

Структура захворювань тканин пародонта у пацієнтів груп дослідження в залежності від статі та віку

Група дослідження	Стан тканин пародонта	За статтю				За віком			
		Чоловіки, n=37		Жінки, n=33		25-34		35-44	
		абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Основна група, n=48	ХГП початкового ступеня	9	18,8	8	16,7	3	6,2	14	29,2
	ХГП І ступеня	16	33,3	15	31,2	11	22,9	20	41,7
Всього, n=48		25	52,1	23	47,9	14	29,1	34	70,9
Група порівняння, n=22	ХГП початкового ступеня	5	22,7	7	31,8	4	18,2	8	36,4
	ХГП І ступеня	7	31,8	3	13,7	1	4,5	9	40,9
Всього, n=22		12	54,5	10	45,5	5	22,7	17	77,3

Отже, у порівнянні обох груп більш тяжкий дистрофічно-запальний процес (ХГП I ступеня) спостерігався частіше у пацієнтів основної групи (64,5%), ніж у пацієнтів групи порівняння (45,5%), що може пояснюватися наявністю у даних пацієнтів поєднаного впливу факторів ризику – кислотозалежного захворювання шлунку й тютюнопаління. Щодо віку, то захворювання тканин пародонта більш поширені у віці від 35 до 44 років обох груп пацієнтів (див. табл.4.3).

Інтерпретація результатів клінічного обстеження пацієнтів із дистрофічно-запальними захворюваннями пародонта на тлі ХГГ, асоційованого з *H. pylori*, дає нам можливість зробити наступні висновки: більш значне погіршення показників гігієнічного стану РП і стану тканин пародонта спостерігається за умов наявності коморбідності факторів ризику – супутньої патології ШКТ та шкідливої звички – тютюнопаління. Отже, куріння суттєво обтяжує клінічний стан пародонтальних тканин. Окрім ступеня кровоточивості ясенної борозни та пародонтальної кишені при зондуванні у курців тютюну, що пояснюється шкідливим впливом нікотину на стан мікроциркуляторного русла тканин пародонта. У даній категорії хворих спостерігається превалювання деструктивних процесів у тканинах пародонта (за показниками індексу РІ та структурою захворювань тканин пародонта) при потенціюванні ефектів двох уражаючих факторів на тлі менш вираженої кровоточивості ясен у порівнянні з групою пацієнтів, що не палять.

З метою оцінки тютюнопаління як фактора ризику розраховували індекс курця (ІК), виражений в пачко-роках. В середньому серед пацієнтів-курців основної групи ІК складав – $5,3 \pm 0,15$ пачко-років.

При оцінці ступеня нікотинової залежності за даними проведеного тестування пацієнтів-курців за допомогою тесту К. Фагерстрома нами було виявлено 21 (43,8%) пацієнт з низьким рівнем нікотинової залежності, 16 (33,3%) – пацієнтів із середнім рівнем нікотинової залежності та 11 (22,9%) – пацієнтів з високим рівнем нікотинової залежності, що наочно відображає для пацієнтів їх ступінь нікотинової залежності для підвищення мотивації до відмови від тютюнопаління (рис.4.2).



Рис.4.2. Тест Фагерстрема для визначення ступеню нікотинової залежності тютюнозалежних пацієнтів основної групи

4.2 Оцінка функціонального стану органів і тканин порожнини рота та фізико-хімічних властивостей ротової рідини у тютюнозалежних пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом на тлі хронічного гіперацидного гастриту

З метою оцінки стану мікрогемоциркуляції тканин пародонта було проведено ультразвукове дослідження тканинного кровотоку. В результаті досліджень були визначені середні значення показників у контрольній групі (індекс пульсації Гослінга $P_i = 1,710 \pm 0,027$; індекс периферичного опору Пурселя $R_i = 0,860 \pm 0,021$), які відповідали показникам, зазначеним іншими науковцями як норма [71, 74] (табл.4.4).

Аналіз гемодинамічних показників доплерографічних досліджень виявив в обох групах дослідження зміни кількісних параметрів кровотоку тканин пародонта в порівнянні з даними в контрольній групі. У пацієнтів групи порівняння індекс P_i був вище в 1,8 рази за середній показник у контрольній групі. Індекс R_i в цій групі був у 1,6 рази вище за той же показник у контрольній групі (див. табл. 4.4). Таким чином, аналіз кількісних показників УЗДГ у пацієнтів групи порівняння показав порушення пружно-еластичних властивостей судинної стінки. Такі зміни у показниках в осіб, які не палять, можна пояснити саме наявністю коморбідного захворювання – ХГГ,

асоційованого з *H. pylori*, та персистенцією даної інфекції у РП, що ймовірно має відображення на стані судинної стінки та мікроциркуляції тканин пародонта.

Таблиця 4.4

Результати ультразвукового дослідження мікрогемоциркуляції тканин пародонта в групах дослідження ($M \pm m$)

Групи пацієнтів	Показники УЗДГ кровотоку тканин пародонта	
	Індекс периферичного опору Пурселя R_i	Індекс пульсації Гослінга P_i
Нормативні значення у здорових осіб (за Козловим В.А., 2000) [74]	0,70 – 1,00	1,50 – 2,00
Контрольна група, n=20	0,860 \pm 0,021	1,710 \pm 0,027
Група порівняння, n=22	1,339 \pm 0,092*	3,131 \pm 0,051*
Основна група, n=48	0,495 \pm 0,015* \diamond	6,097 \pm 0,253* \diamond

Примітка: * – вірогідно порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$);

\diamond – вірогідно порівняно з групою порівняння ($p < 0,05$).

В основній групі тютюнозалежних пацієнтів індекс P_i зріс у 3,6 раза у порівнянні із контрольною групою. Порівняно із групою пацієнтів, які не палять, цей показник у середньому зріс у 1,9 раза. У той же час індекс R_i у всіх пацієнтів зазнавав істотного зниження. У порівнянні із контрольною групою, зниження було у 1,7 рази та у 2,7 рази – із групою порівняння (див. табл. 4.4). Така негативна динаміка характеризує прогресування запального процесу в тканинах пародонта на тлі потенціювання ефектів двох уражаючих факторів – коморбідного захворювання (ХГГ, асоційованого із *H. pylori*) та шкідливої звички. Зміни у мікроциркуляторному руслі пародонта супроводжуються наочною затримкою відтоку крові, низьким тонусом стінок судин та розширенням стінок артеріол.

Проводячи оцінку результатів дослідження функціональної активності слинних залоз за показниками швидкості слиновиділення та фізико-хімічних властивостей ротової рідини за показниками рН ротової рідини було встановлено, що пацієнти основної групи та групи порівняння розрізняються за даними показниками, особливо у порівнянні з показниками пацієнтів групи контролю. Отже, у тютюнозалежних пацієнтів основної групи швидкість слиновиділення була нижче у 1,7 раза у порівнянні з групою пацієнтів, які не палять, а з контрольною

групою – у 1,5 раза, що може бути обумовлено негативним впливом тютюнопаління на тлі супутнього фактору ризику – ХГГ (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Показники швидкості слиновиділення та рН ротової рідини пацієнтів досліджуваних груп (M±m)

Групи пацієнтів	Показники фізико-хімічних властивостей ротової рідини	
	Швидкість слиновиділення, мл/хв	рН ротової рідини
Контрольна група, n=20	0,71±0,03	7,03±0,05
Група порівняння, n=22	0,80±0,02*	6,70±0,03*
Основна група, n=48	0,48±0,01*◇	6,65±0,02*

Примітка: * – вірогідно порівняно з контрольною групою ($p<0,05$);

◇ – вірогідно порівняно з групою порівняння ($p<0,05$).

У пацієнтів групи порівняння виявлено посилення швидкості слиновиділення порівняно з контрольною групою у 1,1 раза, що може бути обумовлено впливом супутнього кислотозалежного захворювання шлунку та персистенцією бактерії *H. pylori* в РП (див. табл. 4.5). Адже інфекція *Hp* в РП може викликати місцеве зниження рН, підвищення салівації та в'язкості слини.

Показники рН ротової рідини у тютюнозалежних пацієнтів основної групи та у пацієнтів групи порівняння, які не палять, при наявності супутнього ХГГ достовірно не відрізнялися (6,65±0,02 і 6,70±0,03 відповідно). Однак у порівнянні з контрольною групою рівень рН ротової рідини у тютюнозалежних пацієнтів був нижче у 1,1 рази, що вказує на зсув рН у РП у бік ацидозу (див. табл. 4.5).

4.3 Оцінка біохімічних та імунологічних показників ротової рідини у тютюнозалежних пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом на тлі хронічного гіперацидного гастриту

При порівнянні біохімічних маркерів ротової рідини у групах хворих було встановлено, що тютюнозалежні пацієнти із ХГП та супутнім ХГГ, асоційованим із *H. pylori*, мали більш виражені порушення гомеостазу РП у порівнянні з пацієнтами,

які не палять, з ідентичною патологією та найгірші показники у порівнянні з контрольною групою [52].

У пацієнтів групи порівняння при первинному біохімічному дослідженні ротової рідини було встановлено, що активність ферменту каталази знижена на 23,7%, що є проявом пригнічення системи АОЗ. Порухення антиоксидантного статусу віддзеркалювалось у зростанні вмісту в ротовій рідині МДА на 30,4% та зниженням АПІ – показника, що відображає баланс між ферментом системи АОЗ каталазою та МДА. Зниження АПІ (на 43,2%) вказує на дисбаланс у даній системі. Слід відзначити зростання вмісту проміжних продуктів системи ПОЛ – ДК, вміст яких був збільшений у ротовій рідині пацієнтів групи порівняння на 45,3% порівняно з контрольною групою. Це зумовлено, очевидно, прогресуванням хронічного перебігу патологічного процесу в тканинах пародонта, при якому вміст ДК залишається підвищеним за відсутності належного ефективного лікування. Активність ферменту СОД, який захищає СОПР від дії токсичних кисневих радикалів, і є обов'язковим компенсаторним ферментом за перебігу порушень АОЗ, була збільшена на 54,6%, що зумовлено активізацією ПОЛ в РП за умов прогресування патологічного процесу в тканинах пародонта (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Біохімічні маркери системи ПОЛ-АОЗ ротової рідини пацієнтів досліджуваних груп ($M \pm m$)

Групи пацієнтів	Біохімічні показники ротової рідини				
	Каталаза, мккат/л	СОД, ум. од.	МДА, мкмоль/л	ДК, мкмоль/л	АПІ
Контрольна група, n=20	0,173 $\pm 0,004$	0,374 $\pm 0,011$	0,125 $\pm 0,004$	6,154 $\pm 0,063$	1,423 $\pm 0,073$
Група порівняння, n=22	0,132 $\pm 0,002^*$	0,578 $\pm 0,018^*$	0,163 $\pm 0,002^*$	8,939 $\pm 0,115^*$	0,809 $\pm 0,006^*$
Основна група, n=48	0,089 $\pm 0,001^{*\diamond}$	0,790 $\pm 0,006^{*\diamond}$	0,225 $\pm 0,002^{*\diamond}$	13,069 $\pm 0,127^{*\diamond}$	0,397 $\pm 0,002^{*\diamond}$

Примітка: * – вірогідно порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$);

\diamond – вірогідно порівняно з групою порівняння ($p < 0,05$).

Також у пацієнтів групи порівняння була знижена активність лізоциму на 22,9% порівняно з контрольною групою, що зумовлено порушенням захисної функції неспецифічної системи захисту, зокрема, проти бактеріальних агентів. Підвищене розмноження бактерій на поверхні СО супроводжується підвищенням активності уреазу – ферменту, який продукується умовно-патогенною та патогенною мікрофлорою, у 2,1 раза порівняно з показником у контрольній групі. Зростання рівня еластази – ендопептидази ПМЯЛ, у пацієнтів групи порівняння у 1,5 раза вказує на посилення процесів запалення та деструкції тканин пародонта (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Біохімічні маркери запально-деструктивних процесів та місцевого неспецифічного імунітету ротової порожнини пацієнтів досліджуваних груп (M±m)

Групи пацієнтів	Біохімічні показники ротової рідини		
	Уреаза, мккат/л	Лізоцим, Од/мл	Еластаза, мккат/л
Контрольна група, n=20	0,056±0,004	0,140±0,001	0,319±0,026
Група порівняння, n=22	0,118±0,002*	0,108±0,002*	0,478±0,009*
Основна група, n=48	0,174±0,001*◇	0,062±0,001*◇	0,826±0,011*◇

Примітка: * – вірогідно порівняно з контрольною групою (p<0,05);

◇ – вірогідно порівняно з групою порівняння (p<0,05).

У пацієнтів основної групи були встановлені більш важкі зміни гомеостазу РП у співвідношенні з групою порівняння та особливо виражені у порівнянні з контрольною групою пацієнтів. Це, на нашу думку, зумовлено перебігом коморбідних патологій (ХГП, ХГГ, асоційований з *H. pylori*) та впливом фактору ризику – тютюнової залежності упродовж 5-7 років, яка погіршувала перебіг патологічного процесу як у РП, так і у ШКТ хворих, що віддзеркалювалось у порушенні стану ротової рідини. У тютюнозалежних пацієнтів активність каталази та значення АПІ були значно нижчими стосовно показників групи порівняння на 32,6% і 50,9% відповідно, що показало значне зниження АОЗ у РП даної категорії хворих. І навпаки, рівні проміжних продуктів ПОЛ: МДА, ДК були значно вищими (на 38,0%, 46,2% відповідно), а активність СОД – на 36,7% (див. табл. 4.6).

Активність лізоциму також знижувалась на 42,6%, що свідчить про пригнічення місцевого неспецифічного імунного захисту РП. Активність ферментів уреазі (на 47,5%) та еластази (на 72,8%) зростають, що обумовлено прогресуванням запально-деструктивного процесу на тлі контамінації СО патогенною мікрофлорою (див. табл. 4.7). Отримані результати досліджень пацієнтів основної групи визначають потребу особливого підбору лікувально-профілактичних заходів.

У хворих основної групи при порівнянні з контрольною групою активність каталази у ротовій рідині була зниженою на 48,6 %, лізоциму – на 55,7%. Активність уреазі зросла у 3,1 раза, еластази – у 2,6 раза, СОД – у 2,1 раза, вміст МДА та ДК – у 1,8 та 2,1 раза відповідно (див. табл. 4.6, 4.7).

Також у пацієнтів групи порівняння зростає СД РП у 2,8 раза порівняно з контрольною групою, що вказує на розвиток мікробної експансії та дисбактеріозу СОПР. У пацієнтів основної групи спостерігаються найгірші показники СД РП у порівнянні з контрольною групою і групою порівняння. СД у пацієнтів даної групи вірогідно зростає у 2,6 разів стосовно групи порівняння та у 7,2 разів порівняно з контрольною групою (рис.4.3).

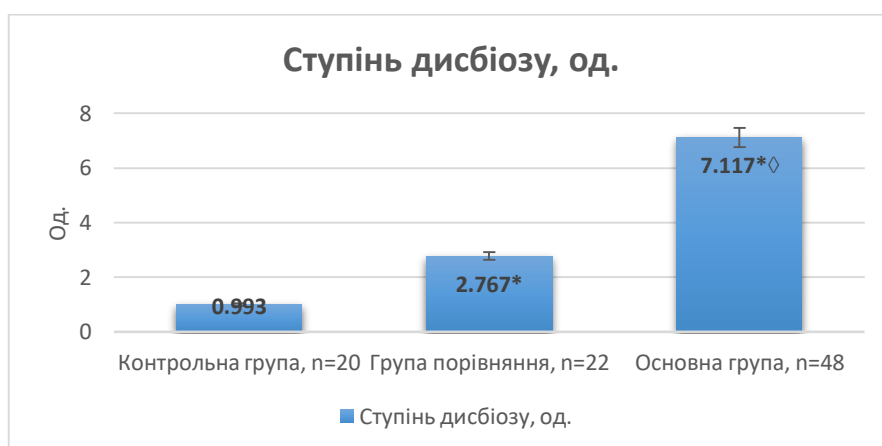


Рис.4.3. Ступінь дисбіозу порожнини рота пацієнтів досліджуваних груп.

* – вірогідно порівняно з контрольною групою ($p<0,05$);

◇ – вірогідно порівняно з групою порівняння ($p<0,05$).

Таким чином, за результатами біохімічних досліджень ротової рідини у тютюнозалежних хворих з обтяженим соматичним анамнезом спостерігаються більш виражені порушення захисної функції СОПР, які віддзеркалюються у

зменшенні активності неспецифічного імунного захисту, зростанні мікробного обсіменіння, розвитку дисбіозу, посиленні запально-деструктивних процесів за показниками ферменту еластази, а також порушенні балансу ПОЛ-АОЗ.

Під час оцінки результатів кореляційного аналізу біохімічних маркерів ротової рідини було встановлено взаємозв'язок. Активність каталази мала зворотний зв'язок з активністю уреазу у всіх групах ($r = -0,85$ та $-0,59$), що свідчить про наступне: чим нижче активність каталази як захисного фактору, тим вище активність уреазу як показника бактеріального обсіменіння тканин пародонта та СОПР. Також активність каталази мала тісний зв'язок з показниками ПОЛ – ДК ($r = -0,91$; $-0,60$) та МДА ($r = 0,85$; $0,72$), що свідчить про взаємний баланс між системою ПОЛ та АОЗ, а також із активністю еластази ($r = -0,81$; $-0,85$) – маркером запального процесу. Активність уреазу в свою чергу була пов'язана зі зниженням активності лізоциму ($r = -0,87$; $-0,33$) як захисного фактору СО від дії бактеріальних агентів. Уреаза мала також зв'язок із активністю СОД ($r = 0,36$; $0,48$), адже підвищення активності зазвичай зумовлено активізацією системи АОЗ внаслідок запально-деструктивних змін, що обумовлює її зв'язок із зростанням активності еластази. Вміст МДА і ДК мали зв'язок майже зі всіма маркерами ротової рідини, що можна пояснити загальним впливом запального процесу у РП на систему ПОЛ. АПІ не виявив зв'язку з багатьма маркерами у групах хворих, оскільки він є розрахунковим показником і сам по собі не може впливати на систему ПОЛ, а лише віддзеркалює її функціональний стан. Лізоцим мав зв'язок із ДК ($r = -0,82$; $-0,40$), еластазою ($r = -0,72$; $-0,35$) (табл. 4.8).

Активність СОД була пов'язана з активністю лізоциму ($r = -0,47$; $-0,33$), оскільки разом з ним виступала захисним фактором тканин РП під час декомпенсації АОЗ. Активність еластази була пов'язана із вмістом ДК ($r = 0,82$; $0,53$), що можна пояснити порушеннями системи ПОЛ на тлі запального процесу у РП (див. табл. 4.8).

Таблиця 4.8

**Кореляційний взаємозв'язок між біохімічними маркерами ротової рідини
у пацієнтів досліджуваних груп (за Спірменом, r)**

Показники	Каталаза	Уреаза	МДА	АПІ	Лізоцим	СОД	Еластаза	ДК
Група порівняння, n=22								
Каталаза	1,00	-	-	-	-	-	-	-
Уреаза	-0,85**	1,00	-	-	-	-	-	-
МДА	0,85**	-0,72**	1,00	-	-	-	-	-
АП-індекс	0,18	-0,17	-0,37*	1,00	-	-	-	-
Лізоцим	0,87**	-0,87**	0,78**	0,08	1,00	-	-	-
СОД	-0,33	0,36*	-0,32	0,00	-0,47*	1,00	-	-
Еластаза	-0,81**	0,70**	-0,66**	-0,19	-0,72**	0,09	1,00	-
ДК	-0,91**	0,80**	-0,73**	-0,23	-0,82**	0,43*	0,82*	1,00
Основна група, n=48								
Каталаза	1,00	-	-	-	-	-	-	-
Уреаза	-0,59◇◇	1,00	-	-	-	-	-	-
МДА	0,72◇◇	-0,45◇◇	1,00	-	-	-	-	-
АП-індекс	0,44◇◇	-0,22	-0,31◇	1,00	-	-	-	-
Лізоцим	0,26	-0,33◇	0,40◇◇	-0,16	1,00	-	-	-
СОД	-0,51◇◇	0,48◇◇	-0,47◇◇	-0,10	-0,33◇	1,00	-	-
Еластаза	-0,85◇◇	0,54◇◇	-0,66◇◇	-0,32◇	-0,35◇	0,56◇◇	1,00	-
ДК	-0,60◇◇	0,42◇◇	-0,55◇◇	-0,11	-0,40◇◇	0,35◇	0,53◇◇	1,00

Примітка: * – вірогідно $p < 0,05$ при $r = 0,359$; ** – вірогідно $p < 0,01$ при $r = 0,508$ ($n=22$);
◇ – вірогідно $p < 0,05$ при $r = 0,285$; ◇◇ – вірогідно $p < 0,01$ при $r = 0,368$ ($n=48$).

Таким чином, біохімічні маркери ротової рідини є показниками її гомеостазу і мають тісний взаємозв'язок між собою, який пояснюється односпрямованістю патогенезу запально-деструктивних та метаболічних порушень в тканинах РП у хворих без шкідливої звички та у тютюнозалежних хворих з ХГП на тлі ХГГ. Проведений кореляційний аналіз результатів досліджень свідчить про те, що підібраний нами комплекс біохімічних показників ротової рідини патогенетично є обґрунтованим і представлений інформативними лабораторними маркерами для оцінки гомеостазу РП у пацієнтів, які мають важкі метаболічні порушення в організмі внаслідок присутності коморбідної патології, обтяженою палінням.

При первинному обстеженні всіх пацієнтів в клінічних умовах був проведений біохімічний метод діагностики – ШУТ з матеріалом з РП для експрес-діагностики наявності інфекції *H. pylori* у РП за загальною уреазною активністю. Пацієнтам

основної групи й групи порівняння із верифікованим діагнозом ХГГ, лікарем-гастроентерологом була встановлена наявність інфекції *H. pylori* у шлунку. Щодо інфекції *H. pylori* у РП ШУТ з матеріалом з РП показав дещо інші результати [53]. При первинному обстеженні пацієнтів груп дослідження інфекція *Hp* у РП ідентифікується у 51 особи (56,7%) (табл. 4.9).

При цьому найбільша поширеність *H. pylori* була виявлена серед тютюнозалежних пацієнтів (70,8%), що може бути обумовлено збільшеною контамінацією бактерії *H. pylori* та іншими уреазопродуцентами РП даної групи хворих при поєднаній патології на тлі фактору ризику – тютюнопаління. У групі порівняння інфекція *H. pylori* спостерігалася у 63,6% осіб. У групі контролю слабо виражена позитивна реакція ШУТ була виявлена у лише у 3 пацієнтів, що може бути проявом контамінації *H. pylori* інтактного пародонта (див. табл. 4.9).

У пацієнтів основної групи найбільшу поширеність мала помірна позитивна реакція ШУТ (31,2%), що вказує на середній рівень уреазної активності, слабо виражена позитивна реакція (низький рівень уреазної активності) спостерігалася у 22,9% хворих. У групі порівняння слабо виражена та помірна позитивні реакції були встановлені в однаковому обсязі (27,3%). Різко виражена позитивна реакція (високий рівень уреазної активності) мала найнижчу поширеність в обох групах: у 9,0% хворих групи порівняння та 16,7% хворих основної групи (див. табл. 4.9).

Таблиця 4.9

Результати ШУТ з матеріалом з РП пацієнтів груп дослідження (абс./%)

Групи пацієнтів	Результати ШУТ		Рівень уреазної активності		
			низький рівень	середній рівень	високий рівень
	«–» негативна реакція	загальна позитивна реакція	«+» слабо виражена позитивна реакція	«++» помірна позитивна реакція	«+++» різко виражена позитивна реакція
Контрольна група, n=20	17/85,0	3/15,0	3/15,0	0	0
Група порівняння, n=22	8/36,4	14/63,6	6/27,3	6/27,3	2/9,0
Основна група, n=48	14/29,2	34/70,8	11/22,9	15/31,2	8/16,7

Використання ШУТ у клінічних умовах для визначення загальної уреазної активності вказує на розвиток дисбіозу у РП та зростання числа уреазопродуцентів, зокрема інфекції *H. pylori*, що дає можливість стверджувати, що РП може виступати резервуаром для даної бактерії.

4.4 Оцінка стану мікробіоценозу пародонтальних кишень у тютюнозалежних пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом на тлі хронічного гіперацидного гастриту

У ході ПЛР-аналізу як представників «червоного комплексу» мікробіоти пародонтальних кишень, які мають найвищу пародонтопатогенність, ми досліджували мікроорганізми *T. forsythia*, *T. denticola* та *P. gingivalis* (рис. 4.4-4.6). Як представників «помаранчевого комплексу», які виступають другими за ступенем пародонтопатогенності, – *P. intermedia*, *F. nucleatum* (рис. 4.7-4.8) та представник «зеленого комплексу», що потрапив під наше спостереження – *A. actinomycetemcomitans* (рис. 4.9).

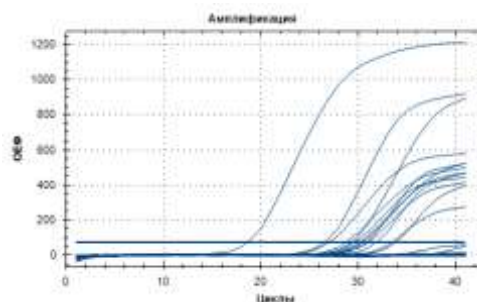


Рис.4.4. Накопичення ДНК *T. forsythia* в ході real-time ПЛР

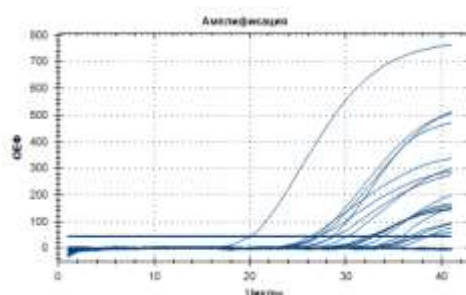


Рис.4.5. Накопичення ДНК *T. denticola* в ході real-time ПЛР

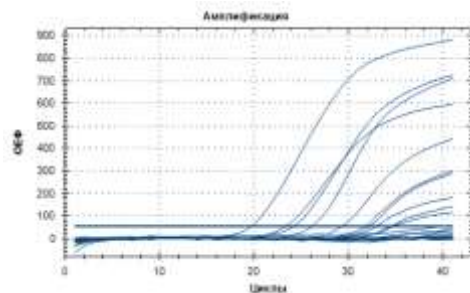


Рис.4.6. Накопичення ДНК *P. gingivalis* в ході real-time ПЛР

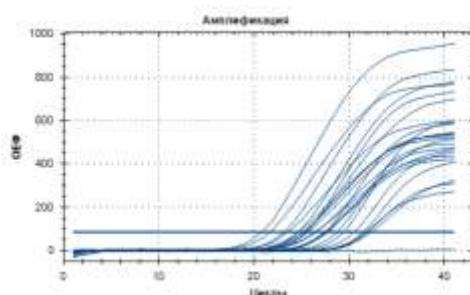


Рис.4.7. Накопичення ДНК *P. intermedia* в ході real-time ПЛР

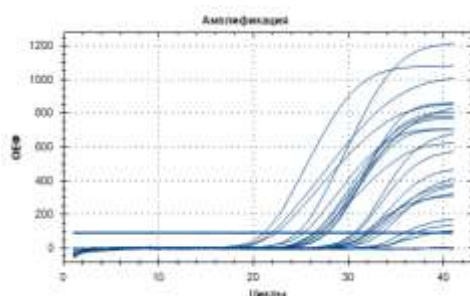


Рис.4.8. Накопичення ДНК *F. nucleatum* в ході real-time ПЛР

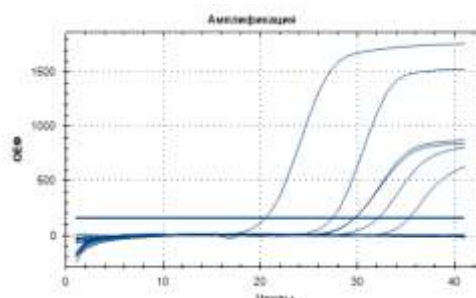


Рис.4.9. Накопичення ДНК *A. actinomycetemcomitans* в ході real-time ПЛР

Оцінка результатів ПЛР-аналізу показала, що майже всі сім досліджуваних пародонтопатогенів у тому чи іншому відсотку були виявлені як у контрольній групі, так і в групах хворих з ХГП. Найвищою частотою виявлення характеризувалися патогени *P. endodontalis*, *F. nucleatum* та *P. intermedia* в усіх

групах дослідження (табл. 4.10). *P. intermedia*, *F.nucleatum* є основними патогенними бактеріями при пародонтиті, а *P. endodontalis* – анаеробна паличка, яка бере участь у руйнуванні підтримуючих тканин.

Таблиця 4.10

Видовий і кількісний склад мікроорганізмів вмісту ясенних і пародонтальних кишень пацієнтів груп дослідження

Мікроорганізми (пародонтопатогени)	Групи пацієнтів					
	Контрольна група, n=20		Група порівняння, n=22		Основна група, n=48	
	% виявл.	Кіл-сть×10 ³ , M±m	% виявл.	Кіл-сть×10 ³ , M±m	% виявл.	Кіл-сть×10 ³ , M±m
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	0	0	90,9	71,07±23,91	31,3	47,71±22,99
<i>Tannerella forsythia</i>	20,0	0,26±0,16	0	0	75,0	2,92±0,77
<i>Treponema denticola</i>	35,0	2,66±2,17	31,8	0,05±0,03	83,3	121,59±29,16
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	40,0	8,96±4,96	100,0	22,29±4,69	85,4	365,07±99,36
<i>Prevotella intermedia</i>	30,0	11,89±7,23	100,0	916,52± 309,01	100,0	1388,71± 307,98
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	0	0	27,3	0,42±0,19	12,5	2,81±1,47
<i>Porphyromonas endodontalis</i>	65,0	9575000000, 37± 4113568023, 71	100,0	2094400000, 32± 747359420,3 7	100,0	30579533492 3303,00± 14818669421 8187,00

Оцінка видового й кількісного складу мікробіоценозу пародонтальних кишень за результатами ПЛР-аналізу показала, що у пацієнтів-курців були виявлені усі досліджувані пародонтопатогени, зокрема одночасна присутність усіх представників «червоного комплексу», які мають найвищу пародонтопатогенність (*P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola*), при цьому у майже найвищій кількості порівняно з іншими групами дослідження. У 100% досліджуваних осіб були виявлені представники «помаранчевого комплексу» – *P.intermedia* та *P. endodontalis*. Друге місце за кількісним вмістом та частотою виявлення в даній групі займають мікроорганізми *F. nucleatum* (85,4%) та *T.denticola* (83,3%). У найнижчій концентрації були виявлені патогени *P.gingivalis* (31,3%) та *A. actinomycetemcomitans* (12,5%) (див. табл. 4.10).

Виявлений мікробний пейзаж здатний спричинити патологічні запально-деструктивні процеси в тканинах пародонта на тлі зниженої місцевої резистентності.

У нашому дослідженні для встановлення парних кореляцій у колонізації пародонта патогенами досліджуваних зразків основної групи визначали коефіцієнт кореляції Пірсона (табл. 4.11). Отримані результати показали, що найсильніший, практично лінійний зв'язок ($r=0,93$), спостерігається у відношенні колонізації пародонта парою *P. gingivalis*/*P. intermedia*. Незначна позитивна кореляція спостерігається і між мікроорганізмами *P. intermedia* і *T. denticola* ($r=0,17$). Контамінація *P. intermedia* мікробіоти пародонтальних кишень дуже рідко протікає у формі моноінфекції, частіше дана бактерія поєднується з *P. gingivalis*, *T. forsythia* і *T. denticola*, що призводить до більш важких форм ХГП [169, 234]. Виявлена також асоціація *T. forsythia* з *F. nucleatum* ($r=0,67$). При коінфікуванні *F. nucleatum* з іншими пародонтопатогенами спостерігається синергізм вірулентності, що призводить до посиленої деструкції тканин пародонта [220, 234].

Таблиця 4.11

Кореляційний взаємозв'язок між патогенами в колонізації пародонта у пацієнтів основної групи (за Пірсоном, r)

Патогени	Aa	Tf	Td	Pi	Fn	Pg	Pe
Основна група, n=48							
Aa	1,00	-	-	-	-	-	-
Tf	-0,09	1,00	-	-	-	-	-
Td	0,014	-0,21	1,00	-	-	-	-
Pi	-0,16	-0,22	0,17	1,00	-	-	-
Fn	-0,24	0,67	-0,26	-0,17	1,00	-	-
Pg	-0,14	-0,15	-0,01	0,93	-0,13	1,00	-
Pe	-0,14	-0,12	-0,19	-0,16	-0,10	-0,08	1,00

ПЛР-аналіз зразків групи порівняння вказував на наявність практично всіх представників пародонтопатогенних мікроорганізмів, але у значно нижчій концентрації порівняно з тютюнозалежними пацієнтами, окрім бактерій *T. forsythia*, які не виявлялися в жодному з випадків досліджуваних зразків групи порівняння. У 100% осіб даної групи були виявлені пародонтопатогени *P. intermedia*, *F. nucleatum* та *P. endodontalis*. Найнижчий процент виявлення спостерігався стосовно

мікроорганізмів *A. actinomycetemcomitans* (27,3%) та *T. denticola* (31,8%), і в меншій кількості, ніж в основній групі хворих. Цікаво, що бактерії *P. gingivalis* визначалися у пацієнтів групи порівняння у найвищій концентрації і найвищому процентному співвідношенні серед усіх груп дослідження (див. табл. 4.10). Тобто у пацієнтів даної групи, ймовірно, створюються сприятливіші умови для розмноження даної бактерії у пародонтальних кишнях за відсутності впливу тютюнового диму на оральний мікробіоценоз.

Крім того, дослідження ПЛР контрольної групи показали присутність наступних пародонтопатогенів: *P. intermedia*, *T. denticola*, *T. forsythia*, *F. nucleatum* та *P. endodontalis* у досліджуваних зразках, однак у значно нижчій кількості та відсотку виявлення стосовно зразків основної групи та групи порівняння (див. табл. 4.10). За такої ситуації можна припустити, що пародонтопатогени у соматично здорових осіб з інтактним пародонтом не ініціюють патологічний процес завдяки незначній кількості останніх, превалюванню конкурентних форм нормальної мікрофлори біотопу, адекватній місцевій резистентності тканин та відсутності умов впливу факторів ризику розвитку патологічного процесу.

Таким чином, отримані результати оцінки стану мікробіоценозу корелюють з наявністю коморбідності захворювань та фактору ризику – тютюнопаління. Дана категорія хворих потребує удосконалення тактики лікування з урахуванням антимікробної та пробіотичної дії лікувальних заходів для деконтамінації умовно-патогенних і патогенних бактерій та нормалізації індигенної мікрофлори РП.

Для більш вірогідного уточнення наявності інфекції *H. pylori* у РП був проведений ПЛР-аналіз. Найбільша поширеність інфекції *H. pylori* була виявлена у пацієнтів основної групи (62,5%), що може бути пов'язано зі збільшеною персистенцією *H. pylori* у РП за умов поєднаного впливу тютюнопаління та патології ШКТ, асоційованої з даною інфекцією. У групі порівняння інфекція *H.pylori* у РП виявлялася у 54,5% осіб, у групі контролю – лише у 20,0% пацієнтів (рис. 4.10). Передусім, дані, отримані шляхом аналізу ПЛР, узгоджуються з даними ШУТ, наведеними у попередньому підрозділі 4.3.

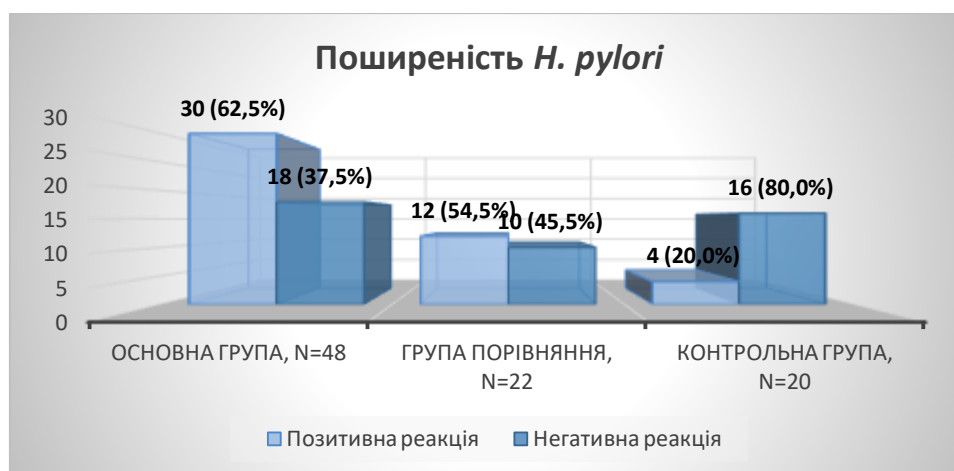


Рис.4.10. Поширеність *H. pylori* за даними ПЛР-аналізу в досліджуваних зразках

Зрештою ми можемо констатувати, що визначений кількісний і процентний рівень вмісту пародонтопатогенів та поширеність інфекції *H. pylori* у РП узгоджується з наявною коморбідною патологією та факторами ризику у пацієнтів груп дослідження. Таким чином, з метою сприяння елімінації патогенної та розмноження резидентної мікрофлори РП до базової терапії ХГП необхідно додатково призначати лікарські засоби, які володіють антимікробною та пробіотичною діями. Використання високоточного і специфічного методу діагностики як ПЛР-аналіз в реальному часі дозволяє виявляти кількісно та якісно представників пародонтопатогенної флори як фактору ризику розвитку пародонтальної патології, прогнозувати ефективність застосованої терапії та сприяє об'єктивній оцінці стану пародонтального комплексу.

Висновок до розділу 4.

Підбиваючи підсумки проведених клініко-лабораторних і функціональних досліджень, можна стверджувати, що у порівнянні тютюнозалежних пацієнтів основної групи та пацієнтів без шкідливих звичок, які склали групу порівняння, більш тяжкі зміни гомеостазу РП, стану мікроциркуляції тканин пародонта, функціональної активності слинних залоз та мікробіоценозу РП спостерігалися у пацієнтів основної групи, що може пояснюватися наявністю у даних пацієнтів

коморбідності патології тканин пародонта і ШКТ на тлі фактору ризику – тютюнопаління.

Таким чином, тютюнопаління як фактор ризику накладає значний відбиток на перебіг коморбідних захворювань тканин пародонта та ШКТ – ХГГ, асоційований з *H.pylori*. Звідси впливає необхідність розробки нових методів профілактики й лікування захворювань тканин пародонта для даної категорії хворих з урахуванням патогенетичних механізмів розвитку запально-деструктивного процесу на тлі коморбідності патології пародонта та кислотозалежних захворювань шлунку, обтяжених хронічним тютюнопалінням.

За темою розділу надруковано наступні праці:

1. Золотухіна ОЛ. Оцінка клінічного стану тканин пародонта тютюнозалежних пацієнтів на тлі хронічного гіперацидного гастриту. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених). Тези доповідей; 2018 Квітень 19-20; Одеса. Одеса: ОНМедУ; 2018, с. 152.

2. Золотухіна ОЛ, Чумаченко ВА, Романова ЮГ. Біохімічні маркери ротової рідини тютюнозалежних пацієнтів із запальними захворюваннями тканин пародонта на тлі хронічного гіперацидного гастриту. Одеський медичний журнал. 2019;(6(176)):20-23.

3. Золотухіна ОЛ, Єрьомін ЮВ, Кравченко ЛС, Бас ОА. Методи діагностики інфекції *Helicobacter pylori* порожнини рота у стоматологічній практиці. Інтегративна антропологія. 2019;(1(33)):28-32.

РОЗДІЛ 5. КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ЗАПРОПОНОВАНОГО ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ У ТЮТЮНОЗАЛЕЖНИХ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМ ПАРОДОНТИТОМ НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО ГІПЕРАЦИДНОГО ГАСТРИТУ

5.1 Клінічна оцінка ефективності застосування запропонованого ЛПК у тютюнозалежних пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом на тлі хронічного гіперацидного гастриту

Дослідження ефективності застосування запропонованого ЛПК було проведено у пацієнтів, хворих на ХГП початкового, I ступеня на тлі ХГГ, асоційованого з *H. pylori*, та шкідливої звички – тютюнопаління, які склали основну групу і були рандомізовано поділені на дві підгрупи в залежності від обраного методу лікування. Пацієнтам першої підгрупи (Г1.1) була застосована базова терапія ХГП та запропонований ЛПК. Пацієнтам другої підгрупи (Г1.2) застосовували базову терапію ХГП та процедури ультрафонофорезу з плацебо. Також з метою порівняння ефективності застосування запропонованого ЛПК у хворих на ХГП на тлі ХГГ, асоційованого з *H. pylori*, без шкідливої звички, пацієнтам групи порівняння, окрім базової терапії ХГП, також застосовували запропонований ЛПК.

Під час проведеного клінічного обстеження було виявлено поступове зменшення проявів симптоматичного гінгівіту: зменшення запальних явищ у яснах, нормалізація кольору, консистенції та рельєфу ясенного краю, а також зменшення утворення немінералізованих і мінералізованих зубних відкладень та кровоточивості ясен від механічних подразників у тютюнозалежних пацієнтів та тих, хто не палить, з ХГГ, асоційованим з *H. pylori*.

Застосування ЛПК у тютюнозалежних пацієнтів з ХГГ, асоційованим з *H. pylori*, дозволило отримати досить позитивну клінічну динаміку показників стану

гігієни РП та тканин пародонта [56, 237]. У пацієнтів підгрупи Г1.1, яким було застосовано базову терапію ХГП та запропонований ЛПК, стан гігієни РП за показниками індексу ОНІ-S на 7 добу лікувальних заходів знизився на 21,3%, на 14 добу – на 39,3% і вже на 21-шу добу знизився на 54,8% відповідно до показника даного індексу до лікування, але впродовж усього курсу лікування залишався вище за показник контрольної групи пацієнтів (табл.5.1).

Таблиця 5.1

Динаміка індексних показників стану гігієни порожнини рота та тканин пародонта пацієнтів основної групи (підгрупи Г1.1 та Г1.2) впродовж лікування (M±m)

Групи пацієнтів		Індекси			
		Індекс ОНІ-S, бали	Пародонтальний індекс (Russel A.), бали	Індекс РМА, %	Індекс кровоточивості, бали
Контрольна група, n=20		1,00±0,09	0,06±0,03	1,25±0,56	0,19±0,03
Підгрупа Г1.1, n=24	До лікування	3,05±0,06*	1,74±0,02*	35,36±0,66*	1,67±0,08*
	Через 7 діб	2,40±0,06*◇	1,44±0,02*◇	30,43±0,41*◇	1,45±0,08*
	Через 14 діб	1,85±0,04*◇	1,28±0,02*◇	25,92±0,30*◇	1,28±0,07*◇
	Через 21 добу	1,38±0,05*◇	1,10±0,03*◇	20,95±0,24*◇	1,02±0,07*◇
Підгрупа Г1.2, n=24	До лікування	3,08±0,07*	1,74±0,03*	35,89±0,67*	1,76±0,08*
	Через 7 діб	2,40±0,08*◇	1,67±0,03*	31,06±0,45*◇	1,59±0,08*
	Через 14 діб	2,23±0,08*◇	1,52±0,02*◇	29,27±0,47*◇	1,42±0,08*◇
	Через 21 добу	2,06±0,08*◇	1,47±0,02*◇	26,87±0,48*◇	1,23±0,07*◇

Примітка: * – вірогідно порівняно з контрольною групою (p<0,05);

◇ – вірогідно порівняно з показниками до лікування (p<0,05).

Таким чином, резюмуючи вищевказане, слід додати, що також прослідковується позитивна динаміка рівня гігієни РП у даної групи хворих. Так вже на 7 добу 15 (62,5%) пацієнтів мали незадовільний рівень, 9 (37,5%) пацієнтів – поганий рівень гігієни РП. На 14 добу 2 (8,3%) пацієнти мали задовільний, 22 (91,7%) пацієнти – незадовільний рівень, поганий рівень гігієни РП не було

виявлено в жодного пацієнта. Найкращі результати були виявлені на 21 добу спостереження: 20 (83,3%) пацієнтів мали задовільний рівень та лише 4 (16,7%) пацієнти – незадовільний рівень гігієни РП (рис.5.1).

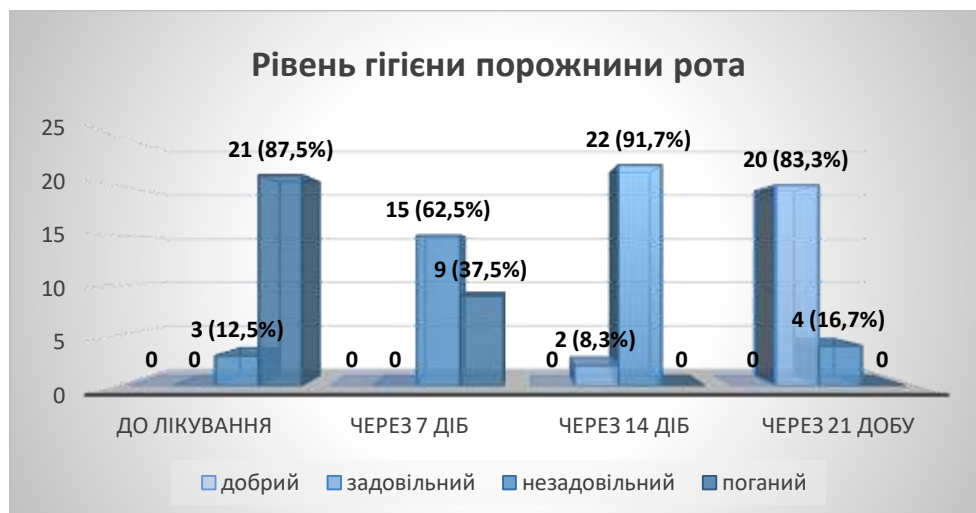


Рис. 5.1. Динаміка змін рівня гігієни РП впродовж застосування ЛПК у пацієнтів підгрупи Г1.1 основної групи, n=24

З іншого боку, у пацієнтів підгрупи Г1.2 прослідковується позитивна динаміка показників стану гігієни РП за індексом ОНІ-S, однак цей процес мав менш виражений характер. Так на 7 добу лікувальних заходів індекс ОНІ-S знизився на 22,1%, на 14 добу – на 27,6% та на 21-шу добу знизився лише на 33,1% відповідно до показника даного індексу до лікування (див. табл.5.1). Незважаючи на позитивну динаміку впродовж лікування, даний показник у пацієнтів підгрупи Г1.2 залишався збільшеним порівняно з показниками контрольної групи пацієнтів та пацієнтів підгрупи Г1.1. Відповідно, динаміка рівня гігієни РП у даної підгрупи хворих була гіршою у порівнянні з пацієнтами підгрупи Г1.1. На 7 добу 14 (58,3%) пацієнтів мали незадовільний рівень, 10 (41,7%) пацієнтів – поганий рівень гігієни РП. На 14 добу 2 (8,3%) пацієнти мали задовільний рівень, 18 (75%) пацієнтів – незадовільний рівень, поганий рівень гігієни РП був виявлений у 4 (16,7%) пацієнтів. На 21 добу спостереження: лише 3 (12,5%) пацієнти мали задовільний рівень, 19 (79,2%) пацієнтів – незадовільний рівень та у 2 (8,3%) пацієнтів був виявлений поганий рівень гігієни РП (рис.5.2).

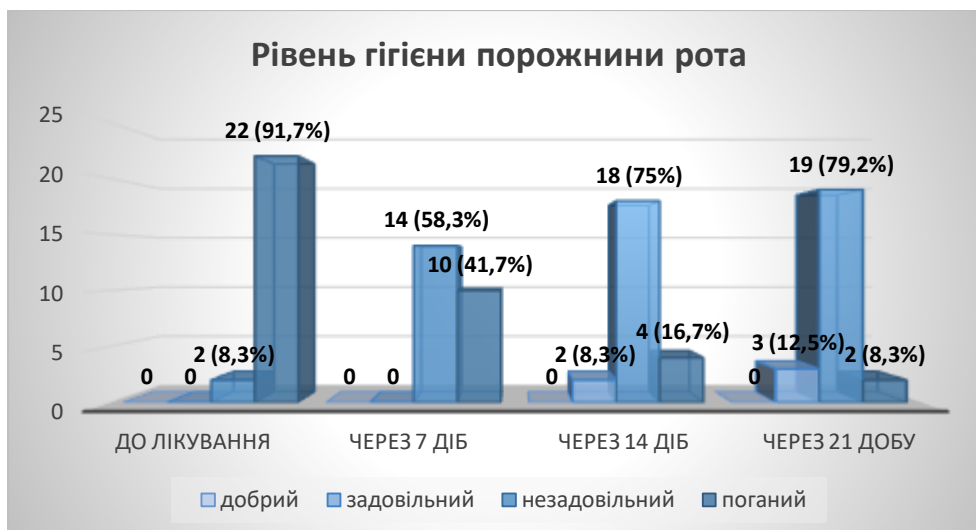


Рис. 5.2. Динаміка змін рівня гігієни РП впродовж лікування у пацієнтів підгрупи Г1.2 основної групи, n=24

У той же час, відзначалась цифрове спадання всіх індексів стану тканин пародонтального комплексу у пацієнтів обох підгруп основної групи впродовж лікувальних заходів. У хворих підгрупи Г1.1 основної групи, яким було під час лікування застосовано ЛПК, досліджували зменшення значень індексів РІ на 17,2%, РМА на 13,9% та індексу кровоточивості на 13,2% стосовно даних до лікування вже на 7 добу спостережень. На 14 добу рівні індексів РІ, РМА та індексу кровоточивості констатували менше на 26,4%, 26,7%, 23,4% відповідно. І на 21 добу вони досягли найменших значень: РІ зменшився на 36,8%, РМА – на 40,8% та індексу кровоточивості на 38,9% проти даних до лікування (див. табл.5.1).

Проаналізувавши отримані результати, логічно припустити, що завдяки застосуванню запропонованого комплексу лікувальних заходів нам вдалося досягнути значного покращення стану тканин пародонта, зменшення запального процесу та редукції пародонтальних індексів у тютюнозалежних пацієнтів з дистрофічно-запальними захворюваннями пародонта на тлі ХГГ, асоційованого з *H.pylori*.

Тим часом відзначалося збереження помірної позитивної динаміки показників аналізованих пародонтальних індексів у хворих підгрупи Г1.2, але у порівнянні з даними підгрупи Г1.1 на значно нижчому рівні. Отже, у хворих підгрупи Г1.2 на 7 добу спостережень значення індексів РІ, РМА та індексу кровоточивості

зменшилися на 4%, 13,5% і 9,7% відповідно. На 14 добу РІ зменшився на 12,6%, РМА – на 18,4% та індекс кровоточивості реєструвався менше на 19,3% стосовно даних до лікування. Та на 21 добу вони також досягли найменших значень: РІ зменшився лише на 15,5%, РМА – на 25,1% та індекс кровоточивості на 30,1% у порівнянні із вихідним станом на початку лікування (див. табл.5.1). З цього випливає, що обрана лікувальна схема виявилась недостатньо ефективною у даній підгрупі хворих.

У той же час спостерігалася більш виразна позитивна динаміка стану гігієни РП та тканин пародонта пацієнтів групи порівняння у найближчі строки спостереження завдяки застосуванню базової терапії і запропонованого ЛПК, що може пояснюватися відсутністю шкідливого впливу тютюнового диму. Так, на 7 добу лікувальних заходів, індекс ОНІ-S знизився на 27,5%, на 14 добу – на 43,6% і вже на 21-шу добу знизився на 53,4% та практично досяг показника контрольної групи пацієнтів (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Динаміка індексних показників стану гігієни порожнини рота та тканин пародонта пацієнтів групи порівняння впродовж лікування ($M \pm m$)

Групи пацієнтів		Індекси			
		Індекс ОНІ-S, бали	Пародонтальний індекс (Russel A.), бали	Індекс РМА, %	Індекс кровоточивості, бали
Контрольна група, n=20		1,00±0,09	0,06±0,03	1,25±0,56	0,19±0,03
Група порівняння, n=22	До лікування	2,36±0,09*	1,63±0,06*	32,49±0,99*	2,03±0,11*
	Через 7 діб	1,71±0,09*◇	1,23±0,04*◇	26,99±1,01*◇	1,74±0,10*
	Через 14 діб	1,33±0,07*◇	1,05±0,02*◇	20,74±0,79*◇	1,44±0,09*◇
	Через 21 добу	1,10±0,06◇	0,92±0,02*◇	13,97±0,69*◇	1,07±0,08*◇

Примітка: * – вірогідно порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$);

◇ – вірогідно порівняно з показниками до лікування ($p < 0,05$).

Щодо динаміки рівня гігієни РП у даній групі хворих, також відзначалась виразна динаміка покращення. Вже на 7 добу 10 (45,5%) пацієнтів мали задовільний

рівень, 11 (50,0%) пацієнтів – незадовільний рівень та лише 1 (4,5%) пацієнт – поганий рівень гігієни РП. На 14 добу 17 (77,3%) пацієнтів мали задовільний рівень, та 5 (22,7%) пацієнтів – незадовільний рівень, поганий рівень гігієни РП не було виявлено в жодного пацієнта. Найкращі результати були виявлені на 21 добу спостереження: всі 22 (100,0%) пацієнти мали задовільний рівень гігієни РП (рис.5.3).

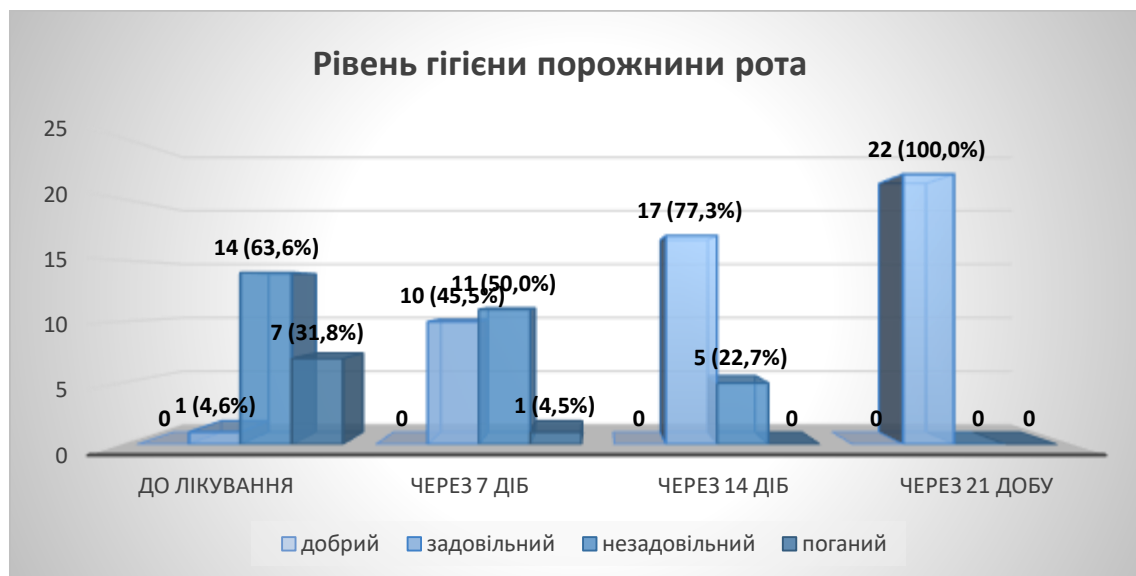


Рис. 5.3. Динаміка змін рівня гігієни порожнини рота впродовж застосування ЛПК у пацієнтів групи порівняння, n=22

Стосовно стану тканин пародонта у пацієнтів групи порівняння спостерігалися більш виразні зміни показників у бік покращення у порівнянні з підгрупою Г1.1. Так вже на 7 добу спостережень значення індексів РІ, РМА та індексу кровоточивості зменшилися на 24,5%, 16,9% і 14,3% відповідно. На 14 добу РІ зменшився на 35,6%, РМА – на 36,2% та індекс кровоточивості – на 29,1% стосовно даних до лікування. Та на 21 добу дані індекси досягли найменших значень: РІ зменшився на 43,6%, РМА – на 57,0% та індекс кровоточивості на 47,3% у порівнянні із вихідним станом на початку лікування (див. табл.5.2)

Результати клінічних спостережень у віддалені строки свідчать, що у пацієнтів підгрупи Г1.1, яким було застосовано запропонований ЛПК, гігієнічний стан РП та стан тканин пародонта впродовж півтора року спостережень значно кращі у

порівнянні із даними на початку лікування. Разом з тим, результати клінічних спостережень за гігієнічним станом РП та станом тканин пародонта у пацієнтів підгрупи Г1.2 впродовж 18 місяців зросли до вихідних даних на початку лікування, що свідчить про збереження запально-деструктивних процесів у пародонті (табл.5.3).

Таблиця 5.3

Віддалені результати індексних показників стану гігієни порожнини рота та тканин пародонта пацієнтів основної групи (підгрупи Г1.1 та Г1.2) ($M \pm m$)

Групи пацієнтів		Індекси			
		Індекс ОНІ-S, бали	Пародонтальний індекс (Russel A.), бали	Індекс РМА, %	Індекс кровоточивості, бали
Контрольна група, n=20		1,00±0,09	0,06±0,03	1,25±0,56	0,19±0,03
Підгрупа Г1.1, n=24	До лікування	3,05±0,06*	1,74±0,02*	35,36±0,66*	1,67±0,08*
	Через 6 місяців	1,97±0,05*◇	1,20±0,02*◇	24,32±0,28*◇	1,20±0,07*◇
	Через 12 місяців	2,26±0,06*◇	1,45±0,02*◇	27,35±0,35*◇	1,42±0,06*◇
	Через 18 місяців	2,63±0,07*◇	1,61±0,03*◇	30,93±0,58*◇	1,51±0,05*
Підгрупа Г1.2, n=24	До лікування	3,08±0,07*	1,74±0,03*	35,89±0,67*	1,76±0,08*
	Через 6 місяців	2,63±0,05*◇	1,55±0,02*◇	29,22±0,51*◇	1,47±0,07*◇
	Через 12 місяців	2,91±0,07*	1,62±0,02*◇	31,49±0,54*◇	1,68±0,07*
	Через 18 місяців	3,18±0,06*	1,70±0,03*	32,87±0,54*◇	1,81±0,06*

Примітка: * – вірогідно порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$);

◇ – вірогідно порівняно з показниками до лікування ($p < 0,05$).

Так, гігієнічний індекс ОНІ-S, який оцінювали у пацієнтів підгрупи Г1.1, був достовірно нижчим через 6 (на 35,4%), 12 (на 25,9%) та 18 (на 13,8%) місяців стосовно показників індексу до лікування, попри те, що спостерігалася незначна тенденція до зростання з часом, що пояснюється шкідливим впливом тютюнопаління та наочно показує значимість питання відмови від тютюнопаління у осіб з запальними та дистрофічно-запальними захворюваннями пародонта (див. табл.5.3). Індекс ОНІ-S пацієнтів підгрупи Г1.2 лише через 6 (на 14,6%) та 12 (на 5,5%) місяців був незначно нижчим відповідно до показників на початку лікування,

а через 18 місяців навіть переважав показник до лікування на 3,2%, що пояснюється збереженням у даних пацієнтів шкідливої звички та відсутністю ефективних лікувально-профілактичних заходів (див. табл.5.3).

Показники пародонтальних індексів пацієнтів підгрупи Г1.1 також залишалися зниженими стосовно показників на початку лікування, поступово зростаючи протягом 18 місяців спостережень. Так, індекс РІ через 6 місяців був достовірно нижчим на 31% згідно з вихідними даними на початку лікування, через 12 місяців – на 16,7% і через 18 місяців – на 7,5%. Індекс РМА достовірно знизився через 6 (на 31,2%), 12 (на 22,7%) і 18 місяців (на 12,5%) від початку лікування. Водночас аналогічна ситуація спостерігалась щодо показників індексу кровоточивості, який через 6 місяців знизився на 28,1%, через 12 – на 15,0% і через 18 місяців – на 9,6% відповідно до даних до лікування (див. табл.5.3). Таким чином, на підставі отриманих результатів ми можемо констатувати ефективність запропонованого ЛПК у тютюнозалежних хворих з ХГП на тлі ХГГ, асоційованого з *H. pylori*.

Дослідження пародонтальних індексів пацієнтів підгрупи Г1.2 показало поступове зростання показників до рівня вихідних даних до лікування. Отже, індекс РІ через 6 (на 10,9%) і 12 (на 6,9%) місяців був достовірно нижчим за дані на початку лікування, а через 18 місяців практично досяг рівня показника до лікувальних заходів. Індекс РМА через 6 місяців зменшився лише на 18,6%, через 12 – на 12,3% і через 18 місяців – на 8,4% стосовно показника даного індексу до лікувальних заходів. Визначення індексу кровоточивості показало тенденцію до зростання показників у віддаленому періоді. Тому, через 6 і 12 місяців значення індексу було нижче за показник до лікування лише на 16,5% і 4,5% відповідно, але через 18 місяців показник даного індексу перевищував показник до лікування (див. табл.5.3). Отримана негативна динаміка пародонтальних індексів пояснюється шкодою продовження тютюнопаління та недостатньою ефективністю застосованих лікувально-профілактичних дій у даній категорії хворих.

Показник індексу ОНІ-S у пацієнтів групи порівняння через 6, 12, 18 місяців від початку лікування достовірно знизився на 43,2%, 36,9% та 29,2% відповідно у порівнянні із показниками до лікування (табл.5.4). Показники пародонтальних індексів даних пацієнтів також залишалися зниженими стосовно показників на початку лікування, поступово незначно зростаючи протягом 18 місяців спостережень. Отже, індекс РІ через 6 місяців був достовірно нижче на 38,0%, через 12 місяців – на 32,5% та через 18 місяців від початку лікування – на 25,8%. Індекс РМА через 6 місяців від початку лікування достовірно знизився на 50,7%, через 12 і 18 місяців – на 38,0% і 32,3% відповідно. Індекс кровоточивості через 6, 12 і 18 місяців також знизився на 38,9%, 34,0% і 30,0% відповідно у порівнянні із даними до лікування (див. табл. 5.4). На підставі отриманих даних ми можемо констатувати більш високу ефективність запропонованого ЛПК та профілактичного курсу прийому препаратів у хворих з ХГП на тлі ХГГ, асоційованого з *H.pylori*.

Таблиця 5.4

Віддалені результати індексних показників стану гігієни порожнини рота та тканин пародонта пацієнтів групи порівняння ($M \pm m$)

Групи пацієнтів		Індекси			
		Індекс ОНІ-S, бали	Пародонтальний індекс (Russel A.), бали	Індекс РМА, %	Індекс кровоточивості, бали
Контрольна група, n=20		1,00±0,09	0,06±0,03	1,25±0,56	0,19±0,03
Група порівняння, n=22	До лікування	2,36±0,09*	1,63±0,06*	32,49±0,99*	2,03±0,11*
	Через 6 місяців	1,34±0,06*◇	1,01±0,02*◇	16,03±0,64*◇	1,24±0,07*◇
	Через 12 місяців	1,49±0,06*◇	1,10±0,02*◇	20,13±0,51*◇	1,34±0,07*◇
	Через 18 місяців	1,67±0,06*◇	1,21±0,02*◇	22,00±0,47*◇	1,42±0,06*◇

Примітка: * – вірогідно порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$);

◇ – вірогідно порівняно з показниками до лікування ($p < 0,05$).

Підсумовуючи вищесказане, необхідно відзначити, що отримані дані свідчать про ефективність запропонованого нами ЛПК у профілактиці й лікуванні дистрофічно-запальних захворювань тканин пародонта у тютюнозалежних пацієнтів

із ХГГ, асоційованим з *H. pylori*, на що вказують результати значень пародонтальних і гігієнічних індексів у динаміці найближчих і віддалених спостережень. Завдяки активним компонентам запропонований ЛПК показав протизапальний, ангіопротекторний та регенеруючий ефекти на стан пародонта, сприяв зменшенню ступеня кровоточивості та редукції процесів утворення зубних відкладень. Більш того, застосування ЛПК та профілактичного курсу прийому препаратів у пацієнтів, які не палять, з ХГП на тлі ХГГ, асоційованого з *H. pylori*, показало більш вагому динаміку покращення стану гігієни РП і тканин пародонта у найближчі та у віддалені строки, що пояснюється відсутністю шкідливого впливу тютюнопаління на стан тканин РП та перебіг лікувально-профілактичних заходів у хворих на дистрофічно-запальні захворювання пародонта.

Для більш вагомого підтвердження ефективності застосування ЛПК були проведені лабораторно-інструментальні дослідження.

5.2 Оцінка ефективності застосування запропонованого ЛПК за показниками функціонального стану органів і тканин порожнини рота та фізико-хімічних властивостями ротової рідини у тютюнозалежних пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом на тлі хронічного гіперацидного гастриту

Оцінка впливу запропонованого ЛПК за аналізом стану мікроциркуляторного русла у групі порівняння наочно показала зміни у показниках гемодинаміки тканин пародонта – індексу пульсації Гослінга P_i та індексу периферичного опору Пурселя R_i . Поряд із значним покращенням стану РП у пацієнтів цієї групи спостерігалась повільна, але виражена позитивна динаміка функціональних характеристик мікроциркуляції та стану судинної стінки пародонта. Насамперед таку картину демонстрував показник індексу P_i , який після завершення лікувальних заходів займав проміжне місце між показником контрольної групи – $(1,710 \pm 0,027)$ та даними цієї групи до початку застосування ЛПК $(3,131 \pm 0,051)$ (табл. 5.5). Позитивна

динаміка показників УЗДГ пацієнтів групи порівняння виступала результатом активного впливу на судини пародонта певної комбінації лікарських засобів запропонованого ЛПК, що й спонукало нас до призначення пролонгованої терапії ангіопротекторним препаратом мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції задля стабілізації отриманого результату. Отже, віддалені терміни спостережень у пацієнтів групи порівняння констатували стабілізацію стану судинної системи тканин пародонта за умов застосування ангіопротекторного препарату впродовж 6 місяців та профілактичного застосування ЛПК у цій групі пацієнтів. Так індекс пульсації Гослінга R_i через 6 місяців знизився у 1,5 рази у порівнянні з показником до лікування, а вже через 18 місяців відповідав показникам норми. Показник індексу Пурселя R_i мав більш виражені зрушення у бік покращення також на момент завершення лікування у порівнянні з показником до лікування і наблизився до показника контрольної групи вже через 6 та 18 місяців (див. табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Результати ультразвукового дослідження мікрогемоциркуляції тканин пародонта пацієнтів групи порівняння в динаміці лікування ($M \pm m$)

Групи пацієнтів		Показники УЗД кровотоку тканин пародонта	
		Індекс периферичного опору Пурселя R_i	Індекс пульсації Гослінга R_i
Нормативні значення у здорових осіб (за Козловим В.А., 2000)		0,70 – 1,00	1,50 – 2,00
Контрольна група, n=20		0,860±0,021	1,710±0,027
Група порівняння, n=22	До лікування	1,339±0,092*	3,131±0,051*
	Після лікування	0,927±0,027◇	2,233±0,028*◇
	Через 6 місяців	0,823±0,021◇	2,046±0,022*◇
	Через 18 місяців	0,819±0,010◇	1,670±0,022◇

Примітка: * – вірогідно порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$);

◇ – вірогідно порівняно з показниками до лікування ($p < 0,05$).

УЗДГ кровотоку тканин пародонта в підгрупах Г1.1 та Г1.2 основної групи на момент завершення лікування констатувало поступові зміни у бік покращення [58]. Так індекс R_i у підгрупі Г1.1 після лікування знизився на 20,2% та значення індексу R_i збільшилось на 42,2% у порівнянні із показниками до лікування (табл.5.6). Зміни

у бік покращення незначні, однак, за умови доволі тривалого подразнюючого фактору – тютюнопаління, навіть така незначна позитивна динаміка вказує на користь запропонованого ЛПК. Тобто, в такий незначний проміжок часу після лікування нам вдалось отримати стабілізацію стану мікроциркуляторного русла пародонта у пацієнтів цієї підгрупи. Отримані дані щодо стану пружно-еластичних властивостей судин та дистального кровотоку демонструють виражений позитивний місцевий вплив розробленого гелю у поєднанні з фізіотерапією та ангіопротекторним препаратом МОФФ. Віддалені строки спостережень у підгрупі Г1.1 основної групи демонстрували зниження показників пружності судин пародонта – індексу Гослінга R_i на 43,0% та 66,5% через 6 і 18 місяців відповідно у порівнянні із такими до лікування. Показники стану індексу Пурселя R_i через півроку підвищились на 55,5%, а через 18 місяців – на 77,7% у порівнянні із значеннями до лікування. Інакше кажучи, через 18 місяців показники стану мікроциркуляторного русла досягли рівня контрольної групи (див. табл.5.6).

Таблиця 5.6

Результати ультразвукового дослідження мікрогемоциркуляції тканин пародонта пацієнтів підгрупи Г1.1 в динаміці лікування ($M \pm m$)

Групи пацієнтів		Показники УЗД кровотоку тканин пародонта	
		Індекс периферичного опору Пурселя R_i	Індекс пульсації Гослінга R_i
Нормативні значення у здорових осіб (за Козловим В.А., 2000)		0,70 – 1,00	1,50 – 2,00
Контрольна група, n=20		0,860±0,021	1,710±0,027
Підгрупа Г1.1, n=24	До лікування	0,524±0,019*	5,433±0,318*
	Після лікування	0,745±0,012*◇	4,334±0,279*◇
	Через 6 місяців	0,815±0,010◇	3,096±0,166*◇
	Через 18 місяців	0,931±0,007*◇	1,821±0,028*◇

Примітка: * – вірогідно порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$);

◇ – вірогідно порівняно з показниками до лікування ($p < 0,05$).

Тоді як у підгрупі Г1.2 індекс Гослінга R_i безпосередньо після лікування практично залишався на одному рівні, індекс Пурселя R_i мав доволі мляве покращення (на 34,5% у порівнянні з показником до лікування), що, певно,

пояснюється впливом ультрафонофорезу, однак, без застосування адекватної ангіопротекторної терапії (табл.5.7). Через 6 місяців спостерігалась стагнація стану судин пародонта, що виражалось у показнику індексу Рі, який знизився на 20,1%, та значенні індексу Рі, який, у свою чергу, зріс на 43,3% за показники до лікування. І тільки через 18 місяців від початку лікування в даній підгрупі хворих можна було відзначити досягнення верхніх та середніх значень норми стосовно індексу Гослінга Рі та найнижчі значення індексу Пурселя Рі [71, 74] (див. табл.5.7).

Таблиця 5.7

Результати ультразвукового дослідження мікрогемоциркуляції тканин пародонта пацієнтів підгрупи Г1.2 в динаміці лікування ($M \pm m$)

Групи пацієнтів		Показники УЗД кровотоку тканин пародонта	
		Індекс периферичного опору Пурселя Рі	Індекс пульсації Гослінга Рі
Нормативні значення у здорових осіб (за Козловим В.А., 2000)		0,70 – 1,00	1,50 – 2,00
Контрольна група, n=20		0,860±0,021	1,710±0,027
Підгрупа Г1.2, n=24	До лікування	0,466±0,023*	6,761±0,350*
	Після лікування	0,627±0,011*◇	6,314±0,347*
	Через 6 місяців	0,668±0,007*◇	5,401±0,299*◇
	Через 18 місяців	0,745±0,006*◇	2,662±0,130*◇

Примітка: * – вірогідно порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$);

◇ – вірогідно порівняно з показниками до лікування ($p < 0,05$).

Тож враховуючи той факт, що більшість пацієнтів не кинуть палити, вибір препарату МОФФ із вираженою мікроциркуляторною активністю, венотонічним та ангіопротекторним ефектами сприяв отриманню стійкої ремісії у віддалені строки. Таким чином, можна стверджувати, що застосування запропонованого ЛПК позитивно впливало на стан судин пародонта навіть в умовах ХГГ, асоційованого з *H. pylori*, та за наявності шкідливої звички.

Як оцінку змін функціональної активності слинних залоз та фізико-хімічних властивостей ротової рідини впродовж лікування, ми проводили аналіз показників швидкості слиновиділення та стану кислотно-лужного балансу ротової рідини.

У пацієнтів підгрупи Г1.1, яким було застосовано запропонований ЛПК, показники швидкості слиновиділення та рН ротової рідини поступово поліпшувалися, та вже на 7 добу спостережень вони зросли стосовно показників до початку лікування. Попри те, на 21 добу вони практично досягли рівня контрольної групи пацієнтів. Швидкість слиновиділення у пацієнтів даної групи до лікування була значно нижче, ніж у пацієнтів групи контролю, впродовж лікування показники поступово зростали й на момент його закінчення нормалізувалися відносно показників групи контролю. Стосовно рН ротової рідини спостерігалася позитивна динаміка росту показника у даної підгрупи пацієнтів впродовж лікування, яка на 21 добу досягла рівня контрольної групи (табл. 5.8).

Таблиця 5.8

Динаміка показників швидкості слиновиділення та рН ротової рідини пацієнтів основної групи (підгрупи Г1.1 та Г1.2) впродовж лікування ($M \pm m$)

Групи пацієнтів		Показники	
		Швидкість слиновиділення, мл/хв	рН ротової рідини
Контрольна група, n=20		0,71±0,03	7,03±0,05
Підгрупа Г1.1, n=24	До лікування	0,48±0,02*	6,65±0,03*
	Через 7 діб	0,53±0,02*◇	6,82±0,02*◇
	Через 14 діб	0,59±0,01*◇	6,88±0,02*◇
	Через 21 добу	0,68±0,01◇	7,06±0,02◇
Підгрупа Г1.2, n=24	До лікування	0,49±0,02*	6,66±0,03*
	Через 7 діб	0,52±0,02*	6,73±0,02*
	Через 14 діб	0,56±0,02*◇	6,77±0,02*◇
	Через 21 добу	0,61±0,02*◇	6,83±0,02*◇

Примітка: * – вірогідно порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$);

◇ – вірогідно порівняно з показниками до лікування ($p < 0,05$).

Стосовно пацієнтів підгрупи Г1.2 навіть на 21 добу спостережень рівень показників рН ротової рідини і швидкості слиновиділення не досяг рівня пацієнтів контрольної групи. Отже, у пацієнтів даної підгрупи показники швидкості слиновиділення поступово зростали, однак через 21 добу вони все ж таки не досягли рівня контрольної групи. Рівень рН ротової рідини також мав тенденцію до

зростання, проте на значно нижчому рівня, ніж показник підгрупи Г1.1 і навіть на 21 добу не досяг рівня контрольної групи (див. табл. 5.8).

За даними дослідження віддалених результатів спостереження за пацієнтами основної групи кращі значення показників швидкості слиновиділення та рН ротової рідини мали пацієнти підгрупи Г1.1 у порівнянні з пацієнтами підгрупи Г1.2 (табл. 5.9).

Таблиця 5.9

Віддалені результати дослідження показників швидкості слиновиділення та рН ротової рідини пацієнтів основної групи (підгрупи Г1.1 та Г1.2) ($M \pm m$)

Групи пацієнтів		Показники	
		Швидкість слиновиділення, мл/хв	рН ротової рідини
Контрольна група, n=20		0,71±0,03	7,03±0,05
Підгрупа Г1.1, n=24	До лікування	0,48±0,02*	6,65±0,03*
	Через 6 місяців	0,69±0,01◇	6,86±0,02*◇
	Через 12 місяців	0,63±0,01*◇	6,85±0,02*◇
	Через 18 місяців	0,58±0,01*◇	6,91±0,02*◇
Підгрупа Г1.2, n=24	До лікування	0,49±0,02*	6,66±0,03*
	Через 6 місяців	0,58±0,01*◇	6,73±0,02*
	Через 12 місяців	0,55±0,01*◇	6,74±0,02*◇
	Через 18 місяців	0,52±0,02*	6,82±0,01*◇

Примітка: * – вірогідно порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$);

◇ – вірогідно порівняно з показниками до лікування ($p < 0,05$).

Дослідження показників фізико-хімічних властивостей ротової рідини у пацієнтів групи порівняння при застосуванні запропонованого ЛПК показало позитивну тенденцію до покращення показників швидкості слиновиділення та рН ротової рідини. Отже, вже на 14 добу рівень рН ротової рідини практично досяг рівня показників у контрольній групі пацієнтів. Швидкість слиновиділення у пацієнтів даної групи до лікування була незначно вищою, ніж у пацієнтів групи контролю, та впродовж лікування даний показник знаходився майже на однаковому рівні (табл.5.10).

Таблиця 5.10

**Динаміка показників швидкості слиновиділення та рН ротової рідини
пацієнтів групи порівняння впродовж лікування ($M \pm m$)**

Групи пацієнтів		Показники	
		Швидкість слиновиділення, мл/хв	рН ротової рідини
Контрольна група, n=20		0,71±0,03	7,03±0,05
Група порівняння, n=22	До лікування	0,80±0,02*	6,70±0,03*
	Через 7 діб	0,81±0,02*◇	6,88±0,02*◇
	Через 14 діб	0,79±0,02*◇	7,01±0,02◇
	Через 21 добу	0,80±0,01*◇	7,04±0,02◇

Примітка: * – вірогідно порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$);

◇ – вірогідно порівняно з показниками до лікування ($p < 0,05$).

Віддалені результати показників швидкості слиновиділення у пацієнтів групи порівняння залишалися на постійному рівні, у той же час, рівень рН ротової рідини зберігав тенденцію до покращення відносно показників до лікування, хоча незначно знижувався впродовж 18 місяців (табл. 5.11).

Таблиця 5.11

**Віддалені результати дослідження показників швидкості слиновиділення та рН
ротової рідини пацієнтів групи порівняння ($M \pm m$)**

Групи пацієнтів		Показники	
		Швидкість слиновиділення, мл/хв	рН ротової рідини
Контрольна група, n=20		0,71±0,03	7,03±0,05
Група порівняння, n=22	До лікування	0,80±0,02*	6,70±0,03*
	Через 6 місяців	0,80±0,02*	6,94±0,02◇
	Через 12 місяців	0,84±0,01*	6,90±0,02*◇
	Через 18 місяців	0,83±0,02*	6,91±0,02*◇

Примітка: * – вірогідно порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$);

◇ – вірогідно порівняно з показниками до лікування ($p < 0,05$).

Отримані результати вказують на більш значну ефективність застосування запропонованого ЛПК у порівнянні з пацієнтами, яким застосовували лише базове лікування і фізіотерапію. Запропонований ЛПК сприяв більш значній нормалізації

фізико-хімічних властивостей ротової рідини та функціональної активності слинних залоз впродовж лікування й менш суттєвим змінам у віддаленому періоді спостереження завдяки своїм складовим компонентам та підсилювальній дії ультрафонофорезу [55]. Однак, пацієнти без шкідливої звички впродовж лікування за допомогою запропонованого ЛПК мали кращі результати функціональних досліджень у порівнянні з підгрупою тютюнозалежних пацієнтів, за умов відсутності безпосереднього впливу складових речовин тютюнового диму на СОПР, слинні залози та склад слини.

5.3 Динаміка змін біохімічних та імунологічних показників ротової рідини у тютюнозалежних пацієнтів з генералізованим пародонтитом на тлі хронічного гіперацидного гастриту після застосування запропонованого ЛПК

Динаміка біохімічних маркерів гомеостазу РП у пацієнтів підгрупи Г1.1, яким під час лікування застосовували базову терапію ХГП та запропонований ЛПК, була наступною. Активність ферменту АОЗ – каталази у ротовій рідині мала напрям до покращення впродовж лікування, вже на 7 добу спостережень вона зросла на 14,8%, на 14 добу – на 89,8% за показник до лікування, проте вже на 21 добу досягла рівня показника пацієнтів контрольної групи. Показники активності ферменту СОД поступово відновлювалися впродовж лікування та на 21 добу наблизилися до відповідних значень, встановлених у контрольній групі. Рівень МДА на 7 добу лікувальних заходів знизився на 38,6%, на 14 добу – на 41,3% і вже на 21-шу добу знизився на 42,6%, що відповідало рівню даного показника контрольної групи пацієнтів. Рівень ДК також знижувався, проте не досяг показника у пацієнтів контрольної групи та залишився підвищеним у 1,3 раза на 21 добу спостережень. Отримані результати свідчать про нормалізацію стану АОЗ РП та пригнічення процесів ліпопероксидації, стабілізацію клітинних та субклітинних біомембран, що підтверджується зростанням розрахункового АПІ, починаючи вже з 14 доби лікувальних заходів (табл. 5.12).

Таблиця 5.12

**Динаміка біохімічних маркерів системи ПОЛ-АОЗ ротової рідини
пацієнтів підгрупи Г1.1 впродовж лікування ($M \pm m$)**

Групи пацієнтів		Показники				
		Каталаза, мккат/л	СОД, ум. од.	МДА, мкмоль/л	ДК, мкмоль/л	АПІ
Контрольна група, n=20		0,173±0,004	0,374±0,011	0,125±0,004	6,154±0,063	1,423±0,073
Підгрупа Г1.1, n=24	До лікування	0,088±0,001*	0,782±0,002*	0,223±0,002*	12,848±0,166*	0,395±0,004*
	Через 7 діб	0,101±0,001*◇	0,686±0,009*◇	0,137±0,003*◇	9,237±0,120*◇	0,743±0,014*◇
	Через 14 діб	0,167±0,002◇	0,408±0,005*◇	0,131±0,002◇	8,364±0,108*◇	1,278±0,023◇
	Через 21 добу	0,177±0,002◇	0,392±0,005◇	0,128±0,001◇	7,812±0,101*◇	1,396±0,024◇

Примітка: * – вірогідно порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$);

◇ – вірогідно порівняно з показниками до лікування ($p < 0,05$).

Активність уреазі як фактору мікробного обсіменіння РП знижувалась впродовж лікування за допомогою запропонованого ЛПК, і вже на 7 добу спостереження знизилась на 55,5% у порівнянні з показником до лікування, на 14 добу – на 64,2%, а на 21 добу досягла рівня показника у контрольній групі. Спираючись на отримані результати, можна констатувати антимікробні та пробіотичні властивості запропонованого ЛПК за рахунок його складових компонентів, що сприяють витісненню уреазопродукуючих мікроорганізмів та зниженню мікробного обсіменіння РП. Активність лізоциму підвищувалась впродовж усього періоду спостереження: на 7 добу – у 2,1 раза у порівнянні з показником до лікування і вже з 14 доби даний показник був вищий за показник, встановлений у контрольній групі, що вказує на імуностимулюючі властивості запропонованого ЛПК. Активність маркеру запалення і деструкції тканин РП – ферменту еластази достовірно поступово знижувалась: на 7 добу у 2,2 раза, на 14 добу у 2,5 раза, на 21 добу у 2,6 раза у порівнянні з даними, отриманими до лікування, що свідчить про уповільнення запально-деструктивного процесу у тканинах пародонта внаслідок застосування запропонованого ЛПК (табл. 5.13).

Таблиця 5.13

Динаміка біохімічних маркерів запально-деструктивних процесів та місцевого неспецифічного імунітету ротової порожнини пацієнтів підгрупи Г1.1 впродовж лікування ($M \pm m$)

Групи пацієнтів		Показники		
		Уреаза, мккат/л	Лізоцим, Од/мл	Еластаза, мккат/л
Контрольна група, n=20		0,056±0,004	0,140±0,001	0,319±0,026
Підгрупа Г1.1, n=24	До лікування	0,173±0,002*	0,065±0,001*	0,844±0,016*
	Через 7 діб	0,077±0,001*◇	0,137±0,002◇	0,383±0,007*◇
	Через 14 діб	0,062±0,001◇	0,147±0,003*◇	0,339±0,006◇
	Через 21 добу	0,058±0,001◇	0,143±0,003◇	0,322±0,006◇

Примітка: * – вірогідно порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$);

◇ – вірогідно порівняно з показниками до лікування ($p < 0,05$).

Застосування запропонованого ЛПК призвело до зменшення СД у 4,8 раза вже на 7 добу, у 6,3 раза – на 14 добу у порівнянні з показником, отриманим до лікування. На 21 добу показник СД майже дорівнював показнику групи контролю, що свідчить про нормалізацію мікробіоценозу РП та зменшення дисбіотичних зсувів завдяки застосуванню запропонованого ЛПК (рис.5.4).

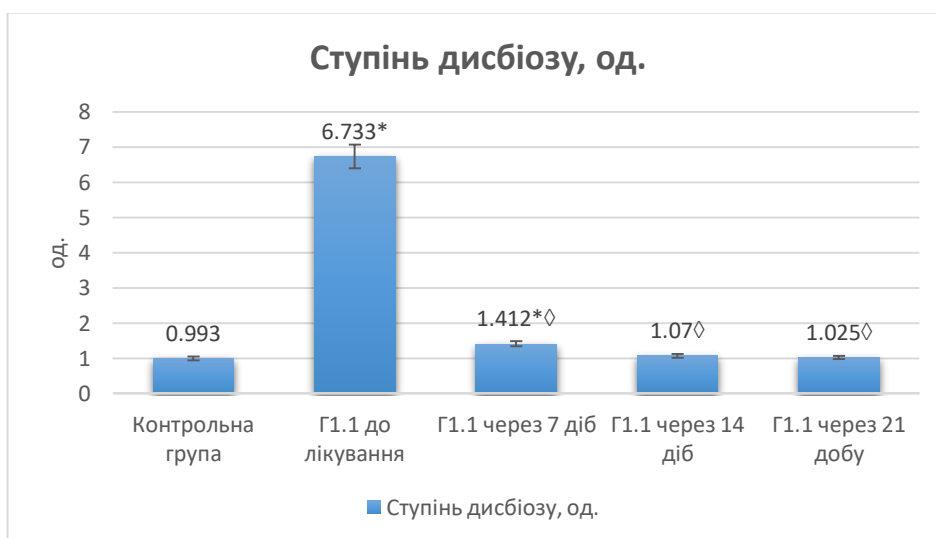


Рис.5.4. Динаміка змін ступеня дисбіозу порожнини рота впродовж застосування ЛПК у пацієнтів підгрупи Г1.1 основної групи, n=24.

* – вірогідно порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$);

◇ – вірогідно порівняно з показниками до лікування ($p < 0,05$).

Таким чином, можна стверджувати, що застосування запропонованого ЛПК позитивно впливало на стан гомеостазу РП, що відображалось у нормалізації рівня більшості біохімічних маркерів у тютюнозалежних пацієнтів з ХГП на тлі ХГГ, асоційованого з *H. pylori* [54].

Результати аналізу біохімічних маркерів ротової рідини у віддаленому періоді спостереження у пацієнтів підгрупи Г1.1 показали, що активність ферменту каталази зберігала тенденцію до зростання порівняно з показником до лікування, попри це, вона не досягала рівня показника у контрольній групі в період з 6 по 18 місяць спостережень. Вміст продуктів активації ПОЛ – МДА та ДК у ротовій рідині знаходились на нижчому рівні за показник до лікування в усі віддалені терміни спостереження, проте вищому за рівень контрольної групи. Стосовно значення АПІ впродовж спостереження можна було констатувати тенденцію до зростання з часом, та все ж таки не нормалізувався повністю (табл. 5.14).

Таблиця 5.14

Віддалені результати дослідження біохімічних маркерів системи ПОЛ-АОЗ ротової рідини пацієнтів підгрупи Г1.1 ($M \pm m$)

Групи пацієнтів		Показники				
		Каталаза, мккат/л	СОД, ум. од.	МДА, мкмоль/л	ДК, мкмоль/л	АПІ
Контрольна група, n=20		0,173±0,004	0,374±0,011	0,125±0,004	6,154±0,063	1,423±0,073
Підгрупа Г1.1, n=24	До лікування	0,088±0,001*	0,782±0,002*	0,223±0,002*	12,848±0,166*	0,395±0,004*
	Через 6 місяців	0,133±0,001*◇	0,554±0,007*◇	0,157±0,002*◇	8,248±0,107*◇	0,851±0,015*◇
	Через 12 місяців	0,139±0,001*◇	0,504±0,008*◇	0,161±0,002*◇	8,078±0,105*◇	0,867±0,015*◇
	Через 18 місяців	0,143±0,002*◇	0,530±0,007*◇	0,168±0,002*◇	7,906±0,103*◇	0,855±0,015*◇

Примітка: * – вірогідно порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$);

◇ – вірогідно порівняно з показниками до лікування ($p < 0,05$).

Активність мікробної уреазы залишалась на рівні контрольної групи впродовж усього віддаленого періоду спостереження, що вказує на стабілізацію мікробіоценозу РП. І навпаки, активність лізоциму була вищою за показник до

лікування через 6, 12 та 18 місяців у 1,9 раза, у 2 рази і у 1,8 раза відповідно, проте нижчою від рівня контрольної групи (табл. 5.15). Така динаміка біохімічних маркерів РП у віддаленому періоді спостереження свідчить про можливий вплив на гомеостаз РП фактору ризику – тютюнової залежності.

Таблиця 5.15

Віддалені результати дослідження біохімічних маркерів запально-деструктивних процесів та місцевого неспецифічного імунітету ротової рідини пацієнтів підгрупи Г1.1 (M±m)

Групи пацієнтів		Показники		
		Уреаза, мккат/л	Лізоцим, Од/мл	Еластаза, мккат/л
Контрольна група, n=20		0,056±0,004	0,140±0,001	0,319±0,026
Підгрупа Г1.1, n=24	До лікування	0,173±0,002*	0,065±0,001*	0,844±0,016*
	Через 6 місяців	0,065±0,001*◇	0,122±0,002*◇	0,348±0,006◇
	Через 12 місяців	0,069±0,001*◇	0,128±0,003*◇	0,360±0,007◇
	Через 18 місяців	0,073±0,002*◇	0,117±0,002*◇	0,378±0,007*◇

Примітка: * – вірогідно порівняно з контрольною групою ($p<0,05$);

◇ – вірогідно порівняно з показниками до лікування ($p<0,05$).

У віддалений період спостереження СД мав незначну тенденцію до зростання у порівнянні з групою контролю, але на значно нижчому рівні у порівнянні з показниками до лікування (рис. 5.5).

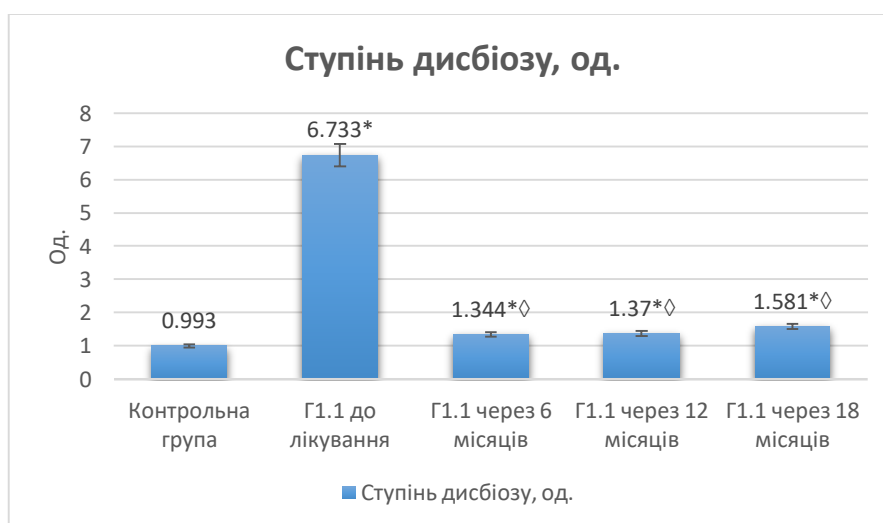


Рис.5.5. Динаміка змін ступеня дисбіозу порожнини рота у віддаленому періоді спостереження у пацієнтів підгрупи Г1.1 основної групи, n=24.

* – вірогідно порівняно з контрольною групою ($p<0,05$);

◇ – вірогідно порівняно з показниками до лікування ($p<0,05$).

За результатами біохімічних досліджень маркерів РП у пацієнтів підгрупи Г1.2, яким було застосовано, окрім базової терапії ХГП, процедури ультрафонофорезу з плацебо, активність каталази впродовж лікування зростала, однак навіть на 21 добу не досягла рівня контрольної групи пацієнтів (знижена у 1,2 раза). Активність СОД впродовж 14 діб залишалась практично на одному рівні, лише на 21 добу знизилась на 40,6% стосовно показника до лікування, але все ж таки не досягала рівня клінічно здорових пацієнтів. Вміст проміжних продуктів ПОЛ – МДА та ДК поступово знижувався. Так, МДА зменшувався – з 7 (на 26,4%), 14 (на 32,2%) та 21 (на 34,4%) доби відповідно до показника до лікування. І ДК зберігав таку ж саму динаміку: з 7 (на 4,8%), 14 (на 20,7%) та 21 (на 27,0%) доби стосовно показника до лікування. АПІ мав тенденцію до зростання впродовж лікування, проте на момент закінчення лікувальних заходів не досяг рівня значення контрольної групи (табл. 5.16). Отримані результати свідчать про збереження дисбалансу системи ПОЛ-АОЗ та прогресування патологічного запального процесу.

Таблиця 5.16

**Динаміка біохімічних маркерів системи ПОЛ-АОЗ ротової рідини
пацієнтів підгрупи Г1.2 впродовж лікування ($M \pm m$)**

Групи пацієнтів		Показники				
		Каталаза, мккат/л	СОД, ум. од.	МДА, мкмоль/л	ДК, мкмоль/л	АПІ
Контрольна група, n=20		0,173±0,004	0,374±0,011	0,125±0,004	6,154±0,063	1,423±0,073
Підгрупа Г1.2, n=24	До лікування	0,091±0,001*	0,798±0,008*	0,227±0,003*	13,289±0,185*	0,400±0,003*
	Через 7 діб	0,106±0,001*◇	0,793±0,008*	0,167±0,002*◇	12,652±0,176*◇	0,633±0,005*◇
	Через 14 діб	0,113±0,001*◇	0,647±0,006*◇	0,154±0,002*◇	10,534±0,144*◇	0,737±0,007*◇
	Через 21 добу	0,147±0,002*◇	0,474±0,005*◇	0,149±0,002*◇	9,701±0,135*◇	0,981±0,009*◇

Примітка: * – вірогідно порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$);

◇ – вірогідно порівняно з показниками до лікування ($p < 0,05$).

Рівень активності уреазі знижувався до рівня показників контрольної групи на 21 добу спостережень, активність лізоциму, навпаки, збільшувалась впродовж

лікування, проте все ж таки не досягала рівня показника клінічно здорових пацієнтів, що зумовлює зниження місцевої захисної ланки неспецифічного імунітету. Активність еластази знижувалась весь період спостережень, що вказує на уповільнення запально-деструктивних процесів в пародонті (табл. 5.17).

Таблиця 5.17

Динаміка біохімічних маркерів запально-деструктивних процесів та місцевого неспецифічного імунітету ротової рідини пацієнтів підгрупи Г1.2 впродовж лікування ($M \pm m$)

Групи пацієнтів		Показники		
		Уреаза, мккат/л	Лізоцим, Од/мл	Еластаза, мккат/л
Контрольна група, n=20		0,056±0,004	0,140±0,001	0,319±0,026
Підгрупа Г1.2, n=24	До лікування	0,175±0,002*	0,060±0,002*	0,809±0,015*
	Через 7 діб	0,112±0,001*◇	0,100±0,003*◇	0,371±0,007◇
	Через 14 діб	0,101±0,001*◇	0,120±0,003*◇	0,331±0,006◇
	Через 21 добу	0,067±0,001*◇	0,129±0,002*◇	0,322±0,006◇

Примітка: * – вірогідно порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$);

◇ – вірогідно порівняно з показниками до лікування ($p < 0,05$).

У пацієнтів даної групи спостерігалася тенденція до зниження СД впродовж лікування, однак навіть на 21 добу спостережень він не досяг рівня контрольної групи, що свідчить про недостатню нормалізацію мікробіоценозу РП (рис. 5.6).

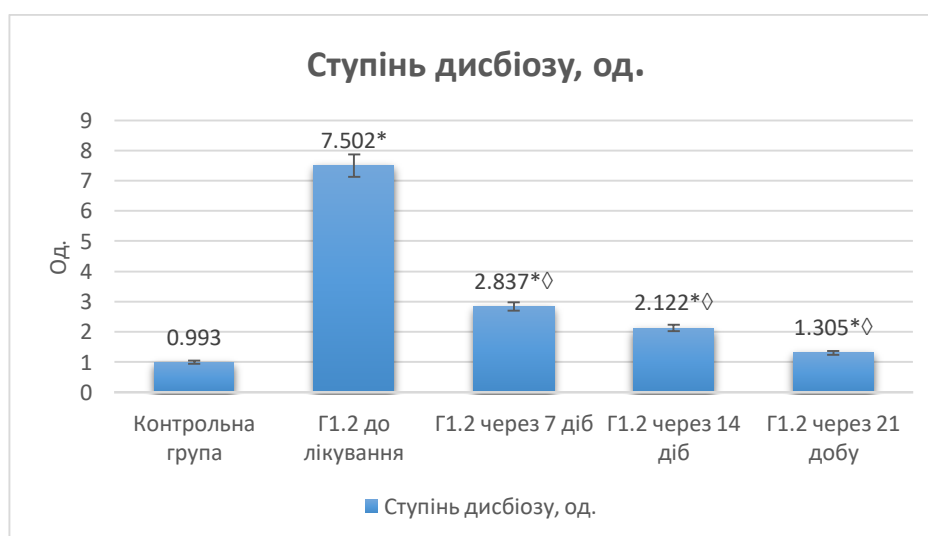


Рис.5.6. Динаміка змін ступеня дисбіозу порожнини рота впродовж лікування у пацієнтів підгрупи Г1.2 основної групи, n=24.

* – вірогідно порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$);

◇ – вірогідно порівняно з показниками до лікування ($p < 0,05$).

За даними віддалених результатів спостереження за пацієнтами підгрупи Г1.2 маркери гомеостазу РП впродовж усього періоду спостережень не мали повної нормалізації за показниками ПОЛ-АОЗ, активності лізоциму та уреаз, а також еластази відповідно до рівня контрольної групи. Це, на нашу думку, пояснюється: по-перше, негативним впливом токсичних продуктів тютюнового диму, які виділяються під час тютюнопаління, по-друге, віддзеркаленням супутнього кислотозалежного захворювання шлунку й персистенцією *H. pylori* у РП, по-третє – відсутністю додаткових лікувальних заходів для даної категорії хворих.

Показники системи ПОЛ-АОЗ ротової рідини у даної групи пацієнтів знаходилися на однаковому рівні впродовж віддаленого періоду спостереження, зберігаючи кращі результати стосовно показників до лікування, однак гірші у порівнянні з показниками контрольної групи (табл.5.18).

Таблиця 5.18

Віддалені результати дослідження біохімічних маркерів системи ПОЛ-АОЗ ротової рідини пацієнтів підгрупи Г1.2 ($M \pm m$)

Групи пацієнтів		Показники				
		Каталаза, мккат/л	СОД, ум. од.	МДА, мкмоль/л	ДК, мкмоль/л	АПІ
Контрольна група, n=20		0,173±0,004	0,374±0,011	0,125±0,004	6,154±0,063	1,423±0,073
Підгрупа Г1.2, n=24	До лікування	0,091±0,001*	0,798±0,008*	0,227±0,003*	13,289±0,185*	0,400±0,003*
	Через 6 місяців	0,120±0,002*◇	0,415±0,004*◇	0,183±0,002*◇	10,207±0,142*◇	0,658±0,006*◇
	Через 12 місяців	0,124±0,002*◇	0,396±0,004◇	0,177±0,002*◇	9,924±0,138*◇	0,704±0,007*◇
	Через 18 місяців	0,128±0,002*◇	0,414±0,004*◇	0,170±0,002*◇	10,079±0,140*◇	0,757±0,007*◇

Примітка: * – вірогідно порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$);

◇ – вірогідно порівняно з показниками до лікування ($p < 0,05$).

Це стосується і показників активностей уреаз, лізоциму та еластази (табл.5.19). Отримані результати свідчать про збереження патологічних процесів у тканинах пародонта на тлі факторів ризику й застосованої схеми лікування.

Таблиця 5.19

Віддалені результати дослідження біохімічних маркерів запально-деструктивних процесів та місцевого неспецифічного імунітету ротової рідини пацієнтів підгрупи Г1.2 ($M \pm m$)

Групи пацієнтів		Показники		
		Уреаза, мккат/л	Лізоцим, Од/мл	Еластаза, мккат/л
Контрольна група, n=20		0,056±0,004	0,140±0,001	0,319±0,026
Підгрупа Г1.2, n=24	До лікування	0,175±0,002*	0,060±0,002*	0,809±0,015*
	Через 6 місяців	0,081±0,001*◇	0,094±0,002*◇	0,416±0,008*◇
	Через 12 місяців	0,107±0,002*◇	0,107±0,002*◇	0,393±0,007*◇
	Через 18 місяців	0,110±0,002*◇	0,104±0,002*◇	0,411±0,008*◇

Примітка: * – вірогідно порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$);

◇ – вірогідно порівняно з показниками до лікування ($p < 0,05$).

Віддалені результати дослідження СД вказують на тенденцію зниження даного показники 18 місяців по відношенню до даних цієї групи хворих до лікування, але вони залишалися підвищеними по відношенню до показників групи контролю (рис.5.7).

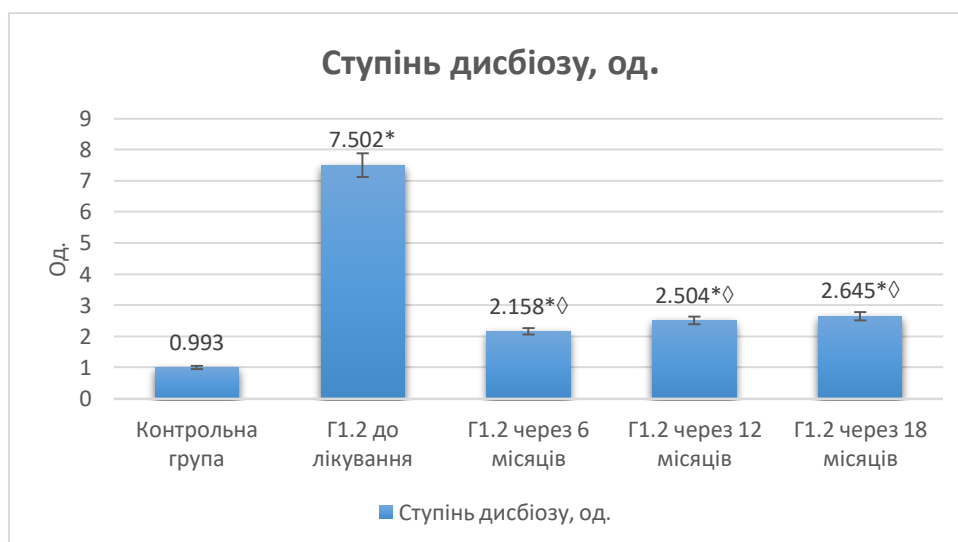


Рис.5.7. Динаміка змін ступеня дисбіозу порожнини рота у віддаленому періоді спостереження у пацієнтів підгрупи Г1.2 основної групи, n=24.

* – вірогідно порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$);

◇ – вірогідно порівняно з показниками до лікування ($p < 0,05$).

Таким чином, динаміка біохімічних маркерів даної групи хворих свідчить про покращення стану гомеостазу РП, проте це покращення за даними лабораторних

досліджень ротової рідини супроводжується недостатньою нормалізацією більшості маркерів ПОЛ, АОЗ та інших захисних факторів СОПР і тканин пародонта. Це, на нашу думку, зумовлено присутністю супутньої тютюнової залежності, адже токсична дія тютюнового диму в поєднанні з його високою температурою негативно впливає на стан РП, та впливом фонового захворювання шлунку. І навіть незважаючи на проведення лікування, відновлення гомеостазу РП у таких випадках являє собою важку клінічну проблему. Отже, обрана схема лікувальних заходів виявилася недостатньо ефективною для застосування у даній категорії хворих.

При порівнянні ефективності використання базової терапії ХГП та запропонованого ЛПК і застосування лише базової терапії з процедурами ультрафонофорезу з плацебо ми дійшли наступного висновку: застосування запропонованого ЛПК у тютюнозалежних пацієнтів із ХГП та ХГГ, асоційованим з *H.pylori*, виявилось більш ефективним у короткі і віддалені терміни спостереження у порівнянні із застосуванням лише процедур ультрафонофорезу з плацебо та базової терапії, однак обидва види лікування показали позитивну динаміку змін показників біохімічних маркерів ротової рідини.

У пацієнтів групи порівняння з ХГП і ХГГ, асоційованим з *H.pylori*, без шкідливої звички, яким застосовували базове лікування та запропонований ЛПК, активність каталази в ротовій рідині через 7, 14 та 21 добу після початку лікування поступово зростала, на 14 добу становила на 11,4%, а на 21 добу – на 31,8 % вище порівняно з показником до лікування, при цьому значення показника досягло рівня контрольної групи. Значення АПІ також поступово зростало, що свідчить про поступове відновлення захисних функцій, нормалізації системи ПОЛ-АОЗ в РП. Це підтверджувалось зниженням вмісту МДА та ДК, значення яких на 21 добу досягли рівня нормативних значень. При цьому активність СОД залишалась підвищеною через 7 діб – на 7,6 %, через 14 діб – на 12,1 % порівняно з показником до лікування, на 21 добу значення незначно перевищувало показник у контрольній групі. Це, на нашу думку, зумовлено активацією під час лікування системи захисту РП від

вільних радикалів, яка сприяла покращенню клінічного стану хворих завдяки поліпшенню захисної функції СО та тканин пародонта (табл.5.20).

Таблиця 5.20

**Динаміка біохімічних маркерів системи ПОЛ-АОЗ ротової рідини
пацієнтів групи порівняння ($M \pm m$)**

Групи пацієнтів		Показники				
		Каталаза, мккат/л	СОД, ум. од.	МДА, мкмоль/л	ДК, мкмоль/л	АПІ
Контрольна група, n=20		0,173±0,004	0,374±0,011	0,125±0,004	6,154±0,063	1,423±0,073
Група порівняння, n=22	До лікування	0,132±0,002 *	0,578±0,018*	0,163±0,002*	8,939±0,115*	0,809±0,006*
	Через 7 діб	0,130±0,001 *◇	0,622±0,008* ◇	0,151±0,002* ◇	7,101±0,089* ◇	0,862±0,012* ◇
	Через 14 діб	0,147±0,002 *◇	0,648±0,004* ◇	0,144±0,002* ◇	6,938±0,089* ◇	1,022±0,017* ◇
	Через 21 добу	0,174±0,002 ◇	0,412±0,005* ◇	0,116±0,002◇	6,325±0,080* ◇	1,498±0,022* ◇

Примітка: * – вірогідно порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$);

◇ – вірогідно порівняно з показниками до лікування ($p < 0,05$).

Активність еластази мала тенденцію до зниження вже на 7 та 14 день лікування, на 21 день не відрізнялась від контрольної групи та була нижчою за показник до лікування, що вказує на уповільнення запально-декструктивних змін у тканинах пародонта хворих на ХГП упродовж проведення лікувальних заходів. Активність уреазі упродовж перших трьох тижнів лікування мала тенденцію до зниження, і на 14 та 21 добу не відрізнялась від показника у контрольній групі, та активність лізоциму поступово збільшилась до рівня контрольної групи, починаючи вже з 14 доби спостережень (табл.5.21).

У порівнянні з підгрупою Г1.1 основної групи динаміка біохімічних маркерів ротової рідини у пацієнтів групи порівняння має тенденцію до більш виразного відновлення показників, інакше кажучи, застосування ЛПК у даній категорії хворих ефективніше за умови відсутності фактору обтяження патологічного процесу – тютюнопаління.

Таблиця 5.21

Динаміка біохімічних маркерів запально-деструктивних процесів та місцевого неспецифічного імунітету ротової рідини пацієнтів групи порівняння (M±m)

Групи пацієнтів		Показники		
		Уреаза, мккат/л	Лізоцим, Од/мл	Еластаза, мккат/л
Контрольна група, n=20		0,056±0,004	0,140±0,001	0,319±0,026
Група порівняння, n=22	До лікування	0,118±0,002*	0,108±0,002*	0,478±0,009*
	Через 7 діб	0,091±0,002*◇	0,110±0,001*	0,434±0,008*◇
	Через 14 діб	0,066±0,002*◇	0,138±0,001◇	0,386±0,007*◇
	Через 21 добу	0,060±0,002◇	0,141±0,002◇	0,311±0,006◇

Примітка: * – вірогідно порівняно з контрольною групою ($p<0,05$);

◇ – вірогідно порівняно з показниками до лікування ($p<0,05$).

У хворих групи порівняння спостерігалась позитивна динаміка показника СД впродовж застосування ЛПК відповідно до показників даної групи до лікування та групи контролю, що свідчить про антидисбіотичну, антимікробну, імуномодулюючу (за рахунок підвищення активності неспецифічного фактору імунного захисту тканин – лізоциму) та пробіотичну властивості запропонованого ЛПК (рис. 5.8).

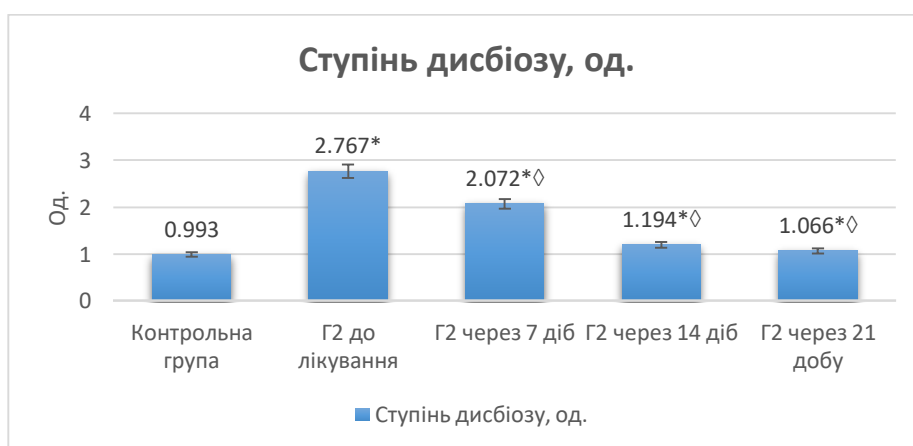


Рис.5.8. Динаміка змін ступеня дисбіозу порожнини рота впродовж застосування ЛПК у пацієнтів групи порівняння, n=22.

* – вірогідно порівняно з контрольною групою ($p<0,05$);

◇ – вірогідно порівняно з показниками до лікування ($p<0,05$).

Під час аналізу віддалених результатів досліджень хворих групи порівняння було встановлено, що маркери гомеостазу РП вже через 6 місяців були вірогідно

зміненими порівняно з показниками до лікування, але через 12 та 18 місяців досягли рівня показників у контрольній групі, що свідчить про відсутність загострення патологічного процесу в пародонті упродовж терміну спостереження та ефективність проведеного лікування (табл. 5.22, табл.5.23).

Таблиця 5.22

Віддалені результати дослідження біохімічних маркерів системи ПОЛ-АОЗ ротової рідини пацієнтів групи порівняння ($M \pm m$)

Групи пацієнтів		Показники				
		Каталаза, мккат/л	СОД, ум. од.	МДА, мкмоль/л	ДК, мкмоль/л	АПІ
Контрольна група, n=20		0,173±0,004	0,374±0,011	0,125±0,004	6,154±0,063	1,423±0,073
Група порівняння, n=22	До лікування	0,132±0,002*	0,578±0,018*	0,163±0,002*	8,939±0,115*	0,809±0,006*
	Через 6 місяців	0,174±0,001◇	0,375±0,007◇	0,122±0,001◇	6,340±0,134◇	1,428±0,014◇
	Через 12 місяців	0,173±0,002◇	0,365±0,005◇	0,124±0,001◇	6,600±0,115* ◇	1,404±0,022◇
	Через 18 місяців	0,170±0,001◇	0,397±0,016◇	0,125±0,002◇	6,455±0,111* ◇	1,368±0,019◇

Примітка: * – вірогідно порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$);

◇ – вірогідно порівняно з показниками до лікування ($p < 0,05$).

Таблиця 5.23

Віддалені результати дослідження біохімічних маркерів запально-деструктивних процесів та місцевого неспецифічного імунітету ротової рідини пацієнтів групи порівняння ($M \pm m$)

Групи пацієнтів		Показники		
		Уреаза, мккат/л	Лізоцим, Од/мл	Еластаза, мккат/л
Контрольна група, n=20		0,056±0,004	0,140±0,001	0,319±0,026
Група порівняння, n=22	До лікування	0,118±0,002*	0,108±0,002*	0,478±0,009*
	Через 6 місяців	0,059±0,001◇	0,141±0,001◇	0,315±0,007◇
	Через 12 місяців	0,057±0,002◇	0,141±0,002◇	0,312±0,005◇
	Через 18 місяців	0,057±0,002◇	0,139±0,001◇	0,323±0,007◇

Примітка: * – вірогідно порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$);

◇ – вірогідно порівняно з показниками до лікування ($p < 0,05$).

Показники СД у віддалені строки спостереження відображають високу ефективність запропонованого нами ЛПК. У хворих групи порівняння виявляється найнижчий рівень СД серед усіх груп спостереження у віддалений період (рис 5.9). За рахунок антидисбіотичної дії ЛПК, антимікробних та імуностимулюючих властивостей складових ЛПК нам вдалося досягти тривалої стабілізації патологічного процесу в тканинах пародонта.

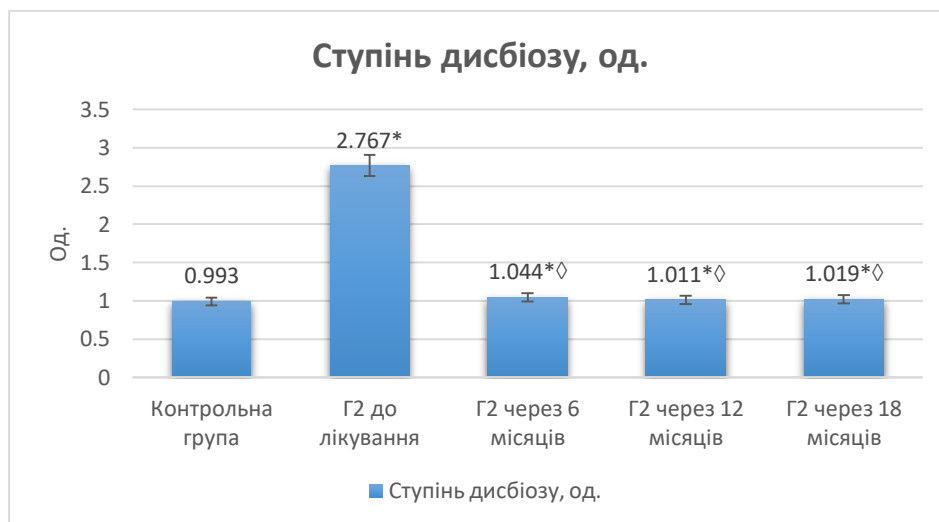


Рис.5.9. Динаміка змін ступеня дисбіозу порожнини рота у віддаленому періоді спостереження у пацієнтів групи порівняння, n=22.

* – вірогідно порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$);

◇ – вірогідно порівняно з показниками до лікування ($p < 0,05$).

На підставі вищевикладеного матеріалу можна зробити висновок, що застосування запропонованого ЛПК більш ефективно у пацієнтів, які не палять, ніж у тютюнозалежних пацієнтів з однаковими коморбідними станами. Це свідчить про те, що РП, як місце первинного контакту тютюнового диму з організмом, зазнає його негативний вплив, який відображається в обтяженому перебігу ХГП, а також у зниженні результативності застосованих лікувальних заходів.

Також у ході дослідження були проаналізовані дані біохімічного методу експрес-діагностики інфекції *H. pylori* за уреазною активністю матеріалу з РП під впливом проведених лікувальних заходів у пацієнтів основної групи та групи порівняння з верифікованим діагнозом ХГГ, асоційованого з *H.pylori*, як безпосередньо після лікування, так і у віддаленому періоді.

Проведені дослідження показують, що у пацієнтів підгрупи Г1.1 основної групи з верифікованим діагнозом ХГГ, асоційованого з *H.pylori*, до початку лікування у РП *Hr*-позитивна реакція була виявлена у 17 осіб (70,8%). При цьому слабо виражена позитивна реакція спостерігалася у 5 осіб (20,8%), помірна позитивна реакція – у 8 осіб (33,3%), різко виражена позитивна реакція – у 4 осіб (16,7%), що вказує на превалювання середнього і високого рівня уреазної активності (табл. 5.24).

Таблиця 5.24

Результати ШУТ з матеріалом з порожнини рота пацієнтів підгрупи Г1.1 основної групи у різні періоди спостереження (абс./%)

Групи пацієнтів		Результати ШУТ		Рівень уреазної активності		
				низький рівень	середній рівень	високий рівень
		«–» негативна реакція	загальна позитивна реакція	«+» слабо виражена позитивна реакція	«++» помірна позитивна реакція	«+++» різко виражена позитивна реакція
Контрольна група, n=20		17/85,0	3/15,0	3/15,0	0	0
Підгрупа Г1.1, n=24	До лікування	7/29,2	17/70,8	5/20,8	8/33,3	4/16,7
	Після лікування	13/54,2	11/45,8	7/29,2	4/16,6	0
	Через 6 місяців	14/58,3	10/41,7	6/25,0	4/16,7	0
	Через 12 місяців	16/66,7	8/33,3	5/20,8	3/12,5	0

Одразу після завершення процедур ультрафонофорезу з розробленим гелем за даними ШУТ *Hr*-позитивна реакція була виявлена в 11 осіб (45,8%). Слабо виражена позитивна реакція спостерігалася у 7 осіб (29,2%), помірна позитивна реакція – у 4 осіб (16,6%), різко виражена позитивна реакція не була виявлена у жодного з пацієнтів, що вказує на зниження рівня уреазної активності у РП даної підгрупи хворих (див. табл. 5.24).

У більш віддалені строки спостережень експрес-тест ШУТ показав, що через 6 місяців *Hr*-позитивну реакцію констатували у 10 осіб (41,7%). При цьому слабо

виражена позитивна реакція спостерігалася у 6 осіб (25,0%), помірна позитивна реакція – у 4 осіб (16,7%), різко виражена позитивна реакція не була виявлена у жодного з обстежених. Через 12 місяців *Hp*-позитивну реакцію спостерігали лише у 8 осіб (33,3%). Слабо виражена позитивна реакція спостерігалася у 5 осіб (20,8%), помірна позитивна реакція – у 3 осіб (12,5%), різко виражена позитивна реакція не була виявлена у жодного з обстежених осіб. Це дає нам підстави стверджувати, що у порівнянні із даними, отриманими до початку лікувальних заходів, у пацієнтів даної підгрупи відбувається поступове зниження рівня загальної уреазної активності та зменшення поширеності інфекції *H.pylori* за рахунок отриманого лікування (див. табл. 5.24). Ми вважаємо, даний ефект є результатом антимікробної, пробіотичної дії від проведеної терапії. А саме від застосування пробіотичного препарату комбінації штамів *L.reuteri* та антимікробних властивостей складових компонентів розробленого гелю.

При аналізі результатів ШУТ з матеріалом із РП пацієнтів підгрупи Г1.2, які отримували базову терапію ХГП та процедури ультрафонофорезу з плацебо, констатували гірші показники у порівнянні з підгрупою Г1.1 у найближчі та віддалені строки спостереження. Результати ШУТ показали, що у пацієнтів даної підгрупи до лікування у РП *Hp*-позитивна у 17 осіб (70,8%). При цьому слабо виражена позитивна реакція спостерігалася у 6 осіб (25,0%), помірна позитивна реакція – у 7 осіб (29,2%), різко виражена позитивна реакція – у 4 осіб (16,6%), що також вказує на превалювання середнього і високого рівня уреазної активності (табл. 5.25).

Після проведення базової терапії ХГП та процедури ультрафонофорезу з плацебо за даними ШУТ *Hp*-позитивна реакція виявлялася у 14 осіб (58,3%). Слабо виражена позитивна реакція спостерігалася у 8 осіб (33,3%), помірна позитивна реакція – у 5 осіб (20,8%), різко виражена позитивна реакція – в 1 особи (4,2%), що вказує на збереження підвищеного рівня уреазної активності у РП (див. табл. 5.25).

Таблиця 5.25

**Результати ШУТ з матеріалом з порожнини рота пацієнтів підгрупи Г1.2
основної групи у різні періоди спостереження (абс./%)**

Групи пацієнтів		Результати ШУТ		Рівень уреазної активності		
				низький рівень	середній рівень	високий рівень
		«-» негативна реакція	загальна позитивна реакція	«+» слабо виражена позитивна реакція	«++» помірна позитивна реакція	«+++» різко виражена позитивна реакція
Контрольна група, n=20		17/85,0	3/15,0	3/15,0	0	0
Підгрупа Г1.2, n=24	До лікування	7/29,2	17/70,8	6/25,0	7/29,2	4/16,6
	Після лікування	10/41,7	14/58,3	8/33,3	5/20,8	1/4,2
	Через 6 місяців	10/41,6	14/58,4	7/29,2	7/29,2	0
	Через 12 місяців	9/37,5	15/62,5	8/33,3	7/29,2	0

У віддалені строки спостережень результати ШУТ були наступні. Через 6 місяців *Hr*-позитивну реакцію виявляли у 14 осіб (58,4%). При цьому слабо виражена позитивна реакція спостерігалася у 7 осіб (29,2%), помірна позитивна реакція – також у 7 осіб (29,2%), різко виражена позитивна реакція не була виявлена у жодного з обстежених. Тоді як через 12 місяців *Hr*-позитивна реакція спостерігалася у 15 осіб – 62,5% обстежених пацієнтів. Слабо виражена позитивна реакція виявлялася у 8 осіб (33,3%), помірна позитивна реакція – у 7 осіб (29,2%), різко виражена позитивна реакція не була виявлена у жодного з обстежених пацієнтів даної підгрупи. Порівнюючи із даними до лікування, у пацієнтів підгрупи Г1.2 впродовж періоду спостереження відбувається послідовний спад рівня уреазної активності у РП і, зокрема зниження поширеності інфекції *H.pylori* у РП, однак на більш низькому рівні стосовно підгрупи Г1.1, яким застосовували, окрім базової терапії, запропонований ЛПК. Це також дає нам можливість зробити висновки, що застосований комплекс лікувальних заходів виявився менш ефективним за

результатами показників ШУТ у тютюнозалежних пацієнтів підгрупи Г1.2, що надихає на використання додаткових комплексних препаратів.

Однак, результати ШУТ у пацієнтів групи порівняння, які не палять, з ХГГ, асоційованим з *H.pylori*, до початку лікувальних заходів у РП *Hp*-позитивна реакція спостерігалася у 14 осіб (63,6%). При цьому слабо виражена позитивна реакція спостерігалася у 6 осіб (27,3%), помірна позитивна реакція також у 6 осіб (27,3%), різко виражена позитивна реакція лише у 2 осіб (9,0%). Після проведення лікування за обраною схемою, ШУТ показав наявність *Hp*-позитивної реакції у 8 осіб (36,3%). Слабо виражена позитивна реакція спостерігалася у 5 осіб (22,7%), помірна позитивна реакція – у 3 осіб (13,6%), різко виражена позитивна реакція не була виявлена у жодного з обстежених осіб (табл. 5.26).

Таблиця 5.26

Результати ШУТ з матеріалом з порожнини рота пацієнтів групи порівняння у різні періоди спостереження (абс./%)

Групи пацієнтів		Результати ШУТ		Рівень уреазної активності		
				низький рівень	середній рівень	високий рівень
		«—» негативна реакція	загальна позитивна реакція	«+» слабо виражена позитивна реакція	«++» помірна позитивна реакція	«+++» різко виражена позитивна реакція
Контрольна група, n=20		17/85,0	3/15,0	3/15,0	0	0
Група порівняння, n=22	До лікування	8/36,4	14/63,6	6/27,3	6/27,3	2/9,0
	Після лікування	14/63,7	8/36,3	5/22,7	3/13,6	0
	Через 6 місяців	16/72,7	6/27,3	4/18,2	2/9,1	0
	Через 12 місяців	17/77,3	5/22,7	4/18,2	1/4,5	0

У віддалені строки спостережень результати ШУТ зберігали позитивну динаміку. Через 6 та 12 місяців спостережень *Hp*-позитивна реакція була виявлена у 6 (27,3%) та у 5 (22,7%) осіб відповідно. При цьому різко виражена позитивна реакція не була виявлена у жодного з обстежених впродовж 6 та 12 місяців (див.

табл. 5.26). Позитивна динаміка показників ШУТ у даної групи відображає ефективність запропонованого нами ЛПК щодо нормалізації мікробіоценозу, зниження рівня уреазопродуцентів РП і, навпаки, підвищення захисної здатності ротової рідини, водночас виразніше, ніж у курців тютюну з ідентичною коморбідністю захворювань тканини пародонта і шлунку [59].

5.4 Оцінка змін мікрофлори пародонтальних кишень у тютюнозалежних пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом на тлі хронічного гіперацидного гастриту після застосування запропонованого ЛПК

З метою оцінки антимікробної та пробіотичної дії запропонованого ЛПК був проведений ПЛР-аналіз досліджуваних зразків пацієнтів. Дослідження проводили у пацієнтів груп Г1.1 та Г1.2 основної групи, пацієнтів групи порівняння з ХГП початкового, І ступеня на тлі ХГГ, асоційованого з *H.pylori*, до та після проведених лікувальних заходів (після завершення процедур ультрафонофорезу з розробленим гелем).

Проведені дослідження показали, що застосування запропонованого ЛПК у пацієнтів підгрупи Г1.1 сприяє значній зміні видового і кількісного складу пародонтопатогенів ясенних і пародонтальних кишень. У хворих прослідковувалось зменшення кількості та відсотка виявлення наступних пародонтопатогенів: *P. gingivalis*, *T. forsythia* та *P. endodontalis*. Водночас після застосування ЛПК здобута повна елімінація двох пародонтопатогенів – *P. intermedia*, *F. nucleatum*. Попри це, спостерігалось зростання як кількісного вмісту, так і процентного визначення патогенної бактерії *T. denticola* після лікування стосовно показника до лікування, що може бути обумовлено недостатньою специфічністю щодо антимікробної дії запропонованого ЛПК по відношенню до даного патогена та звільненням екологічних ніш біотопу ясенних і пародонтальних кишень після елімінації інших патогенних мікроорганізмів (табл.5.27).

Таблиця 5.27

Характеристика мікробіоценозу пародонтальних кишень до та після лікування пацієнтів підгрупи Г1.1 основної групи

Мікроорганізми (пародонтопатогени)	Групи пацієнтів					
	Контрольна група, n=20		Підгрупа Г1.1, n=24			
			До лікування		Після лікування	
	% виявл.	Кіл-сть×10 ³ , M±m	% виявл.	Кіл-сть×10 ³ , M±m	% виявл.	Кіл-сть×10 ³ , M±m
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	0	0	41,7	0,14±0,45	20,8	0,001±0,0007
<i>Tannerella forsythia</i>	20,0	0,26±0,16	83,3	1,3±0,3	25,0	0,38±0,18
<i>Treponema denticola</i>	35,0	2,66±2,17	83,3	178,86±51,78	100,0	58431,32±32923,06
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	40,0	8,96±4,96	100,0	472,70±165,15	0	0
<i>Prevotella intermedia</i>	30,0	11,89±7,23	100,0	1051,57±230,48	0	0
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	0	0	0	0	0	0
<i>Porphyromonas endodontalis</i>	65,0	9575000000,37±4113568023,71	100,0	610003274093352,00±285829929129886,00	50,0	12887,37±4776,25

Оцінка стану мікробіоценозу ясенних і пародонтальних кишень пацієнтів підгрупи Г1.2 основної групи, яким під час лікування застосовували, окрім базової терапії ХГП, процедури ультрафонофорезу з плацебо, показала негативну динаміку стосовно зростання кількості та відсотка виявлення пародонтопатогенів *T. forsythia* та *T. denticola* після лікування, що може бути спричинено заповненням екологічних ніш біоплівки ясенних і пародонтальних кишень, які звільняються після елімінації інших патогенних видів бактерій. Однак, спостерігалось зменшення кількості та відсотка виявлення пародонтопатогена *P. intermedia* й відсотку виявлення *A. actinomycetemcomitans* після лікувальних заходів порівняно з показниками до лікування, а також зменшення кількості *P. gingivalis*, *F. nucleatum* при зростанні відсотка виявлення. Наявна мікробна картина настановує на висновок щодо недостатності антимікробної й пробіотичної дії обраної схеми лікування (табл.5.28).

Таблиця 5.28

Характеристика мікробіоценозу пародонтальних кишень до та після лікування пацієнтів підгрупи Г1.2 основної групи

Мікроорганізми (пародонтопатогени)	Групи пацієнтів					
	Контрольна група, n=20		Підгрупа Г1.2, n=24			
			До лікування		Після лікування	
	% виявл.	Кіл-сть×10 ³ , М±m	% виявл.	Кіл-сть×10 ³ , М±m	% виявл.	Кіл-сть×10 ³ , М±m
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	0	0	20,8	95,29±44,32	45,8	55,72±22,15
<i>Tannerella forsythia</i>	20,0	0,26±0,16	66,7	4,55±1,45	100,0	751,62±185,30
<i>Treponema denticola</i>	35,0	2,66±2,17	83,3	64,31±22,56	100,0	132,17±40,97
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	40,0	8,96±4,96	70,8	257,43±109,85	70,8	252,58±94,96
<i>Prevotella intermedia</i>	30,0	11,89±7,23	100,0	1725,84±569,78	16,7	188,60±104,77
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	0	0	25,0	5,63±2,86	16,7	5,90±3,13
<i>Porphyromonas endodontalis</i>	65,0	9575000000,37± 4113568023,71	100,0	1587395753253,86 ±877319937475,53	100,0	476,05±212,45

ПЛР-аналіз досліджуваних зразків пацієнтів групи порівняння показав, що після застосування ЛПК разом з базовою терапією ХГП досягнуто повне знищення основних пародонтопатогенів (*A. actinomycetemcomitans*, *F. nucleatum*, *P. gingivalis* та *P. intermedia*), зменшення кількості та відсотка виявлення бактерій *P. endodontalis* та кількості *T. denticola* при зростанні відсотка виявлення (табл. 5.29).

За результатами ПЛР-аналізу наявності ДНК *H. pylori* у вмісті ясенних і пародонтальних карманів пацієнтів основної групи прослідковувалась редукція показників після лікування. Поширеність *H. pylori* РП до лікування складала 58,3%, після лікування становила 25,0% обстежених осіб підгрупи Г1.1. Серед пацієнтів підгрупи 1.2 до лікування поширеність *H. pylori* становила 66,7%, після лікування зменшилася до 37,5%, що незначно менше у порівнянні з підгрупою Г1.1, лікованою за допомогою ЛПК (рис.5.10).

Таблиця 5.29

Характеристика мікробіоценозу пародонтальних кишень до та після лікування пацієнтів групи порівняння

Мікроорганізми (пародонтопатогени)	Групи пацієнтів					
	Контрольна група, n=20		Група порівняння, n=22			
			До лікування		Після лікування	
	% виявл.	Кіл-сть×10 ³ , M±m	% виявл.	Кіл-сть×10 ³ , M±m	% виявл.	Кіл-сть×10 ³ , M±m
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	0	0	90,9	71,07±23,91	0	0
<i>Tannerella forsythia</i>	20,0	0,26±0,16	0	0	0	0
<i>Treponema denticola</i>	35,0	2,66±2,17	31,8	0,05±0,03	40,9	0,037±0,016
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	40,0	8,96±4,96	100,0	22,29±4,69	0	0
<i>Prevotella intermedia</i>	30,0	11,89±7,23	100,0	916,52±309,01	0	0
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	0	0	27,3	0,42±0,19	0	0
<i>Porphyromonas endodontalis</i>	65,0	9575000000,3 7± 4113568023,7 1	100,0	2094400000,3 2± 747359420,37	40,9	9700,27±6151, 35

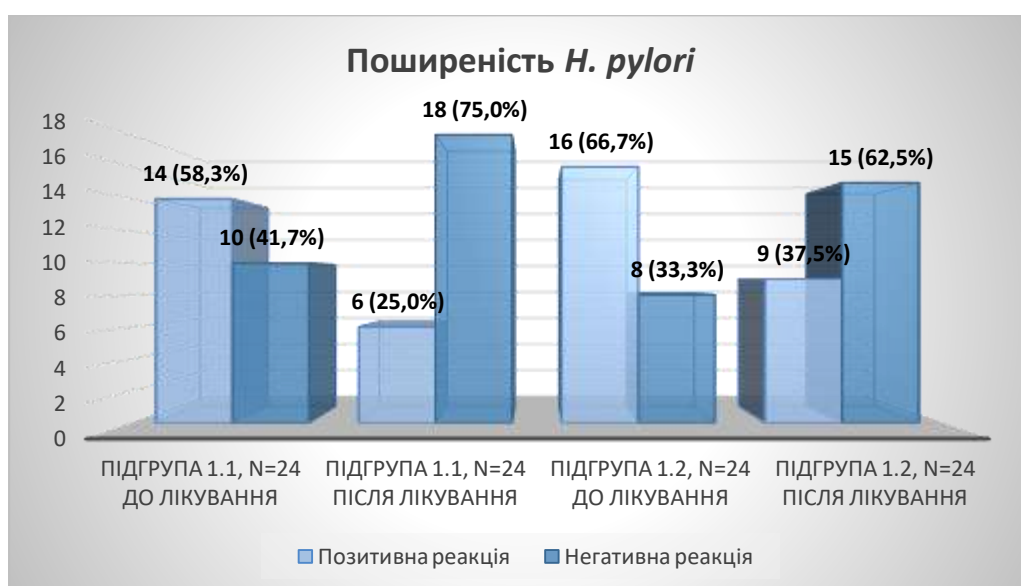


Рис. 5.10. Поширеність *H. pylori* за даними ПЛР-аналізу у пацієнтів основної групи до та після лікування.

Поширеність *H. pylori* РП у пацієнтів групи порівняння після застосування базової терапії та запропонованого ЛПК складала 22,7% обстежених осіб (проти 54,5% до лікування), що незначно нижче у порівнянні з показниками підгрупи Г1.1 (25,0%) (рис. 5.11).

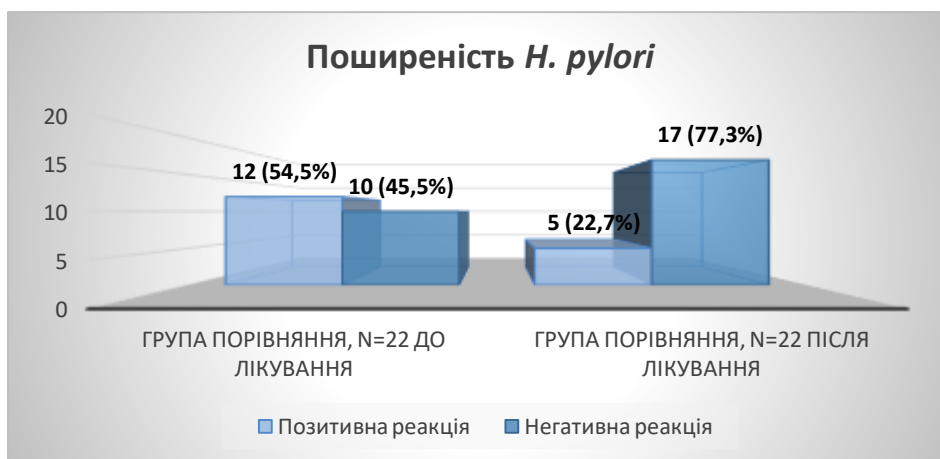


Рис.5.11. Поширеність *H. pylori* за даними ПЛР-аналізу у пацієнтів групи порівняння до та після лікування.

Отримані результати дозволили зробити висновок про ефективність застосування запропонованого ЛПК у тютюнозалежних пацієнтів та пацієнтів, які не палять, з ХГП початкового, I ступеня на тлі ХГГ, асоційованого з *H.pylori*. Розроблений нами ЛПК показав елімінуючі властивості по відношенню до основних пародонтопатогенних форм бактерій та інфекції *H.pylori* у РП завдяки своїм складовим компонентам (активним компонентам розробленого гелю, поєднаних з терапевтичними ефектами ультрафонофорезу та властивостям пробіотичного препарату комбінації штамів *L.reuteri*) [57]. Даний комплекс показав антимікробну, антисептичну, пробіотичну і імуностимулюючу властивості. В той же час, застосування запропонованого ЛПК у пацієнтів, які не палять, з ХГП початкового, I ступеня на тлі ХГГ, асоційованого з *H. pylori*, має більш значну інгібуючу активність проти пародонтопатогенних мікроорганізмів, інфекції *H.pylori* у РП та, як наслідок, викликає більш ранню стабілізацію стану тканин пародонта за умов відсутності уражуючого фактору – тютюнопаління.

Надалі наводимо клінічні приклади.

Клінічний приклад №1.

Пацієнтка Б., жінка, 38 років, історія хвороби № 2741, підгрупа Г1.1

Стоматологічний діагноз – генералізований пародонтит хронічного перебігу початкового ступеня тяжкості.

Супутня патологія – хронічний гастрит, асоційований із *H. pylori*, з підвищеною секреторною функцією (гіперсекреторний).

Тютюнопаління – стаж паління 6 років, кількість викурених сигарет-20/добу.

Скарги: на парестезії, свербіж у яснах, неприємний запах з рота, утворення немінералізованих і мінералізованих зубних відкладень.

Об'єктивно: ясенний край незначно гіперемований. Верхівки міжзубних сосочків згладжені. Наявність немінералізованих і мінералізованих над'- та під'ясенних зубних відкладень на оральних та вестибулярних поверхнях зубів.

Тест Фагерстрема: середній рівень ніотинової залежності.

Лікування: базова терапія ХГП початкового ступеня тяжкості та додатково застосування ЛПК: *гель «Апісан»* – наносити на ясна тонким шаром (0,05-0,2 г), впливати ультрафонофорезом експозицією 5 хв., один раз на добу, загальним курсом 10 процедур через день; *гель «Апісан»* – у вигляді аплікацій на ясна, тонким шаром (0,05-0,2 г), 2-3 рази на добу через рівні проміжки часу, після прийому їжі та гігієнічних заходів РП, експозицією 15 хвилин; *БіоГая ПроДентіс* по 1 пастильці 2 рази на добу (1-а пастилка після сніданку та гігієни РП, 2-а пастилка перед сном, після прийому їжі та гігієнічних заходів РП, до повного розсмоктування у РП, за 2 години до або через 2 години після прийому антибіотиків та через 30 хвилин після аплікації гелю «Апісан», впродовж 2 тижнів); *Детралекс* по 1 таблетці 1000 мг на добу, під час сніданку, впродовж 6 місяців.

Динаміка індексних показників стану гігієни РП та тканин пародонта пацієнтки Б. (рис.5.12):

Індекс \ Дата	До лікування	Через 7 діб	Через 14 діб	Через 21 добу	Через 6 місяців	Через 12 місяців	Через 18 місяців
ОHI-S, бали	2,50	2,00	1,67	1,17	1,50	1,83	2,16
PI, бали	1,58	1,32	1,16	0,84	1,00	1,29	1,42
PMA, %	30,11	27,96	23,66	19,35	22,58	24,73	25,81
SBI, бали	1,17	1,00	0,83	0,67	0,83	1,17	1,17



а



б

Рис.5.12. Стан гігієни РП та тканин пародонта пацієнтки Б., 38 років, підгрупа Г1.1, ХГП початкового ступеню, до лікування (а) і через 21 добу від початку лікування (б).

Динаміка показників фізико-хімічних властивостей ротової рідини пацієнтки Б.:

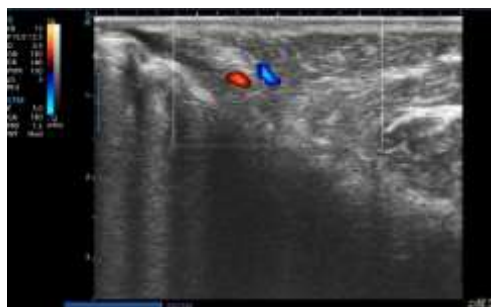
Показники	До лікування	Через 7 днів	Через 14 днів	Через 21 день	Через 6 місяців	Через 12 місяців	Через 18 місяців
рН ротової рідини	6,6	6,8	6,8	7,0	6,8	6,8	6,8
Швидкість слиновиділення, мл/хв	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7	0,6	0,6

Динаміка біохімічних показників ротової рідини пацієнтки Б.:

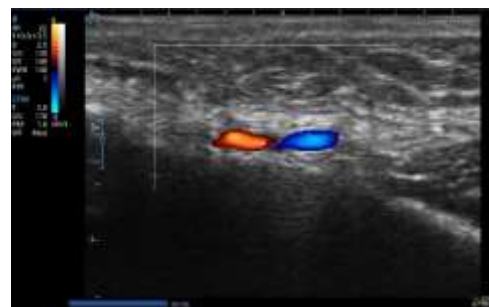
Показники	Період						
	До лікування	Через 7 днів	Через 14 днів	Через 21 день	Через 6 місяців	Через 12 місяців	Через 18 місяців
Каталаза, мккат/л	0,088	0,110	0,160	0,174	0,131	0,137	0,143
Уреаза, мккат/л	0,166	0,074	0,057	0,055	0,079	0,084	0,089
МДА, мкмоль/л	0,230	0,174	0,138	0,124	0,153	0,157	0,164
АП-індекс	0,38	0,63	1,16	1,40	0,86	0,87	0,87
Лізоцим, Од/л	0,068	0,143	0,154	0,152	0,130	0,135	0,124
СОД, од./л	0,762	0,659	0,397	0,382	0,540	0,481	0,516
Еластаза, мккат/л	0,740	0,334	0,297	0,282	0,305	0,315	0,331
ДК, мкмоль/л	12,59	9,05	8,20	7,66	8,08	7,92	7,75
Ступінь дисбіозу	6,10	1,29	0,93	0,90	1,52	1,56	1,79

Динаміка результатів УЗДГ кровотоку пародонта пацієнтки Б. (рис.5.14):

Період / Показник	До лікування	Після лікування	Через 6 місяців	Через 18 місяців
Ri	0,59	0,75	0,80	0,96
Pi	3,89	2,93	2,17	1,75



а



б

Рис.5.14. УЗДГ кровотоку тканин пародонта пацієнтки Б., 38 років, підгрупа Г1.1, до лікування (а) і через 6 місяців (б).

Динаміка результатів швидкого уреазного тесту з матеріалом з РП пацієнтки Б. (рис.5.13):



а



б



в



г

Рис.5.13. Результати ШУТ пацієнтки Б., 38 років, підгрупа Г1.1, слабо виражена позитивна реакція, до лікування (а), негативна реакція, після лікування (після завершення процедур ультрафонофорезу з розробленим гелем) (б), помірна позитивна реакція, через 6 місяців (в), слабо виражена позитивна реакція, через 12 місяців (г).

Динаміка змін мікробіоценозу пародонтальних кишень пацієнтки Б.:

Патогени Період	<i>A. actinomycetem comitans</i>	<i>T. forsythia</i>	<i>T. denticola</i>	<i>P. intermedia</i>	<i>F. nucleatum</i>	<i>P. gingivalis</i>	<i>P. endodontalis</i>	<i>H. pylori</i>
До лікування	н/в	5980,00	4130,00	603000,00	2540000,00	н/в	286000,00	-
Після лікування	н/в	2750,00	2240000,00	н/в	н/в	4,55	н/в	-

Клінічний приклад №2.

Пацієнтка І., жінка, 37 років, історія хвороби № 1478, підгрупа Г1.2

Стоматологічний діагноз – генералізований пародонтит хронічного перебігу початкового ступеня тяжкості.

Супутня патологія – хронічний гастрит, асоційований із *H. pylori*, з підвищеною секреторною функцією (гіперсекреторний).

Тютюнопаління – стаж паління 6 років, кількість викурених сигарет-20/добу.

Скарги: на парестезії, свербіж у яснах, неприємний запах з рота, утворення немінералізованих і мінералізованих зубних відкладень.

Об'єктивно: ясенні сосочки, ясенний край незначно гіперемійовані. Верхівки міжзубних сосочків згладжені. Наявність немінералізованих і мінералізованих над' та під'ясенних зубних відкладень на оральних та вестибулярних поверхнях зубів.

Тест Фагерстрема: середній рівень ніотинової залежності.

Лікування: базова терапія ХГП початкового ступеню тяжкості та додатково застосування: гель КМЦ (плацебо) наносити на ясна тонким шаром (0,05-0,2 г), впливати ультрафонофорезом експозицією 5 хв., один раз на добу, загальним курсом 10 процедур через день.

Динаміка індексних показників стану гігієни РП та тканин пародонта пацієнтки І. (рис.5.15):

Дата Індекс	До лікування	Через 7 діб	Через 14 діб	Через 21 добу	Через 6 місяців	Через 12 місяців	Через 18 місяців
ОHI-S, бали	3,34	2,67	2,50	2,33	2,84	3,17	3,50
PI, бали	1,74	1,45	1,29	1,13	1,23	1,48	1,65
PMA, %	36,56	30,11	25,81	22,58	24,73	26,88	34,41
SBI, бали	1,83	1,67	1,50	1,17	1,50	1,67	1,83



а



б

Рис.5.15. Стан гігієни РП та тканин пародонта пацієнтки І., 37 років, підгрупа Г1.2, ХГП початкового ступеню, до лікування (а) і через 21 добу від початку лікування (б).

Динаміка результатів швидкого уреазного тесту з матеріалом з РП пацієнтки І. (рис.5.16):



а

б

в

г

Рис.5.16. Результати ШУТ пацієнтки І., 37 років, підгрупа Г1.2, слабо виражена позитивна реакція, до лікування (а); помірна позитивна реакція, після лікування (після завершення процедур ультрафонофорезу з розробленим гелем) (б); помірна позитивна реакція, через 6 місяців (в); помірна позитивна реакція, через 12 місяців (г).

Динаміка показників фізико-хімічних властивостей ротової рідини пацієнтки І.:

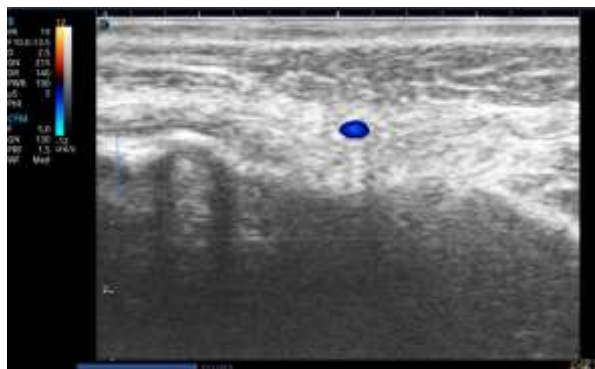
Показники	До лікування	Через 7 днів	Через 14 днів	Через 21 день	Через 6 місяців	Через 12 місяців	Через 18 місяців
рН ротової рідини	6,8	6,8	7,0	7,0	6,8	6,8	7,0
Швидкість слиновиділення, мл/хв	0,6	0,6	0,6	0,7	0,6	0,6	0,6

Динаміка біохімічних показників ротової рідини пацієнтки І.:

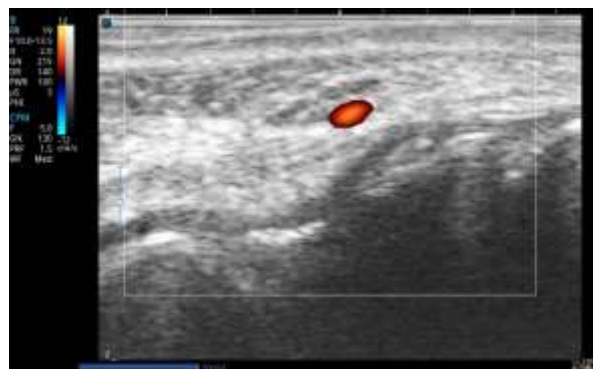
Показники	Період						
	До лікування	Через 7 днів	Через 14 днів	Через 21 день	Через 6 місяців	Через 12 місяців	Через 18 місяців
Каталаза, мккат/л	0,098	0,114	0,128	0,166	0,136	0,141	0,145
Уреаза, мккат/л	0,162	0,103	0,107	0,071	0,086	0,114	0,116
МДА, мкмоль/л	0,248	0,183	0,169	0,164	0,201	0,194	0,186
АП-індекс	0,40	0,62	0,76	1,01	0,68	0,73	0,78
Лізоцим, Од/л	0,066	0,111	0,133	0,152	0,111	0,127	0,123
СОД, од./л	0,754	0,749	0,611	0,448	0,392	0,374	0,391
Еластаза, мккат/л	0,689	0,316	0,282	0,390	0,504	0,476	0,498
ДК, мкмоль/л	12,37	11,77	9,73	9,03	9,50	9,24	9,38
Ступінь дисбіозу	6,14	2,32	2,01	1,17	1,94	2,24	2,36

Динаміка результатів УЗДГ кровотоку пародонта пацієнтки І. (рис.5.17):

Період \ Показник	До лікування	Після лікування	Через 6 місяців	Через 18 місяців
Ri	0,43	0,64	0,66	0,73
Pi	7,54	7,08	6,27	3,18



а



б

Рис.5.17. УЗДГ кровотоку тканин пародонта пацієнтки І., 37 років, підгрупа Г1.2, до лікування (а) і через 6 місяців (б).

Динаміка змін мікробіоценозу пародонтальних кишень пацієнтки І.:

Період \ Патогени	<i>A. actinomycetem comitans</i>	<i>T. forsythia</i>	<i>T. denticola</i>	<i>P. intermedia</i>	<i>F. nucleatum</i>	<i>P. gingivalis</i>	<i>P. endodontalis</i>	<i>H. pylori</i>
До лікування	н/в	260,00	н/в	220,00	23000,00	н/в	349000000000,00	-
Після лікування	н/в	2300000,00	50000,00	н/в	12400,00	н/в	12800,00	+

Висновок до розділу 5.

Отримані результати клініко-лабораторних і функціональних досліджень у найближчі й віддалені строки спостереження дозволяють зробити висновок про ефективність запропонованого ЛПК, який складається із застосування, окрім базової терапії ХГП початкового, І ступеня, процедур ультрафонофорезу з розробленим гелем, самостійних аплікацій розробленого гелю, пробіотичного препарату комбінації штамів *L.reuteri* та ангіопротекторного препарату мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції у тютюнозалежних пацієнтів із ХГП початкового, І ступеня на тлі ХГ, асоційованого з *H. pylori*, з підвищеною секреторною функцією. У той же час, застосування запропонованого ЛПК та профілактичного курсу

прийому препаратів виявилось більш ефективним у пацієнтів, які не палять, з ХГП і ХГГ, асоційованим з *H. pylori*, ніж у тютюнозалежних пацієнтів з ідентичними коморбідними станами. Це пояснюється відсутністю негативного впливу одного із значущих факторів ризику розвитку запальних та дистрофічно-запальних захворювань тканин пародонта – тютюнопаління, від наявності якого залежить прогноз та результат застосованих лікувальних заходів. Застосування базової терапії ХГП та процедур ультрафонофорезу з плацебо у тютюнозалежних пацієнтів з ХГП початкового, I ступеня на тлі ХГГ, асоційованого з *H. pylori*, виявилось недостатньо ефективним за усіма досліджуваними показниками як у найближчі, так і у віддалені строки спостереження.

Таким чином, на підставі результатів дослідження можна констатувати виразну пародонтопротекторну ефективність запропонованого ЛПК, що дозволяє рекомендувати даний комплекс до впровадження в стоматологічну практику для профілактики і лікування ХГП початкового, I ступеня на тлі кислотозалежного захворювання шлунку – ХГГ, асоційованого з *H. pylori*, обтяжених хронічним тютюнопалінням.

За темою розділу надруковано наступні праці:

1. Кравченко ЛС, Романова ЮГ, Золотухіна ОЛ. винахідники; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб лікування запальних захворювань тканин пародонту та слизової оболонки порожнини рота з елементами гіперкератозу в курців тютюну. Патент України №121919. 2017 Грудень 26.

2. Кравченко ЛС, Золотухіна ОЛ, Романова ЮГ. винахідники; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб місцевого лікування запальних захворювань слизової оболонки порожнини рота і тканин пародонта. Патент України №130112. 2018 Листопад 26.

3. Кравченко ЛС, Романова ЮГ, Золотухіна ОЛ, Герасимова ІВ, Івченко НА. Спосіб місцевого лікування запальних захворювань слизової оболонки

порожнини рота і тканин пародонту: інформ. лист № 190. Київ: Фотоофсетна лаб. Укрмедпатентінформ МОЗ України; 2018. 3 с.

4. Золотухіна ОЛ, Романова ЮГ. Динаміка біохімічних маркерів ротової рідини тютюнозалежних пацієнтів із запальними захворюваннями тканин пародонта на тлі хронічного гіперацидного гастриту впродовж лікування із застосуванням лікувально-профілактичного комплексу. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020;5(3(25)):319-327.

5. Золотухіна ОЛ. Оцінка показників швидкості слиновиділення та стану кислотно-лужного балансу ротової рідини в динаміці лікування тютюнозалежних пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом на тлі хронічного гіперацидного гастриту. Вісник стоматології. 2020;35(1(110)):18-22.

6. Золотухіна ОЛ, Романова ЮГ. Ефективність комплексного лікування хронічного генералізованого пародонтиту у тютюнозалежних пацієнтів з хронічним гіперацидним гастритом у віддалені строки спостережень. Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. Сучасні тенденції у медичних та фармацевтичних науках. Тези доповідей; 2020 Грудень 4-5; Київ. Київ: ГО «Київський медичний науковий центр»; 2020, с. 45-49.

7. Золотухіна ОЛ, Романова ЮГ, Шнайдер СА. Характеристика змін мікрофлори пародонтальних кишень після комплексного лікування тютюнозалежних пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом на тлі хронічного гіперацидного гастриту. Вісник стоматології. 2020;37(3(112)):30-35.

8. Золотухіна ОЛ, Романова ЮГ, Скиба ВЯ, Гнатенко ВМ. Оцінка стану гемодинаміки в системі мікроциркуляції тканин пародонта у тютюнозалежних пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом на тлі хронічного гіперацидного гастриту. Вісник проблем біології і медицини. 2020;4(158):338-342.

9. Золотухіна ОЛ, Романова ЮГ, Маслов ОВ. Визначення поширеності оральної інфекції *Helicobacter pylori* у тютюнозалежних пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом на тлі хронічного гіперацидного гастриту впродовж лікування. Проблеми безперервної медичної освіти та науки. 2020;4(40):50-54.

10. Zolotukhina OL, Romanova IuG, Pyndus TO, Romanov GO, Tkachenko IM. Evaluation the effectiveness of treatment-and-prophylactic complex in tobacco-addicted patients with chronic generalized periodontitis on the background of chronic hyperacid gastritis. Wiadomości Lekarskie. 2020;LXXIII(12, part1):2607-2611.

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Патологія тканин пародонта виступає однією з найбільш актуальних і поширених проблем у сучасній стоматології. ХГП – найбільш поширений серед захворювань тканин пародонта патологічний процес, який має поліетіологічну природу [26, 81, 144, 165]. Незважаючи на сучасні досягнення у пародонтології, залишаються актуальними питання коморбідності захворювань тканин пародонта у пацієнтів з хронічною соматичною патологією, насамперед, хронічною патологією ШКТ [5, 6, 44, 104, 126, 129]. На сучасному рівні для попередження виникнення й розвитку захворювання необхідно враховувати етіопатогенетичні ланки останнього, а також фактори ризику. Тютюнопаління як одна із найпоширеніших шкідливих звичок виступає фактором ризику розвитку захворювань тканин пародонта. Більш того, тютюнопаління негативно впливає також і на супутню патологію, що в сукупності накладає відбиток на перебіг, тривалість, частоту та прогнозування захворювань пародонта [19, 31, 122, 130, 147, 173, 178, 181, 191, 195]. Попередні дослідження розглядають окремо вплив тютюнопаління або кислотозалежних захворювань шлунку на стан пародонта. Тому метою нашого дослідження стало вивчення впливу на пародонтальний комплекс двох уражаючих факторів – тютюнопаління і ХГГ, асоційованого з *H.pylori*, та розробка ефективного ЛПК для профілактики та лікування ХГП у даної категорії хворих.

У ході експериментального дослідження було розроблено рецептуру гелю для догляду за РП на основі БАР, апіпродуктів та адаптогенів рослинного походження, вміст яких визначено експериментально. За результатами проведених токсикологічних досліджень (вивчення гострої та підгострої токсичності, сенсibiliзуючої, локальної подразнюючої дії) не було виявлено будь-яких відхилень від норми. Експериментальні дослідження визначили нешкідливість розробленого гелю.

У ході експериментальних досліджень були виявлені найбільш виразні порушення метаболізму в тканинах пародонта щурів, у яких відтворювали пародонтит у поєднанні з патологією шлунку на тлі інтоксикації тютюновим димом, тобто при потенціюванні ефектів двох уражаючих факторів. Отже, у даної групи щурів були встановлені наступні порушення в тканинах пародонта: підвищення мікробного обсіменіння, розвиток дисбіозу в РП (за активністю уреаз та СД) на тлі зниження неспецифічного антимікробного захисту РП (за активністю лізоциму), інтенсифікація процесів ПОЛ (за вмістом МДА) на тлі пригнічення АОЗ (за активністю каталази), розвиток запально-деструктивних процесів (за активністю еластази). У сироватці крові цих тварин також спостерігалось підвищення активності еластази, уреаз, вмісту МДА на тлі зниження активності каталази та найзначніші зміни рівня прозапального ІЛ-6 й протизапального ІЛ-10, що свідчило про посилення запальних процесів в організмі.

Застосування розробленого гелю у щурів з відтвореним пародонтитом на тлі гіперацидного гастриту при дії тютюнового диму надає локальний захисний ефект. Під впливом розробленого гелю відбувається стимуляція захисних сил в тканинах РП, що підтверджувалося зростанням активності лізоциму, каталази, АПІ, за якою дещо поступався гель порівняння. Місцевий вплив розробленого гелю, значно зменшивши процеси запалення в тканинах пародонта, впливаючи на нормалізацію процесів ПОЛ, активізацію захисних систем РП, знайшов відображення у корекції показників запалення, неспецифічного захисту, цитокінової регуляції в сироватці крові тварин.

Отримані результати експериментальних досліджень, які свідчили про виразну пародонтопротекторну ефективність, дозволили рекомендувати розроблений гель для застосування в практичній стоматології у тютюнозалежних пацієнтів з патологією пародонта при супутніх кислотозалежних захворюваннях шлунку.

У ході клінічних досліджень на першому етапі ми вивчали особливості стоматологічного статусу та поглиблене клініко-лабораторне обстеження пацієнтів з

ХГП початкового, I ступеня на тлі ХГГ, асоційованого з *H. pylori*, з урахуванням впливу шкідливої звички – тютюнопаління впродовж 5-7 років. У результаті проведеного дослідження були виявлені більш значні порушення у тканинах пародонта тютюнозалежних пацієнтів з ХГГ, асоційованим з *H. pylori*. У даних пацієнтів прослідковується погіршення стану гігієни РП (за показниками індексу ОНІ-S, який був у 1,3 раза вище за показник групи порівняння). Ці дані збігаються з даними наукової літератури щодо високих показників гігієнічних індексів у курців тютюну [19, 23, 28, 62, 122, 147, 191]. Стосовно стану тканин пародонта показники індексів РІ та РМА пацієнтів-курців були дещо вище (на 6,7% та у 1,1 раза відповідно), лише ступінь кровоточивості при зондуванні був нижчим у курців тютюну на 15,3% стосовно показників пацієнтів групи порівняння, що може свідчити про вазоконстрикторну дію нікотину. У порівнянні обох груп за структурою захворюваності тканин пародонта більш тяжкий дистрофічно-запальний процес (ХГП I ступеня) спостерігався частіше у пацієнтів основної групи, що може пояснюватися наявністю у даних пацієнтів коморбідності патології тканин пародонта і ШКТ на тлі фактору ризику – тютюнопаління. Тест Фагерстрема показав, що серед тютюнозалежних пацієнтів 43,8% – з низьким, 33,3% – з середнім та 22,9% – з високим рівнем ніотинової залежності, що сприяє мотивації пацієнтів до відмови від тютюнопаління. За даними УЗДГ у групі пацієнтів-курців індекс пульсації Гослінга Рі збільшився в 3,6 раза у порівнянні із контрольною групою та у 1,9 раза стосовно групи порівняння, а індекс периферичного опору Пурселя Рі істотного знизився – у 2,7 раза, у порівнянні із контрольною групою – у 1,7 раза. Різке збільшення індексу Рі пов'язане із залученням механізмів регуляції і компенсації тканинного кровотоку в умовах прогресування запального процесу в тканинах пародонта. Зниження показників індексу Рі у пацієнтів основної групи відображає низький тонус стінок судин. Зміни у мікроциркуляторному руслі пародонта характеризуються прогресуванням запального процесу, що підтверджують дані інших науковців [23, 28, 31, 66].

Дослідження фізико-хімічних властивостей ротової рідини дозволило встановити зниження показників швидкості слиновиділення та рН ротової рідини у курців основної групи у 1,5 раза і 1,1 раза відповідно у порівнянні з контрольною групою. Показники рН ротової рідини у пацієнтів основної групи та групи порівняння достовірно не відрізнялися, лише показники швидкості слиновиділення у пацієнтів основної групи були нижче у 1,7 раза стосовно групи порівняння. За даними попередніх досліджень у курців тютюну спостерігається поступове зниження швидкості секреції слини малими слинними залозами [94]. Дослідження біохімічних маркерів ротової рідини в основній групі показало вірогідно гірші показники стосовно групи порівняння: активність каталази, лізоциму та значення АПІ були значно нижче (на 32,6%, 42,6% і 50,9% відповідно), і навпаки вміст МДА, ДК, СОД (на 38%, 46,2% і 36,7% відповідно), активність уреаз (на 47,5%), еластази (на 72,8%) – значно вище. СД у пацієнтів основної групи вірогідно зростає у 2,6 раза відповідно до групи порівняння та у 7,2 раза у порівнянні з контрольною групою. Отримані результати свідчать про більш виражені порушення гомеостазу РП у пацієнтів з потенціюванням впливу двох уражаючих факторів. Аналіз показників ПЛР вмісту ясенних і пародонтальних кишень показав, що у пацієнтів основної групи був виявлений найвищий рівень основних пародонтопатогенів за кількісним вмістом й відсотком виявлення та найбільша поширеність персистенції *H. pylori* в РП (62,5%), що узгоджуються з даними ШУТ з матеріалом з РП (70,8%). Отримані результати підтверджують дані літературних джерел щодо присутності інфекції *H. pylori* у РП та сприймання її як вторинного резервуару бактерії [11, 75, 84, 112, 113, 166, 175, 176, 194, 215, 216].

Проведені дослідження і отримані результати дають поштовх до розробки і впровадження сучасного та ефективного ЛПК для комплексної терапії ХГП у даної категорії хворих з наявною супутньою патологією ШКТ і шкідливою звичкою – тютюнопаління.

На *другому етапі* клінічних досліджень ми проводили визначення ефективності застосування запропонованого нами ЛПК, що складався із

застосування розробленого гелю у поєднанні з ультрафонофорезом та у вигляді аплікацій на ясна; пробіотичного препарату комбінації штамів *L.reuteri*; ангіопротекторного препарату мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції.

У пацієнтів підгрупи Г1.1, яким була застосована базова терапія ХГП та запропонований ЛПК, прослідковувалась позитивна динаміка показників стану гігієни РП та тканин пародонта як у найближчі, так і у віддалені строки за показниками індексів ОНІ-S, РІ, РМА та індексу кровоточивості. За результатами УЗДГ у пацієнтів підгрупи Г1.1 основної групи індекс пульсації Гослінга Рі безпосередньо після лікування знизився на 20,2% та значення індексу периферичного опору Пурсело Рі збільшилось на 42,2% у порівнянні із показниками до лікування. Та вже через 6 та 18 місяців індекс Рі досяг показників норми, а індекс Рі лише через 18 місяців. Показники швидкості слиновиділення та рН ротової рідини пацієнтів підгрупи Г1.1 поступово нормалізувалися і вже на 7 добу зросли стосовно показників до лікування, проте на 21 добу вони майже досягли рівня контрольної групи. У віддаленому дослідженні вони також дали кращі результати стосовно підгрупи Г1.2, яким застосовували базову терапію і процедури ультрафонофорезу з плацебо. Дослідження біохімічних маркерів показало, що застосування ЛПК у хворих підгрупи Г1.1 сприяло нормалізації процесів ПОЛ (рівень МДА та ДК знижувався) та АОЗ (активність каталази підвищувалась за показник до лікування, на 21 добу досягла рівня показника у контрольній групі). Активність уреазі в даній групі пацієнтів також досягла рівня показника у контрольній групі на 21 добу спостережень. Активність лізоциму вже з 14 доби була вища за показник, встановлений у контрольній групі. Ці дані вказують на нормалізацію місцевої неспецифічної резистентності та рівня мікробного обсіменіння, що корелює з показниками СД, який на 21 добу майже дорівнював показнику групи контролю. Крім того, результати біохімічних досліджень ротової рідини у віддаленому періоді спостереження даних пацієнтів показали позитивну динаміку порівняно з показниками до лікування. Застосування ЛПК у пацієнтів підгрупи Г1.1 виявилось більш ефективним у короткі і віддалені терміни

спостереження за результатами ШУТ та ПЛР у порівнянні з підгрупою Г1.2. Поширеність *H. pylori* після лікування у найближчі та віддалені строки показала тенденцію до зниження. Після закінчення лікувальних заходів *Hp*-позитивна реакція виявлявся у 45,8% обстежених, через 6 місяців вона була виявлена у 41,7% осіб та через 12 місяців – лише у 33,3% обстежених пацієнтів. Результати ПЛР-аналізу щодо наявності інфекції *H. pylori* в РП після проведення лікувальних заходів показали, що пацієнтів підгрупи Г1.1 поширеність *H.pylori* в РП складала 25,0%. Після проведеного лікування у пацієнтів-курців підгрупи Г1.1 зменшується кількість та відсоток виявлення бактерій *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *P. endodontalis*. Також після лікування не було виявлено бактерій *P. intermedia*, *F.nucleatum*. Проте відмічається зростання кількості та відсотка виявлення патогена *T. denticola*.

Отримані результати підтверджують дані літературних джерел про негативний вплив фактору ризику шкідливої звички на перебіг лікувально-профілактичних заходів у хворих на дистрофічно-запальні захворювання пародонта [62, 122, 130, 173, 195, 228].

У той же час, застосування лише базової терапії ХГП, поєднаної з фізіотерапією у тютюнозалежних пацієнтів підгрупи Г1.2 з ХГП початкового, І ступеня на тлі ХГГ, асоційованого з *H. pylori*, виявилось недостатньо ефективним за усіма досліджуваними показниками як у найближчі, так і у віддалені строки спостереження у порівнянні з результатами досліджень пацієнтів підгрупи Г1.1, що спонукає на використання додаткових комплексних препаратів у даної категорії хворих. Крім того, застосування ЛПК у пацієнтів, які не палять, з ХГП початкового, І ступеня на тлі ХГГ, асоційованого з *H. pylori*, проявило більш виразний позитивний лікувально-профілактичний ефект у найближчі і у віддалені строки спостереження у порівнянні з тютюнозалежними пацієнтами з ідентичною коморбідністю, що може пояснюватися відсутністю шкідливого впливу тютюнопаління на перебіг і результативність застосованих лікувальних заходів.

Зміст вищевикладеного зводиться до наступного: завдяки застосуванню запропонованого ЛПК нам вдалося досягнути значного покращення стану тканин

пародонта у тютюнозалежних пацієнтів із ХГП початкового, I ступеня на тлі ХГГ, асоційованого з *H. pylori*, та більш вираженого позитивного ефекту в пацієнтів, які не мали в анамнезі шкідливої звички. Запропонований ЛПК показав здатність викликати стабілізацію стану тканин пародонта, навіть в умовах негативного впливу фактору ризику – тютюнопаління.

Застосування розробленого гелю у комплексі лікувально-профілактичних заходів у тютюнозалежних пацієнтів та пацієнтів, які не палять, із ХГП на тлі ХГГ, асоційованого з *H. pylori*, у поєднанні з фізіотерапією – ультрафонофорезом, завдяки своїм складовим компонентам (апіпродукти, рослинні олії, вітаміни та ін.) забезпечило виразну пародонтопротекторну ефективність; протизапальний ефект, усуваючи явища запалення в тканинах пародонта; антиоксидантний ефект, нормалізуючи процеси ПОЛ та стимулюючи властивості АОЗ; антимікробний, антидисбіотичний вплив за рахунок зниження СД, кількості, відсотка виявлення пародонтопатогенів та інфекції *H. pylori* в РП; ангіопротекторний ефект, відновлюючи мікрогемоциркуляцію тканин пародонта; імуностимулюючий вплив, відновлюючи стан місцевої неспецифічної резистентності; відновлення кислотно-лужного балансу і стимуляцію слиновиділення; а також знеболювальний і регенеруючий ефекти. Використання фізіотерапевтичного впливу ультрафонофорезу, безсумнівно, дало виражену пародонтопротекторну дію за рахунок більш глибокого проникнення компонентів розробленого гелю у тканини пародонта, підсилення обміну речовин, покращення мікроциркуляції та зниження запальних процесів у пародонтальних тканинах.

Включення у ЛПК пробіотичного препарату місцевого застосування дозволило нормалізувати мікробіocenоз РП за рахунок пробіотичного ефекту представників нормальної мікрофлори життєздатних бактерій *L.reuteri* Prodentis, які містяться у препараті. Застосування даного препарату допомогло досягти зниження СД, кількості уреазопродуцентів РП, у тому числі бактерії *H. pylori*, а також зменшення кількості та відсотка виявлення пародонтопатогенних мікроорганізмів.

Ангіопротекторний препарат мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції, який застосовували у комплексній терапії та продовжували застосовувати впродовж 6 місяців від початку лікування проявив виражений венотонічний, ангіопротекторний ефекти та мікроциркуляторну активність, відновлюючи трофіку тканин пародонта, підвищуючи резистентність, еластичні властивості судинної стінки та венозний тонус, покращуючи метаболічні, процеси ВРО та вирівнюючи гемодинаміку в системі мікроциркуляції пародонтальних тканин за рахунок активних компонентів препарату – біофлавоноїдів діосміну, гесперидину, діосметину, лінаріну та ізоройфоліну.

Отже, отримані результати свідчать про ефективність застосування запропонованого нами ЛПК у тютюнозалежних пацієнтів та пацієнтів, які не палять, із ХГП початкового, I ступеня на тлі кислотозалежного захворювання шлунку – ХГГ, асоційованого з *H. pylori*, що дає можливість рекомендувати його до застосування в клінічній практиці у даної категорії хворих.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення та науково-практичне рішення актуального завдання сучасної стоматології – підвищення ефективності лікування та профілактики хронічного генералізованого пародонтиту в тютюнозалежних пацієнтів на тлі хронічного гіперацидного гастриту, асоційованого з *H. pylori*, шляхом клініко-експериментального обґрунтування і розробки лікувально-профілактичного комплексу.

1. У тютюнозалежних пацієнтів з ХГГ, асоційованим з *H. pylori*, у порівнянні з пацієнтами з ідентичною коморбідною патологією, але без шкідливих звичок, спостерігається більш значне погіршення показників гігієнічного стану РП (показник ОНІ-S вище у 1,3 раза), стану тканин пародонта (показники індексів РІ та РМА вище на 6,7% та у 1,1 раза) та більш низький ступінь кровоточивості ясенних і пародонтальних кишень при зондуванні в курців тютюну (на 15,3%) у порівнянні з хворими, які не палять. У пацієнтів-курців встановлено зниження швидкості слиновиділення у 1,5 раза, рівня рН ротової рідини у 1,1 раза, індексу периферичного опору R_i у 1,7 раза та збільшення індексу пульсації P_i у 3,6 раза стосовно контрольної групи, що характеризує порушення в системі мікроциркуляції пародонта, функціональній активності слинних залоз. За результатами біохімічних досліджень у пацієнтів основної групи було виявлено більш активне, у порівнянні з пацієнтами без шкідливої звички, посилення процесів ПОЛ (вміст МДА підвищений на 38 %, ДК – на 46,2 %), активності еластази (на 72,8 %), активності мікробної уреази (на 47,5 %), і, навпаки, зниження активності системи АОЗ (активність каталази знижена на 32,6 %, активність СОД збільшена на 36,7 %), індексу АПІ (на 50,9 %), активності лізоциму (на 42,6 %). Встановлено вірогідне зростання СД у тютюнозалежних пацієнтів з ХГГ, асоційованим з *H. pylori*, у 2,6 раза в зіставленні з групою порівняння. Також у даних пацієнтів був визначений найвищий рівень основних пародонтопатогенів за кількісними характеристиками та відсотком

виявлення, найбільша поширеність *H. pylori* в РП за даними ШУТ (70,8 %) та ПЛР-аналізу (62,5 %).

2. У ході експериментального дослідження розроблена рецептура гелю для догляду за РП та визначені основні властивості його компонентів – протимікробні, антиоксидантні, протизапальні, імуностимулювальні, ангіопротекторні і регенеруючі. Вивчення токсико-гігієнічних показників розробленого гелю виявило відсутність подразнювальної та сенсibiliзуючої дій щодо організму тварин.

3. В процесі експериментального відтворення пародонтиту на тлі гіперацидного гастриту при інтоксикації тютюновим димом відбувається потенціювання впливу двох уражаючих факторів, які викликають значні зсуви структурних і метаболічних показників запальних реакцій у тканинах ясен і сироватці крові. Розроблений гель, в умовах експерименту у щурів, показав локальний захисний вплив на тканини пародонта, який відображається у підвищенні активності лізоциму у 1,7 раза, каталази на 39 %, при зростанні АПІ у 2,8 раза, зменшенні активності уреазу у 1,4 раза, СД у 2,5 раза, рівня МДА у 2 раза, активності еластази у 1,24 раза, що дає підставу рекомендувати розроблений засіб до застосування в клінічній практиці.

4. Для профілактики і лікування ХГП у тютюнозалежних пацієнтів на тлі ХГГ, асоційованого з *H. pylori*, запропонований ЛПК, який складається із застосування розробленого гелю як у поєднанні з фізіотерапією – ультрафонофорезом, так і у вигляді аплікацій на ясна; пробіотичного препарату комбінації штамів *L.reuteri* та ангіопротекторного препарату мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції. Профілактичний курс являв собою прийом комплексу препаратів в режимі лікування 3 рази на рік (ангіопротекторний препарат згідно з інструкцією до застосування).

5. Доведено, що застосування запропонованого ЛПК у тютюнозалежних пацієнтів із ХГП початкового, I ступеня на тлі ХГГ, асоційованого з *H. pylori*, виявилось ефективним у найкоротші та віддалені терміни спостереження за результатами клінічного обстеження (за позитивною динамікою показників індексу

гігієни ОНІ-S, індексів РМА, РІ, індексу кровоточивості), функціонального дослідження (індекс Гослінга Рі після лікування знизився 20,2%, індекс Пурсело Рі зріс на 42,2% у порівнянні із показниками до лікування та через 18 місяців досягли показників норми; показники швидкості слиновиділення та рН ротової рідини майже досягли рівня контрольної групи вже на 21 добу), біохімічного дослідження (нормалізація балансу ПОЛ-АОЗ, місцевої неспецифічної резистентності, сповільнення запально-деструктивних процесів, зниження мікробного обсіменіння РП), молекулярно-біологічного дослідження (зниження кількості і відсотка виявлення бактерій *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *P. endodontalis*; повна елімінація бактерій *P. intermedia*, *F. nucleatum*) та зниженими показниками поширеності *H. pylori* в РП (за даними ПЛР-аналізу складала 25,0% після лікування проти 62,5% до лікування, за даними ШУТ – 45,8% після лікування, 41,7% – через 6 місяців, 33,3% – через 12 місяців проти 70,8% до лікування). Отримані результати надають підстави рекомендувати даний ЛПК для впровадження в сучасну стоматологічну практику для застосування в даній категорії хворих. Крім того, застосування ЛПК у пацієнтів з ідентичною коморбідністю, які не палять, проявило більш виразний позитивний лікувально-профілактичний ефект, що пояснюється відсутністю шкідливого впливу тютюнопаління на результативність застосованих лікувальних заходів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Пацієнтам із патологією ШКТ, асоційованою з *H. pylori*, після консультації лікаря-гастроентеролога та встановлення діагнозу рекомендована консультація лікаря-стоматолога.

2. Пацієнтам із запальними й дистрофічно-запальними захворюваннями тканин пародонта на тлі хронічних захворювань ШКТ, асоційованих з *H. pylori*, рекомендовано проведення додаткової експрес-діагностики інфекції *H.pylori* РП за загальною уреазною активністю та ПЛР-аналізу.

3. Пацієнтам з тютюновою залежністю рекомендовано відмовитися від тютюнопаління, за неможливості відмови – зменшити кількість викурених сигарет та частоту паління.

4. Тютюнозалежним пацієнтам з ХГП початкового, I ступеня та ХГ, асоційованим з *H. pylori*, з підвищеною секреторною функцією, на тлі проведеної антихелікобактерної терапії рекомендовано, окрім базової терапії, застосування процедур ультрафонофорезу з розробленим гелем 1 раз на добу, загальним курсом 10 процедур через день; самостійних аплікацій на ясна гелю у кількості 0,05-0,2 г, 2-3 рази на добу через рівні проміжки часу, після прийому їжі та гігієнічних заходів РП, експозицією 15 хвилин; пробіотичний препарат: по 1 пастильці 2 рази на добу (1-у пастилку після сніданку та ранкової гігієни РП, 2-у – перед сном, після гігієнічних заходів РП та прийому їжі), до повного розсмоктування у РП, за 2 години до або через 2 години після прийому антибіотиків та через 30 хвилин після аплікацій розробленим гелем, впродовж 2 тижнів; ангіопротекторний препарат по 1 таблетці (1000 мг) 1 раз на добу під час сніданку при прийомі їжі, впродовж 6 місяців.

5. Тютюнозалежним пацієнтам з ХГП початкового, I ступеня та ХГ, асоційованим з *H. pylori*, з підвищеною секреторною функцією, рекомендовано застосування профілактичного курсу у вигляді прийому вищевказаного комплексу препаратів у режимі лікування 3 рази на рік (ангіопротекторний препарат згідно з інструкцією до застосування).

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Айбазова МС-У. Лечение воспалительных заболеваний пародонта препаратами шиповника [диссертация]. Ставрополь; 2009. 145 с.
2. Афанасенкова ТЕ, Дукова ВС, Янковая ТН. Надо ли проводить эрадикацию *Helicobacter pylori* в ротовой полости при хроническом эрозивном гастрите? Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2014;13(3):73-76.
3. Афиногенов ГЕ, Афиногенова АГ, Доровская ЕН, Матело СК. Влияние ксилита в составе зубных паст на специфическую адгезию некоторых клинических штаммов микроорганизмов полости рта. Стоматология детского возраста и профилактика. 2008;(2):73-78.
4. Ахмедханов ИА. Оценка уровня саливации и состояния полости рта при патологии верхних отделов пищеварительного тракта [диссертация]. Москва; 2013. 127 с.
5. Бабеня АА. Особенности проявления стоматологической патологии у лиц с забоеваниями желудочно-кишечного тракта (оброз літератури). Інновації в стоматології. 2015;(1):72-75.
6. Бандрівський ЮЛ, Бандрівська ОО, Бандрівська НН. Стан органів порожнини рота при деструктивно-запальних захворюваннях гастродуоденальної зони: огляд літератури. Клінічна стоматологія. 2014;(2):12-16.
7. Білоклицька ГФ, Копчак ОВ, Воробйова ГМ. Зміни цитокінового профілю і вмісту анти-Hsp60 антитіл різної специфічності при генералізованому пародонтиті. Український стоматологічний альманах. 2016;1(1):24-28.
8. Білоклицька ГФ, Копчак ОВ. Новий підхід до комплексного лікування генералізованого пародонтиту, асоційованого з кардіоваскулярною патологією. Вісник стоматології. 2017;26(4):30-35.

9. Беліков ОБ, Рощук ОІ. Причини втрати зубів у хворих на кислотозалежні захворювання шлунково-кишкового тракту (огляд літератури). Науковий вісник Міжнародного гуманітарного університету. 2013;(5):4-7.
10. Березина НВ, Силантьева ЕН, Кривonos СМ. Применение витаминно-минерального комплекса и антибактериальных гелей, ополаскивателей и зубной пасты в лечении воспалительных заболеваний пародонта. Пародонтология. 2014;4(73):72-75.
11. Богату СИ. Клініко-лабораторне обґрунтування лікування хронічного катарального гінгівіту у пацієнтів на тлі антихелікобактерної терапії [дисертація]. Одеса; 2019. 261 с.
12. Богату СІ, Любченко ОА, Кравець ТВ, Шнайдер СА. Сучасні методи діагностики інфекції *Helicobacter pylori* у шлунку та порожнині рота. Вісник стоматології. 2018; 3(140):6-14.
13. Богачев ВЮ, Голованова ОВ, Кузнецов АН, Шекоян АО. Биофлавоноиды и их значение в ангиологии. Фокус на диосмин. Ангиология и сосудистая хирургия. 2013;19(1):73–81.
14. Бойченко ОМ, Ступак ОП, Гасюк Н В. Прооксидантно-антиоксидантний стан крові та ротової рідини у хворих на генералізований пародонтит на тлі ішемічної хвороби серця. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2014;14(3(47)):23–26.
15. Бондаренко ВМ, Рыбальченко ОВ, Орлова ОГ. Бактериальные биопленки условно-патогенных бактерий и их подавление пробиотическими лактобациллами. Лечение и профилактика. 2014;(2):28-35.
16. Бордин ДС, Войнован ИН, Колбасников СВ, Эмбутниекс ЮВ. Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori* в клинической практике. Терапевтический архив. 2018;90(12):133-139.
17. Борисенко АВ, Антоненко МЮ, Сідельнікова ЛФ. Практична пародонтологія. Київ: Доктор-Медіа; 2011. 472 с.

18. Борисенко АВ, Коленко ЮГ, Ткачук НН. Влияние факторов риска остеопороза на состояние тканей пародонта у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Стоматология. Эстетика. Инновации. 2017;1(1):61-68.
19. Булгакова АИ, Солдатова ЮО, Зубаирова ГШ. Клиническая характеристика состояния полости рта у лиц с табакозависимостью. Медицинский Вестник Башкортостана. 2014;9(1):60-63.
20. Булкина НВ, Ведяева АВ, Савина ЕА. Коморбидность заболеваний пародонта и соматической патологии. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2012;27(3):110-115.
21. Бунова СС, Рыбкина ЛБ, Бакалов ИА, Копин ЕЖ, Шамшев ЮВ Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori*: современное состояние вопроса. Молодой учёный. 2012; 12(47): 540-543.
22. Быков СЭ, Быков АС. Уреазная активность оральной микрофлоры. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014;3(103):61-66.
23. Вишневская АА. Особенности клинического течения и лечения заболеваний пародонта при табакокурении (экспериментально-клиническое исследование) [диссертация]. Одесса; 2012. 185 с.
24. Воронкова ГВ, Смаглюк ЛВ, Левицкий АП. Лікувально-профілактична дія мукозального гелю «Симбітер» на ясна щурів з експериментальним дисбіозом. Вісник проблем біології та медицини. 2013;(1):234-237.
25. Гаврикова ВИ, Сечень ИТ. Уреазная активность ротовой жидкости у больных с острой одонтогенной инфекцией челюстно-лицевой области. Стоматология. 1996; Спец. Выпуск: 49-50.
26. Годована ОІ. Сучасні основи етіології та патогенезу генералізованих дистрофічно-запальних захворювань пародонту з супутньою системною остеопенією. Вісник проблем біології та медицини. 2017;3(137):36– 41.
27. Голованова ДБ, Маховская АВ, Шушарина ГС. Влияние табачного дыма на состав слюны. Образовательный вестник «Сознание». 2006;8(4):183-184.

28. Голубь АА, Чемикосова ТС, Гуляева ОА. Влияние курения и наличия соматической патологии на состояние слизистой оболочки полости рта. Пародонтология. 2011;16(3):66-69.
29. Гончарова ЕИ. Растительные средства в профилактике и лечении заболеваний пародонта. Российский стоматологический журнал. 2012;(3):48-52.
30. Гончарук ЛВ, Косенко КН, Гончарук СФ. Взаимосвязь воспалительных заболеваний пародонта и соматической патологии. Современная стоматология. 2011;(1):37–40.
31. Грудянов АИ, Кемулариya ИВ. Влияние курения на микроциркуляцию в тканях пародонта. Пародонтология. 2010;15(4):12– 15.
32. Грудянов АИ, Кречина ЕК, Мустафина ФН, Авраамова ТВ. Метод компьютерной капилляроскопии в оценке состояния микрогемодициркуляции в тканях пародонта у пациентов с ранними признаками атеросклероза. Стоматология. 2014;93(4):24-26.
33. Гунько ИИ, Улащик ВС, Ельцова-Таларико ЗС. Применение ультрафонофореза в лечении зубочелюстных аномалий сформированного прикуса: метод. рекомендации. Минск: БГМУ; 2007. 14 с.
34. Данилевский НФ, Борисенко АВ. Заболевания пародонта. Киев: Здоров'я; 2000. 464 с.
35. Двудіт ІП, Ільчишин МП, Фурдичко АІ. Клінічна ефективність використання лікувально-профілактичних засобів рослинного походження при патології пародонту у курців. Вісник стоматології. 2012;(6):38– 39.
36. Дев'яткіна НМ, Важнича ОМ, Петрушанко ТО, Дев'яткіна ТО. Стоматологічні гелі як сучасна лікарська форма для лікування й профілактики інфекційно-запальних захворювань порожнини рота. Український стоматологічний альманах. 2010;(3):3-7.
37. Державні санітарні правила і норми безпеки продукції парфумерно-косметичної промисловості. ДСанПін 2.2.9.027-99 [Інтернет]. Київ; 1999 [цитовано 2017 Лист 20]. Доступно на: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0027588-99#Text>

38. Дмитриенко МА, Гинак АИ. Биотехнологическая модель процессов образования газообразных биомаркеров при персистировании инфекции *Helicobacter pylori*. Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология. 2017;7(1(20)):133-139.

39. Доклад ВОЗ о глобальной табачной эпидемии, 2019 г.: предложение помощи в целях прекращения употребления табака: краткое резюме. Женева: Всемирная организация здравоохранения [Интернет]. Женева: Отдел ВОЗ по выпуску документов; 2019 [цитировано 2019 Нояб 4]; 7 с. Доступно на: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/326047/WHO-NMH-PND-2019.5-rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

40. Дурунча НА, Пережогина ТА, Остапченко ИМ. Результаты исследований современных табачных изделий по показателям безопасности и качества. Естественные и технические науки. 2014;(3):183-187.

41. Дурягіна ЛХ. Застосування фізичних чинників в комплексному лікуванні хвороб пародонту та слизової оболонки порожнини рота, поєднаних з депресивними розладами. Вестник физиотерапии и курортологии. 2013;19(1):53-54.

42. Дурягіна ЛХ. Показники швидкості слиновиділення, стан кислотноосновної рівноваги і мікробіоценозу порожнини рота в динаміці лікування хворих зі стоматологічною патологією, поєднаною з депресивним станом. Український стоматологічний альманах. 2013;(6):21-26.

43. Дурягина ЛХ, Колесник ВМ, Дегтярева ЛА, Седых ВП, Андрианова ИИ, Прийма НВ, та ін. Некоторые аспекты течения заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта при сочетании с соматической патологией: обзор литературы. Крымский терапевтический журнал. 2020;(1):43-48.

44. Еремін О.В, Лепилин АВ, Козлова ИВ, Каргин ДВ. Коморбидность болезней пародонта и желудочнокишечного тракта. Саратовский научно-медицинский журнал. 2009;(3):393-398.

45. Ещенко КН, Жадан АВ, Шустваль НФ. Сердечно-сосудистая система и курение. Ліки України. 2013;4(170):12-17.

46. Жадько СИ, Герасименко ФИ, Колючкина ЕА, Колбасин ПН, Северинова СК, Миронова ИВ. Влияние хронической никотиновой интоксикации на состояние слизистой оболочки полости рта. Таврический медико-биологический вестник. 2012;15(1(57)):80-83.

47. Жулев ЕН, Кочубейник АВ, Лапшин РД. Экспериментальное моделирование воспалительных заболеваний пародонта. Фундаментальные исследования. 2015;(1-4):744-747.

48. Залізняк МС. Стан системи перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту у хворих на генералізований пародонтит на тлі остеоартрозу. Вісник наукових досліджень. 2011;(3):85-88.

49. Золотухіна ОЛ. Оцінка клінічного стану тканин пародонта тютюнозалежних пацієнтів на тлі хронічного гіперацидного гастриту. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених). Тези доповідей; 2018 Квітень 19-20; Одеса. Одеса: ОНМедУ; 2018, с. 152.

50. Золотухіна ЕЛ, Кравченко ЛС, Седлецкая АА. Клиническая эффективность применения нового локального метода лечения и профилактики воспалительных заболеваний пародонта у курящих после закрытого кюретажа. Материалы нац. конгр. с междунар. участием. Паринские чтения 2018. Перспективные решения в прогнозировании, диагностике, лечении и реабилитации заболеваний черепно-челюстно-лицевой области и шеи. Тези доповідей; 2018 Май 3-4; Минск. Минск: БГУ; 2018, с. 216-218.

51. Золотухіна ОЛ, Романова ЮГ, Кравченко ЛС. Особливості перебігу запальних захворювань тканини пародонта на тлі супутніх кислотозалежних захворювань шлунку. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Медичні науки: напрямки та тенденції розвитку в Україні та світі. Тези доповідей; 2019 Червень 14-15; Одеса. Одеса: ГО "Південна фундація медицини»; 2019, с. 21-26.

52. Золотухіна ОЛ, Чумаченко ВА, Романова ЮГ. Біохімічні маркери ротової рідини тютюнозалежних пацієнтів із запальними захворюваннями тканин

пародонта на тлі хронічного гіперацидного гастриту. Одеський медичний журнал. 2019;(6(176)):20-23.

53. Золотухіна ОЛ, Єрьомін ЮВ, Кравченко ЛС, Бас ОА. Методи діагностики інфекції *Helicobacter pylori* порожнини рота у стоматологічній практиці. Інтегративна антропологія. 2019;(1(33)):28-32.

54. Золотухіна ОЛ, Романова ЮГ. Динаміка біохімічних маркерів ротової рідини тютюнозалежних пацієнтів із запальними захворюваннями тканин пародонта на тлі хронічного гіперацидного гастриту впродовж лікування із застосуванням лікувально-профілактичного комплексу. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020;5(3(25)):319-327.

55. Золотухіна ОЛ. Оцінка показників швидкості слиновиділення та стану кислотно-лужного балансу ротової рідини в динаміці лікування тютюнозалежних пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом на тлі хронічного гіперацидного гастриту. Вісник стоматології. 2020;35(1(110)):18-22.

56. Золотухіна ОЛ, Романова ЮГ. Ефективність комплексного лікування хронічного генералізованого пародонтиту у тютюнозалежних пацієнтів з хронічним гіперацидним гастритом у віддалені строки спостережень. Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. Сучасні тенденції у медичних та фармацевтичних науках. Тези доповідей; 2020 Грудень 4-5; Київ. Київ: ГО "Київський медичний науковий центр»; 2020, с. 45-49.

57. Золотухіна ОЛ, Романова ЮГ, Шнайдер СА. Характеристика змін мікрофлори пародонтальних кишень після комплексного лікування тютюнозалежних пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом на тлі хронічного гіперацидного гастриту. Вісник стоматології. 2020;37(3(112)):30-35.

58. Золотухіна ОЛ, Романова ЮГ, Скиба ВЯ, Гнатенко ВМ. Оцінка стану гемодинаміки в системі мікроциркуляції тканин пародонта у тютюнозалежних пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом на тлі хронічного гіперацидного гастриту. Вісник проблем біології і медицини. 2020;4(158):338-342.

59. Золотухіна ОЛ, Романова ЮГ, Маслов ОВ. Визначення поширеності оральної інфекції *Helicobacter pylori* у тютюнозалежних пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом на тлі хронічного гіперацидного гастриту впродовж лікування. Проблеми безперервної медичної освіти та науки. 2020;4(40):50-54.
60. Зубачик ВМ, Різник ЮБ. Патогенетичне значення дисфункції ендотелію судин мікроциркуляторного русла пародонтиту у формуванні та перебігу генералізованого пародонтиту. Современная стоматология. 2013;(4):50-53.
61. Зюлькіна ЛА, Сабаєва МН, Іванов ПВ, Шастин ЕН. Мікроциркуляція тканин пародонта: причини порушень і механізми корекції. Современные проблемы науки и образования. 2017;(2):61.
62. Ільчишин МП. Оптимізація комплексного лікування захворювань тканин пародонту у курців [дисертація]. Львів; 2019. 206 с.
63. Каньовська ЛВ, Каушанська ОВ, Бедик НМ, Новицька ІО. *Helicobacter pylori* як актуальна проблема сучасної гастроентерології (огляд літератури). Молодий вчений. 2016;2(29):156-160.
64. Кароматов ІД, Файзуллаєва ФУ. Перспективы применения прополиса в стоматологии - обзор литературы. Биология и интегративная медицина. 2020;3(43):110-123.
65. Казинина ЕН, Романенко ІГ. Использование методов фитотерапии в комплексном лечении пародонтита. Вісник стоматології. 2010;(2):14.
66. Кемуларія ІВ. Изменение показателей гемомикроциркуляции в тканях пародонта под влиянием табакокурения [диссертація]. Москва; 2010. 132 с.
67. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на хронічний гастрит. Наказ МОЗ України від 13.06.2005 №271, м.Київ.
68. Клітинська ОВ, Мочалов ЮО, Пупена НВ. Сучасні погляди на вплив окремих представників мікрофлори на розвиток стоматологічних захворювань та уражень шлунково-кишкового тракту. Молодий вчений. 2014;(11):217–220.

69. Коваленко ОМ, Саленко АВ, Бреславец ЮС. Дуоденогастральний рефлюкс та його взаємозв'язок з інфекцією *Helicobacter pylori*. Гастроентерологія. 2015;(3(57)):15-17.
70. Ковальова ОМ, Вітенко ІС, Лісовий ВМ. Біоетика. Харків; 2006. 204 с.
71. Ковач ІВ, Макаренко МВ. Динаміка показників кровотоку в тканинах пародонта після застосування озонотерапії у осіб молодого віку. Современная стоматология. 2014;(4):30-34.
72. Кожем'якін ЮМ, Хромов ОС, Філоненко МА, Сайфетдінова ГА. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними. К.: Авіценна; 2002. 156 с.
73. Кожухов АН, Калиниченко ІВ, Добржинский АТ. Ветеринарно-санитарные правила и нормы содержания подопытных (лабораторных) животных, соответствующие международно принятым требованиям (методические указания). Лабораторные животные. 1992;2(2):27-46.
74. Козлов ВА, Артюшенко НК, Шалак ОВ, Васильев АВ, Гирина МБ, Гири́н ИИ, та ін. Ультразвуковая доплерография в оценке гемодинамики в тканях шеи, лица и полости рта в норме и при некоторых патологических состояниях. СПб.: СП-Минимакс; 2000. 32 с.
75. Колеснікова ОВ, Козирєва ТЄ. Інфекція *Helicobacter pylori* – лише гастроентерологічна проблема? Сучасна гастроентерологія. 2014;(6(80)):137-141.
76. Копчак ОВ, Волінська ТБ. Мікробіоценоз пародонтальних карманів при генералізованому пародонтиті. Вісник проблем біології і медицини. 2017;2:360-363.
77. Коритнюк РС, Коритнюк ОЯ, Гладішева СА. Деякі питання застосування лікарських рослин у якості місцевої протизапальної терапії при стоматологічних захворюваннях. Запорожский медицинский журнал. 2011;13(6):106-109.
78. Корольок МА, Иванова ДИ, Майорова ИГ. Метод определения активности каталазы. Лабораторное дело. 1988;(1):16-18.

79. Косенко КМ, Сукманський ОІ. Експериментальне моделювання хвороб – за та проти: біотичні аспекти. Матеріали ІІ Національного конгресу з біоетики з міжнародною участю; 2004, Вер 29 – Жовт. 2.; Київ. К.; 2004, с. 163-164.
80. Косенко КН, Романова ЮГ, Дзулит ІП, и др. Лечебно-профилактические зубные эликсиры: учеб. пособие. В: Левицкий АП, редактор. Одесса: КП ОГТ, 2010; 246 с.
81. Костригина ЕД, Зюлькина ЛА, Иванов ПВ. Современный взгляд на этиопатогенез пародонтита (обзор литературы). Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2017;3(43):118-123.
82. Костюк ОВ. Фактори патогенності *H.pylori*: генотипові основи та фенотипові прояви. Профілактична медицина. 2012;2(18):65-70.
83. Костюк ВА, Попович АИ. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина. Вопросы медицинской химии. 1990;2:88-91.
84. Косюга С.Ю., Варванина С.Э. Особенности проявления *Helicobacter pylori* на слизистой оболочке полости рта. Современные проблемы науки и образования. 2015; (1) URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=18335>.
85. Косюга СЮ, Варванина СЭ. Эффективность комплексного лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта у лиц со средней степенью обсеменности желудка *Helicobacter pylori*. Современные проблемы науки и образования. 2015; (6) URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22755>.
86. Кравченко ЛС, винахідник; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Гель «Апісан» для місцевого лікування та профілактики травматичних уражень слизової оболонки порожнини рота. Патент України № 119715. 2017 Жовтень10.
87. Кравченко ЛС, Романова ЮГ, Золотухіна ОЛ, винахідники; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб лікування запальних захворювань тканин пародонту та слизової оболонки порожнини рота з елементами гіперкератозу в курців тютюну. Патент України №121919. 2017 Грудень 26.

88. Кравченко ЛС, Золотухіна ОЛ, Романова ЮГ, винахідники; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб місцевого лікування запальних захворювань слизової оболонки порожнини рота і тканин пародонта. Патент України № 130112. 2018 Листопад 26.

89. Кравченко ЛС, Романова ЮГ, Золотухіна ОЛ, Герасимова ІВ, Івченко НА. Спосіб місцевого лікування запальних захворювань слизової оболонки порожнини рота і тканин пародонту: інформ. лист № 190. Київ: Фотоофсетна лаб. Укрмедпатентінформ МОЗ України; 2018. 3 с.

90. Кречина ЕК, Зорина ОА, Молчанов АМ, Шилов АМ. Нарушения микроциркуляции в тканях пародонта у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом в сочетании с метаболическим синдромом. Стоматология. 2016;95(1):27-30.

91. Кривущев БИ. Дисбактериоз и пробиотики. На допомогу педіатру. 2010. – №3(24). – С.75-79.

92. Кудрявцева ЛВ, Щербаков ПЛ, Иваников ИО, Говорун ВМ. *Helicobacter pylori* – инфекция: современные аспекты диагностики и терапии: пособие для врачей. М.; 2004. 78 с.

93. Кузенко ЄВ, Романюк АМ. Запальні захворювання пародонта: патогенез та морфогенез: монографія. Суми: Сумський державний університет; 2016. 137 с.

94. Курицына И.Ю. Состояние слизистой оболочки полости рта и малых слюнных желез у курильщиков табака. [диссертация]. Тверь; 2004. 175 с.

95. Кушлинский НЕ, Соловых ЕА, Караогланова ТБ, Баяр У, Герштейн ЕС, Трошин АА, та ін. Матриксные металлопротеиназы и воспалительные цитокины в ротовой жидкости больных хроническим генерализованным пародонтитом с различными конструкционными материалами. Бюлетень експериментальної біології і медицини. 2012;153(1):82-87.

96. Левицкий АП. Применение антидисбиотических средств в стоматологии. Вісник стоматології. 2014;(3):89-92.

97. Левицкий АП. Лизоцим вместо антибиотиков. Одесса: КП ОГТ; 2005. 74 с.
98. Левицкий АП, Почтар ВМ, Макаренко ОІ, Гридіна ЛІ. Антиоксидантно – прооксидантний індекс сироватки крові з експериментальним стоматитом і його корекція зубними еліксирами. Одеський медичний журнал. 2006;(6):22-25.
99. Левицкий АП, Марченко АИ, Рыбак ТЛ. Сравнительная характеристика трех методов определения фосфатаз слюны человека. Лабораторное дело. 1973;(10):624-625.
100. Левицкий АП, Макаренко ОА, Селиванская ИА, Россаханова ЛН, Деньга ОВ, Почтарь ВН, и др. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков: метод. рекомендации. Киев: ГФЦ; 2007. 22 с.
101. Левицкий АП, Деньга ОВ, Макаренко ОА, Демьяненко СА, Россаханова ЛН, Кнава ОЭ. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: метод. рекомендации. Одесса: Одесская городская типография; 2010. 16 с.
102. Левицкий АП, Деньга ОВ, Селіванська ІО, Макаренко ОА, Демьяненко СО, Цісельський ЮВ. винахідники; Державна Установа «Інститут стоматології АМН України», патентовласник. Спосіб оцінки ступеня дисбіозу (дисбактеріозу) органів і тканин. Патент України №43140. 2009 Серпень 10.
103. Левицкий АП, Стефанов АВ. Методы определения активности эластазы и ее ингибиторов: метод. рекомендации. К.: ГФЦ; 2002. 15 с.
104. Лепилин АВ, Еремин АВ, Островская ЛЮ. Патология пародонта при заболеваниях желудочно–кишечного тракта (обзор литературы). Пародонтология. 2008;(4):10-17.
105. Ліснічук МВ. Лікування хворих на хронічний катаральний гінгівіт із застосуванням про- та синбіотиків. Вісник стоматології. 2014;(2):19–22.
106. Лобань ГА. Роль резидентної мікрофлори в розвитку патологічних процесів порожнини рота. Український стоматологічний альманах. 2009;(3):3–4.

107. Локтионов АЛ, Конопля АИ, Лунев МА, Караулов АВ. Иммунные и оксидантные нарушения в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта. Иммунология. 2015;(5):319-328.

108. Лупина ЕВ, Писарев ДИ, Новиков ОО, Малютина АЮ, Васильев ГВ, Васильева ЮГ. Химическое изучение состава флавонов и флавонолов в прополисе. Фармация и фармакология. 2018;6(3):241-254.

109. Маев ИВ, Самсонов АА, Андреев ДН. Инфекция *Helicobacter pylori*: монография. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 256 с.

110. Мазур ІП. Порушення кісткового метаболізму у хворих на генералізований пародонтит. Клініко-експериментальне дослідження. Частина 2. Імплантологія. Пародонтологія. Остеологія. 2012;(1):85-88.

111. Мазур ІП, Передрій ВА, Дулько СВ. Фармакологічні засоби для місцевого лікування тканин пародонту. Современная стоматология. 2010;(5):47– 52.

112. Маслова ЄП, Ілляшенко ЮМ, Маслов ДВ. Роль гелікобактерної інфекції в розвитку захворювань травного тракту та пародонта. Клінічна та експериментальна патологія. 2010;9(4):137-139.

113. Мацко НВ, Бондаренко ЮІ. Хелікобактерна інфекція у розвитку і перебігу захворювань тканин пародонта при гастродуоденальних виразках. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2013;(2):137-139.

114. Мельничук АС, Рожко ММ. Зміни показників мікроциркуляції тканин пародонта під впливом комплексного лікування хворих на генералізований пародонтит. Галицький лікарський вісник. 2013;20(1(ч.1)):57-60.

115. Методичні вказівки з експериментального (фармакологічному) і клінічного випробування гігієнічних і лікувально-профілактичних засобів для догляду за порожниною рота. Фармкомітет МОЗ України; 1994. 43 с.

116. Микробиология и иммунология для стоматологов: пер. с англ. В: Ламонта РДж, Лантц МС, Берне РА, Лебланка ДДж, редактори; пер. с англ. В: Леонтьев ВК, редактор. М.: Практическая медицина; 2010. 504 с.

117. Миленин ДО. Микробная биоплёнка *Helicobacter pylori* и её роль в патогенезе язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Фарматека. 2010;(20):20-24.

118. Михайлов АЕ. Комплексное лечение хронического генерализованного пародонтита с использованием периартериальной криосимпатодеструкции лучевой артерии [диссертация]. Пермь; 2008. 145 с.

119. Мкртчян ЗГ. Методы и средства эрадикации *Helicobacter pylori* в ротовой полости. Новый армянский медицинский журнал. 2011;5(3):41-45.

120. Мосеева МВ, Хитров ВЮ, Белова ЕВ. *Helicobacter pylori* в свете патогенеза межорганных связей при гастроэнтерологических заболеваниях. Практическая медицина. Гастроэнтерология. 2011;(1(49)):79-81.

121. Мосеева МВ, Белова ЕВ, Вахрушев ЯМ. *Helicobacter pylori* в развитии кариеса зубов. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010;(2):19-21.

122. Муртазина ФФ. Ранняя диагностика заболеваний пародонта у курящих лиц молодого возраста [диссертация]. Пермь; 2006. 159 с.

123. Николаева А. В., Деньга О. В., Макаренко О. А. Клинико-лабораторная оценка эффективности профилактики осложнений заболеваний тканей пародонта у женщин с гипо- и гиперэстрогенией // Буковинський медичний вісник. 2017. Т.21, 2(82). С. 47–53.

124. Николаева АВ, Жук ДД. Пародонтопротекторная эффективность фонофореза геля «Зверобой» у женщин с гипоэстрогенией. Вестник стоматологии. 2016;(4(97)):12-17.

125. Нори́на АЛ, Мильчаков ДЕ. Роль табака в возникновении рака, заболеваний пародонта и поражений полости рта (обзор литературы). Международный научно-исследовательский журнал. 2014;(4-4 (23)):15-19.

126. Осадчук МА, Булкина НВ. Некоторые механизмы возникновения и прогрессирования воспалительных заболеваний пародонта у больных с сочетанной патологией желудочно-кишечного тракта. Пародонтология. 2007;(1):15-19.

127. Осипова ЮЛ, Булкина НВ. Оценка эффективности эрадикационной терапии у больных воспалительными заболеваниями пародонта на фоне хронического геликобактерного гастрита. Саратовский научно-медицинский журнал. 2011;7(1):282-284.

128. Осипова ЮЛ, Булкина НВ, Токмакова ЕВ, Башкова ЛВ. Патогенетическая взаимосвязь воспалительных заболеваний пародонта с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Фундаментальные исследования. 2015;(1-7):1397-1400.

129. Орехова Л.Ю., Пікас О.Б. Стан тканин пародонта в умовах, його впливу на виникнення захворювань в організмі людини. Буковинський медичний вісник. 2015. Т. 19, № 4 (76). С. 227–230.

130. Орехова ЛЮ, Осипова МВ. Клинические особенности и тенденции изменения пародонтологического статуса курильщиков. Пародонтология. 2011;(1(58)):47-50.

131. Оскольский ГИ, Непомнящих ЛМ, Юркевич АВ, Лушников ЕЛ, Юркевич НВ. Взаимосвязь патологических проявлений в слизистой оболочке полости рта и заболеваний желудочно-кишечного тракта. Дальневосточный медицинский журнал. 2010;(3):130-133.

132. Павлов ОН. Реакция иммунной системы слизистой оболочки на *Helicobacter pylori*. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2012;(3):41-47.

133. Перебейнос ОП, Островський ПЮ, Бойцанюк СІ. Роль бактерій при захворюваннях тканин пародонта. Молодий вчений. 2015;(2(17)):648-651.

134. Петрова ИВ, Аль-Табиб ММ, Фархутдинов РР. Изменение процессов свободнорадикального окисления под действием табачного дыма *invitro* и *invivo*. Медицинский вестник Башкортостана. 2013;8(6):165-173.

135. Петрушанко ТА, Емельянова НЮ. Медикаментозная коррекция стоматологических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Український морфологічний альманах. 2010;8(4):90-95.

136. Проданчук АИ. Заболевания пародонта и соматическая патология. Молодой учёный. 2015;(6 (86)):290-293.
137. Протоколи надання стоматологічної допомоги. В: Опанасюк ЮЗ, редактор. К.: ТОВ Видавничо-інформаційний центр «Світ сучасної стоматології»; 2005. 507 с.
138. Радченко ОО. Апітерапевтичні засоби: розробки і перспективи їх використання в інфекційній патології людини (огляд літератури). Annals of Mechnikov Institute. 2013;(1):12-16.
139. Рамочная конвенция ВОЗ по борьбе против табака [Интернет]. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2003 [цитировано 2018 січ. 20]. 59 с. Доступно на: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42811/9789244591017_rus.pdf?sequence=4.
140. Рапопорт СИ. Гастриты: пособие для врачей. М.: “Медпрактика-М”; 2010. 20 с.
141. Різник ЮБ, Челпанова ІВ, Наконечна ОВ. Ультраструктурні порушення гемомікроциркуляції ясен у хворих на генералізований пародонтит. Практична медицина. 2011;17(4):3–9.
142. Романова ЮГ. Вплив комплексного лікування на оксидантнопрооксидантний статус порожнини рота у пацієнтів після різних видів протезування. Вісник стоматології. 2011;(4):66-68.
143. Рябоконь ЕН, Олейничук ВВ, Соколова ИИ. Стоматологические аспекты эрадикации *Helicobacter pylori*. Вісник проблем біології і медицини. 2013;2(99):285-289.
144. Савельєва НМ, Соколова І, Герман СІ, Томіліна ТВ. Деякі аспекти етіології захворювань пародонта (огляд літератури). Український стоматологічний альманах. 2018;(2):54-59.
145. Сергеева ЕО, Доркина ЕГ, Духанина ИВ, Скульте ИВ, Андреева ОА, Шаренко ОМ. Изучение защитного действия диосмина, гесперидина и «Детралекса» при токсическом поражении печени. Современные проблемы науки и образования

[Интернет]. 2013 [цитировано 2018 Сент. 12]; (2) Доступно на: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=8783>

146. Соколова ИИ, Рябоконь ЕН, Олейничук ВВ. Видовой состав анаэробной микрофлоры пародонтальных карманов у больных генерализованными формами пародонтита на фоне патологии органов желудочно-кишечного тракта. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2013;(4(57)):46-48.

147. Солдатова ЮО. Разработка алгоритмов диагностики и профилактики здоровья полости рта у табакозависимых лиц [диссертация]. Уфа; 2016. 139 с.

148. Стальная ИД, Гаришвили ТГ. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. *Современные методы в биохимии*. М.: Медицина; 1997; с. 66-68.

149. Стальная ИД. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных жирных кислот. В: Орехович ВИ, редактор. *Современные методы в биохимии*. М.: Медицина; 1977; с. 64-65.

150. Суховолець ЮО, Мацко НВ. Вплив серцево-судинної патології на перебіг запально-дистрофічних захворювань тканин пародонта. *Клінічна стоматологія*. 2014;(4):18–21.

151. Тамарова ЭР, Шве́ц КЮ, Мавзютов АР, Баймиев АлХ, Буляков РТ. Использование метода полимерной цепной реакции в режиме реального времени для видовой характеристики микробиоты полости рта и оценки эффективности терапии при пародонтите. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2016;11(2(62)):19-23.

152. Тепла ТО. Особливості перебігу, лікування і профілактики захворювань тканин пародонта у пацієнтів з ураженням міжхребцевих дисків шийного відділу [дисертація]. Вінниця; 2017. 228 с.

153. Токмакова СИ, Чудова ЛВ, Кириенкова ЕА. Оценка показателей микрогемоциркуляции тканей пародонта при анатомо-функциональных нарушениях мукогингивального комплекса. *Health and Education Millennium*. 2016;18(5):64-67.

154. Трояненко ЛМ, Чумакова ЮГ. Сравнительная оценка лечебно-профилактического действия зубных паст на модели пародонтита у крыс. Вестник стоматологии. 2014;(3):9-13.

155. Трубка ІО, Савичук НО, Циганко ІР. Обґрунтування використання пробіотика, який містить штами *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 та ATCC РТА 5289, у дітей із хронічним генералізованим катаральним гінгівітом. Современная педиатрия. 2018;(3):119-125.

156. Урсова НИ. Терапевтический потенциал современных пробиотиков. Педиатрическая фармакология. 2013;10(2):46-56.

157. Хайбуллина РР, Гильмутдинова ЛТ, Герасимова ЛП, Хайбуллина ЗР. Фонофорез с препаратом прополиса на этапах реабилитации пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом. Научный результат. Медицина и фармация. 2016;2(3):64-66.

158. Холодняк ОВ, Добровольська МК. Ефективність лікування локалізованих захворювань тканин пародонта в осіб молодого віку за показниками дослідження швидкості салівації та стану кислотнолужного балансу в порожнині рота. Клінічна стоматологія. 2015;(3–4):46-52.

159. Хоменко ЛО, Савичук ОВ, Костюк ОВ, винахідники; Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, патентовласник. Спосіб моделювання хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту. Патент України №38149. 2001 Травень 15.

160. Хомерики СГ. *Helicobacter pylori* индуктор и эффектор окислительного стресса в слизистой оболочке желудка: традиционные представления и новые данные. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2006;(1):37-46.

161. Хомерики СГ, Касьяненко ВИ. Лабораторная диагностика инфекции *Helicobacter pylori*. С. Петербург: ООО «АМА»; 2011, 110 с.

162. Хомутов АЕ, Гинойн РВ, Лушникова ОВ, Пурсанов КА. Апитерапия: монография. Нижний Новгород: Изд-во ННГУ; 2014. 442 с.

163. Цимбалистов АВ, Шторина ГБ, Елисеева АФ. Характеристика тканей полости рта у больных с различным состоянием сердечнососудистой системы. Стоматолог (Харків). 2011;(6):42.
164. Чабан ХС, Криницька ІЯ, Марущак МІ. Визначення ступеня нікотинової залежності у відвідувачів поліклініки Заліщицької центральної районної комунальної лікарні. Медсестринство. 2017;(1):47- 50.
165. Череда ВВ, Петрушанко ТО, Лобань ГА. Оцінка ризику запальних захворювань пародонта. Вісник стоматології. 2011;(4):29-31.
166. Чобанов РЭ, Мамедов РМ. Пародонтальные карманы как биотопы накопления и жизнедеятельности *Helicobacter pylori*. Сибирский медицинский журнал. 2008;(7):72-73.
167. Чумакова ЮГ. Патогенетичне обґрунтування методів комплексного лікування генералізованого пародонтиту (клініко-експериментальне дослідження) [дисертація]. Одеса; 2008. 420 с.
168. Швець ІЄ. Лікування генералізованого пародонтиту у хворих на хронічні запальні процеси шлунково-кишкового тракту з використанням мінеральної води курорту Моршин [дисертація]. Львів; 2015. 177 с.
169. Шибаета АВ, Аймадинова НК, Трубникова ЕВ, Кузнецова ТВ, Зорина ОА, Кудыкина ЮК, Шевелев АБ. Изучение роли *Prevotella intermedia* в развитии хронического пародонтита методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Вестник РГМУ. 2015;(4):10-14.
170. Шинкевич ВИ, Кайдашев ИП. Роль клеточных факторов иммунитета в ремоделировании тканей десны при хроническом генерализованном пародонтите. Стоматология. 2012;91(1):23-27.
171. Шушляпин ОИ. Иммунологические аспекты болезней пародонта и внутренних органов: патогенез, профилактика, лечение. Імунологія та алергологія: наука та практика. 2010;(3-4):15-27.

172. Щерба ВВ, Лаврін ОЯ. Тютюнокуріння: розповсюдженість та вплив на органи і тканини порожнини рота (огляд літератури). Клінічна стоматологія. 2016;(2):27–33.

173. Янушевич ОО, Верткин АЛ, Наумов АВ, Вышиванюк ВА. Методы профилактики хронического пародонтита при никотиновой зависимости в молодом возрасте с точки зрения гемодинамических нарушений в пародонте. Пародонтология. 2012;(2):67-72.

174. Ярова СП, Алексеева ВС. Особенности распространения и течения воспалительно-дистрофических процессов в пародонте на фоне заболеваний желудочно-кишечного тракта. Український стоматологічний альманах. 2014;(2):105-107.

175. Amiri N, Abiri R, Eyvazi M, Zolfaghari MR, Alvandi A. The frequency of *Helicobacter pylori* in dental plaque is possibly underestimated. Arch Oral Biol. 2015;60:782–788.

176. Anand PS, Kamath KP, Anil S. Role of dental plaque, saliva and periodontal disease in *Helicobacter pylori* infection. World J Gastroenterol. 2014;20:5639–5653.

177. Badet C, Furiga A, Thébaud N. Effect of xylitol on an in vitro model of oral biofilm. Oral Health Prev Dent. 2008;6(4):337-341.

178. Bergstrom J. Tobacco smoking and risk for periodontal disease. J. Clin. Periodontal. 2013;60:87-93.

179. Bharath TS, Reddy MS, Dhanapal R, Raj Kumar NG, Neeladri Raju P, Saraswathi T. Molecular detection and corelation of *Helicobacter pylori* in dental plaque and gastric biopsies of dyspeptic patients. J Oral Maxillofac Pathol. 2014;18:19–24.

180. Bilano V, Gilmour S, Moffiet T, d'Espaignet ET, Stevens GA, Commar A, Tuyl F, Hudson I, Shibuya K. Global trends and projections for tobacco use, 1990-2025: an analysis of smoking indicators from the WHO Comprehensive Information Systems for Tobacco Control. Lancet. 2015;385(9972):966-976. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60264-1.

181. César-Neto JB, Duarte PM, de Oliveira MC, Tambeli CH, Sallum EA, Nociti FH Jr. Smoking modulates interleukin-6:interleukin-10 and RANKL:osteoprotegerin ratios in the periodontal tissues. *J Periodontal Res.* 2007;42(2):184-191. doi: 10.1111/j.1600-0765.2006.00934.x.
182. Chumakova Y, Vishnevskaya A, Kakabadze A, Karalashvili L, Kakabadze Z. Clinical and biochemical analysis of ligature-induced periodontitis in rats. *Georgian Med News.* 2014;(235):63-69.
183. Drago L, De Vecchi E, Nicola L, Gismondo MR. In vitro antimicrobial activity of a novel propolis formulation (actichelated propolis). *J Appl Microbiol.* 2007;103:1914-1921.
184. Fine DH, Patil AG, Velusamy SK. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) Under the Radar: Myths and Misunderstandings of Aa and Its Role in Aggressive Periodontitis. *Front Immunol.* 2019;10:728. doi: 10.3389/fimmu.2019.00728.
185. Garlet GP, Andreza MF, Aranha EM, Silviera EMV, Madeira M, Fukada SY, et al. The role of chemokines and cytokines in the pathogenesis of periodontal and periapical lesions: current concepts. Inflammation, chronic diseases and cancer-cell and molecular biology, immunology and clinical bases. 2012; March: 219-264.
186. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2017;390(10100):1211-1259.
187. Gulseren D, Karaduman A, Kutsal D, Nohutcu RM. The relationship between recurrent aphthous stomatitis, and periodontal disease and *Helicobacter pylori* infection. *Clin Oral Investig.* 2016;20(8):2055-2066.
188. Hamer M, Stamatakis E, Kivimaki M, Lowe GD, Batty GD. Objectively measured secondhand smoke exposure and risk of cardiovascular disease: what is the mediating role of inflammatory and hemostatic factors? *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(1):18-23. doi: 10.1016/j.jacc.2010.03.032.

189. Hedström A, Bäärnhielm M, Olsson T., Alfredsson L. Exposure to environmental tobacco smoke is associated with increased risk for multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2011; 7(7):788-793. doi: 10.1177/1352458511399610.
190. How KY, Song KP, Chan KG. *Porphyromonas gingivalis*: An Overview of Periodontopathic Pathogen below the Gum Line. *Front Microbiol.* 2016;7:53. doi: 10.3389/fmicb.2016.00053.
191. Hunter L, Newcombe R, Richmond S, Owens J, Addy M. The Cardiff Dental Survey: oral hygiene, gingival and periodontal health in relation to smoking in young adults. *Intern. J. Dental Hygiene.* 2008;6(3):199-204.
192. Imase K, Tanaka A, Tokunaga K, Sugano H, Ishida H, Takahashi S. *Lactobacillus reuteri* tablets can suppress *Helicobacter pylori* infection: a double-blind, randomized, placebo-controlled cross-over clinical study. *Am J Gastroenterol* 2005;81(4):387-393.
193. Janbaz KH, Qadir MI, Bassar HT, Bokhari TH, Ahmad B. Risk for oral cancer from smokeless tobacco. *Contemp Oncol (Pozn).* 2014;18:160-164.
194. John KC Yee. *Helicobacter pylori* colonization of the oral cavity: A milestone discovery. *World J Gastroenterol.* 2016;22(2): 641–648.
195. Johnson GK, Guthmiller JM. The impact of cigarette smoking on periodontal disease and treatment. *Periodontology 2000.* 2007;44:178-194.
196. Kang MS, Oh JS, Lee HC, Lim HS, Lee SW, Yang KH, et al. Inhibitory effect of *Lactobacillus reuteri* on periodontopathic and cariogenic bacteria. *J Microbiol.* 2011;49(2):193-199.
197. Katono T, Kawato T, Tanabe N, Tanaka H, Suzuki N, Kitami S, Morita T, Motohashi M, Maeno M. Effects of nicotine and lipopolysaccharide on the expression of matrix metalloproteinases, plasminogen activators, and their inhibitors in human osteoblasts *Arch Oral Biol.* 2009;54(2):146-155. doi: 10.1016/j.archoralbio.2008.09.017.
198. Kirkwood BR, Sterne JAC. *Essential medical statistic.* 2-nd ed. Blackwell Publishing; 2003. 513 p.

199. Kon A. Pathogenic factors of *Porphyromonas endodontalis*. Dent J Iwate Med Univ. 2002;27:187-196.
200. Kozma Rde L, Alves EM, Barbosa-de-Oliveira VA, Lopes FD, Guardia RC, Buzo HV, Faria CA, Yamashita C, Cavazzana Júnior M, Frei F, Ribeiro-Paes MJ, Ribeiro-Paes JT. A new experimental model of cigarette smoke-induced emphysema in Wistar rats. J Bras Pneumol. 2014;40(1):46-54. doi: 10.1590/S1806-37132014000100007.
201. Lionetti E, Miniello VL, Castellaneta SP, Magistá AM, de Canio A, Maurogiovanni G, Ierardi E, Cavallo L, Francavilla R. *Lactobacillus reuteri* therapy to reduce side-effects during anti-*Helicobacter pylori* treatment in children: a randomized placebo controlled trial. Aliment Pharmacol Ther. 2006;24(10):1461-1468. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.03145.x.
202. Liu P, Liu Y, Wang J, Guo Y, Zhang Y, Xiao S. Detection of *Fusobacterium nucleatum* and fadA adhesin gene in patients with orthodontic gingivitis and non-orthodontic periodontal inflammation. PLoS One. 2014;9(1):e85280. doi: 10.1371/journal.pone.0085280
203. Lombardo Bedran TB, Marcantonio RA, Spin Neto R, Alves Mayer MP, Grenier D, Spolidorio LC, et.all. *Porphyromonas endodontalis* in chronic periodontitis: a clinical and microbiological cross-sectional study. J Oral Microbiol. 2012;4. doi: 10.3402/jom.v4i0.10123.
204. Loury OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with Folin phenol reagent. J. Biol. chem. 1951;193:265-275.
205. Lukeš P, Pavlík E, Potužníková B, Plzák J, Nártová E, Doseděl J, Katra R, Sterzl I, Betka J, Astl J. Comparison of *Helicobacter pylori* genotypes obtained from the oropharynx and stomach of the same individuals - a pilot study. Prague Med Rep. 2012;113:231–239.
206. Malinowski B, Węsierska A, Zalewska K, Sokołowska MM, Bursiewicz W, Socha M, Ozorowski M, Pawlak-Osińska K, Wiciński M. The role of *Tannerella forsythia* and *Porphyromonas gingivalis* in pathogenesis of esophageal cancer. Infect Agent Cancer. 2019;14:3. doi: 10.1186/s13027-019-0220-2.

207. Mason MR, Preshaw PM, Nagaraja HN, Dabdoub SM, Rahman A, Kumar PS. The subgingival microbiome of clinically healthy current and never smokers. *ISME J*. 2015;9(1):268–272.
208. Mapstone NP, Lynch DAF, Lewis FA, Axon ATR, Tompkins DS, Dixon MF, Quirke P. Identification of *Helicobacter pylori* DNA in the mouths and stomachs of patients with gastritis using PCR. *Clin Pathol*. 1993;46:540-543.
209. Mellgard Li H, Helander B. Inoculation of Vac A – and Cag a – *Helicobacter pylori* delays gastric Ulcers healing in the rat. *Scand. J. Gastroenterol*. 1997;32:439-444.
210. Momtaz H, Souod N, Dabiri H, Sarshar M. Study of *Helicobacter pylori* genotype status in saliva, dental plaques, stool and gastric biopsy samples. *World J Gastroenterol*. 2012;18:2105–2111.
211. Montero E, Iniesta M, Rodrigo M, Marín MJ, Figuero E, Herrera D, Sanz M. Clinical and microbiological effects of the adjunctive use of probiotics in the treatment of gingivitis: A randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2017;44(7):708-716. doi: 10.1111/jcpe.12752.
212. Moon JH, Lee JH, Lee JY. Subgingival microbiome in smokers and non-smokers in Korean chronic periodontitis patients. *Mol Oral Microbiol*. 2015;30(3):227–241.
213. Nakamura T, Ono K, Honda E, Yokota M, Inenaga K. Central nicotinic stimulation reduces vascular conductance in the gingiva in anesthetized rats. *J. Periodont. Research*. 2005;40(1):67-72.
214. Nakao S, Ogata Y, Sugiya H. Nicotine stimulates the expression of cyclooxygenase-2 mRNA via NFkB activation in human gingival fibroblasts. *Arch. Oral Biology*. 2009;54:251-257.
215. Nisha KJ, Nandakumar K, Shenoy KT, Janam P. Periodontal disease and *Helicobacter pylori* infection: a community-based study using serology and rapid urease test. *J Investig Clin Dent*. 2016;7(1):37-45.
216. Román-Román A, Giono-Cerezo S, Camorlinga-Ponce M, Martínez-Carrillo DN, Loaiza-Loeza S, Fernández-Tilapa G. vacA genotypes of *Helicobacter pylori* in the

oral cavity and stomach of patients with chronic gastritis and gastric ulcer. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31:130-135.

217. Schwahn C, Samietz S, Mundt T, et al. Reducing uncertainty in estimating associations of oral exposures with *Helicobacter pylori* serology in the general population. *J Clin Periodontol*. 2018;45:1056-1068.

218. Sean WP, Metzger DA, Higuchi R. Chelex 100 as a Medium for Simple Extraction of DNA for PCR-Based Typing from Forensic Material. *BioTechniques*. 2013;54(3):134-139.

219. Sela MN. Role of *Treponema denticola* in periodontal diseases. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2001;12(5):399-413.

220. Settem RP, El-Hassan AT, Honma K, Stafford GP, Sharma A. *Fusobacterium nucleatum* and *Tannerella forsythia* induce synergistic alveolar bone loss in a mouse periodontitis model. *Infect Immun*. 2012;80(7):2436-2443. doi: 10.1128/IAI.06276-11.

221. Sharma A. Virulence mechanisms of *Tannerella forsythia*. *Periodontol 2000*. 2010;54:106–116.

222. Socransky SS, Haffajee AD. Microbial mechanism in the pathogenesis of destructive periodontal diseases: a critical assessment. *J. Periodontal. Res*. 1991(26):195-201.

223. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL. Microbial Complexes in Subgingival Plaque. *Journal of Clinical Periodontology*. 1998;25(2):134–144.

224. Song HY, Li Y. Can eradication rate of gastric *Helicobacter pylori* be improved by killing oral *Helicobacter pylori*? *World J Gastroenterol*. 2013;19:6645–6650.

225. Struillou X, Boutigny H, Soueidan A, Layrolle P. Experimental animal models in periodontology: a review. *Open Dent J*. 2010;4:37-47. doi: 10.2174/1874210601004010037.

226. Talukder MA, Johnson WM, Varadharaj S, et al. Chronic cigarette smoking causes hypertension, increased oxidative stress, impaired NO bioavailability, endothelial

dysfunction, and cardiac remodeling in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;300(1):388-396.

227. Twetman S, Derawi B, Keller M, Ekstrand K, Yucel-Lindberg T, Stecksén-Blicks C. Short-term effect of chewing gums containing probiotic *Lactobacillus reuteri* on the levels of inflammatory mediators in gingival crevicular fluid. *Acta Odontol Scand*. 2009;67(1):19-24.

228. Tymkiw KD, Thunhell DH, Johnson GK, Joly S, Burnell KK, Cavanaugh JE, et al. Influence of smoking on gingival crevicular fluid cytokines in severe chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2011;38:219-228.

229. Vicario M, Santos A, Violant D, Nart J, Giner L. Clinical changes in periodontal subjects with the probiotic *Lactobacillus reuteri* Prodentis: a preliminary randomized clinical trial. *Acta Odontol Scand*. 2013;71(3-4):813-819. doi: 10.3109/00016357.2012.734404.

230. Visser L, Blout ER. The use of p-nitrophenyl-N-test-butyl-oxycarbonyl-L-alaninate as substrate for elastase. *Biochem. of biophys. acta*. 1972;268(1):275-280.

231. Vivekananda MR, Vandana KL, Bhat KG. Effect of the probiotic *Lactobacilli reuteri* (Prodentis) in the management of periodontal disease: a preliminary randomized clinical trial. *J Oral Microbiol*. 2010;2. doi: 10.3402/jom.v2i0.5344.

232. Wang XM, Yee KC, Hazeki-Taylor N, Li J, Fu HY, Huang ML, Zhang GY. Oral *Helicobacter pylori*, its relationship to successful eradication of gastric *H. pylori* and saliva culture confirmation. *J Physiol Pharmacol*. 2014;65:559-566.

233. WHO global report on trends in prevalence of tobacco smoking 2000–2025, second edition [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018 [cited 2019 May 8].

120 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272694/9789241514170-eng.pdf?ua=1>.

234. Yang NY, Zhang Q, Li JL, Yang SH, Shi Q. Progression of periodontal inflammation in adolescents is associated with increased number of *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythensis*, and *Fusobacterium nucleatum*. *Int J Paediatr Dent*. 2014;24:226-233.

235. Zheng H, Liu Y, Huang T, Fang Z, Li G, He S. Development and characterization of a rat model of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) induced by sidestream cigarette smoke. *Toxicol Lett.* 2009;189(3):225-234. doi: 10.1016/j.toxlet.2009.06.850.

236. Zolotukhina OL, Romanova IuG, 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. *Wiadomości Lekarskie.* 2018;LXXI(9):1695-1700.

237. Zolotukhina OL, Romanova IuG, Pyndus TO, Romanov GO, Tkachenko IM. Evaluation the effectiveness of treatment-and-prophylactic complex in tobacco-addicted patients with chronic generalized periodontitis on the background of chronic hyperacid gastritis. *Wiadomości Lekarskie.* 2020;LXXIII(12, part1):2607–2611.

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Кравченко ЛС, Романова ЮГ, Золотухіна ОЛ. винахідники; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб лікування запальних захворювань тканин пародонту та слизової оболонки порожнини рота з елементами гіперкератозу в курців тютюну. Патент України №121919. 2017 Грудень 26. *(Участь здобувача полягає в наборі матеріалу, аналізі результатів).*
2. Романова ЮГ, Золотухіна ОЛ. Вплив екзогенного фактору – тютюнопаління та супутньої патології шлунку на стан тканин пародонта (огляд літератури). Експериментальна та клінічна стоматологія. 2018;(1(2)):14-17. *(Участь здобувача полягає в аналізі наукових даних, написанні статті).*
3. Золотухіна ОЛ. Оцінка клінічного стану тканин пародонта тютюнозалежних пацієнтів на тлі хронічного гіперацидного гастриту. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених). Тези доповідей; 2018 Квітень 19-20; Одеса. Одеса: ОНМедУ; 2018, с. 152. *(Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, лікуванні хворих, аналізі отриманих результатів, написанні тез).*
4. Золотухіна ОЛ, Романова ЮГ. Патогенетичні аспекти розвитку захворювань тканин пародонта на тлі патології шлунка (огляд літератури). Вісник проблем біології і медицини. 2018;2(144):23-25. *(Участь здобувача полягає в аналізі наукових даних, написанні статті).*
5. Золотухина ЕЛ, Кравченко ЛС, Седлецкая АА. Клиническая эффективность применения нового локального метода лечения и профилактики воспалительных заболеваний пародонта у курящих после закрытого кюретажа. Материалы нац. конгр. с междунар. участием. Паринские чтения 2018.

Перспективные решения в прогнозировании, диагностике, лечении и реабилитации заболеваний черепно-челюстно-лицевой области и шеи. Сборник трудов; 2018 Май 3-4; Минск. Минск: БГУ; 2018, с. 216-218. *(Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, лікуванні хворих, аналізі отриманих результатів, написанні тез).*

6. Кравченко ЛС, Золотухіна ОЛ, Романова ЮГ. винахідники; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб місцевого лікування запальних захворювань слизової оболонки порожнини рота і тканин пародонта. Патент України №130112. 2018 Листопад 26. *(Участь здобувача полягає в наборі матеріалу, аналізі результатів).*

7. Кравченко ЛС, Романова ЮГ, Золотухіна ОЛ, Герасимова ІВ, Івченко НА. Спосіб місцевого лікування запальних захворювань слизової оболонки порожнини рота і тканин пародонту: інформ. лист № 190. Київ: Фотоофсетна лаб. Укрмедпатентінформ МОЗ України; 2018. 3 с. *(Участь здобувача полягає в наборі матеріалу, аналізі результатів).*

8. Zolotukhina OL, Romanova IuG, 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. Wiadomości Lekarskie. 2018;LXXI(9):1695-1700. *(Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих результатів, написанні статті).*

9. Золотухіна ОЛ, Романова ЮГ, Кравченко ЛС. Особливості перебігу запальних захворювань тканини пародонта на тлі супутніх кислотозалежних захворювань шлунку. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Медичні науки: напрямки та тенденції розвитку в Україні та світі. Тези доповідей; 2019 Червень 14-15; Одеса. Одеса: ГО «Південна фундація медицини»; 2019, с. 21-26. *(Участь здобувача полягає в аналізі наукових даних, написанні тез).*

10. Золотухіна ОЛ, Чумаченко ВА, Романова ЮГ. Біохімічні маркери ротової рідини тютюнозалежних пацієнтів із запальними захворюваннями тканин

пародонта на тлі хронічного гіперацидного гастриту. Одеський медичний журнал. 2019;(6(176)):20-23. *(Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, заборі матеріалу для подальших лабораторних досліджень, аналізі отриманих результатів, написанні статті).*

11. Золотухіна ОЛ, Єрьомін ЮВ, Кравченко ЛС, Бас ОА. Методи діагностики інфекції *Helicobacter pylori* порожнини рота у стоматологічній практиці. Інтегративна антропологія. 2019;(1(33)):28-32. *(Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, заборі матеріалу для подальших біохімічних досліджень, аналізі отриманих результатів, написанні статті).*

12. Золотухіна ОЛ, Романова ЮГ. Динаміка біохімічних маркерів ротової рідини тютюнозалежних пацієнтів із запальними захворюваннями тканин пародонта на тлі хронічного гіперацидного гастриту впродовж лікування із застосуванням лікувально-профілактичного комплексу. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020;5(3(25)):319-327. *(Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, заборі матеріалу для подальших лабораторних досліджень, лікуванні хворих, аналізі отриманих результатів, написанні статті).*

13. Золотухіна ОЛ. Оцінка показників швидкості слиновиділення та стану кислотно-лужного балансу ротової рідини в динаміці лікування тютюнозалежних пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом на тлі хронічного гіперацидного гастриту. Вісник стоматології. 2020;35(1(110)):18-22.

14. Золотухіна ОЛ, Романова ЮГ. Ефективність комплексного лікування хронічного генералізованого пародонтиту у тютюнозалежних пацієнтів з хронічним гіперацидним гастритом у віддалені строки спостережень. Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. Сучасні тенденції у медичних та фармацевтичних науках. Тези доповідей; 2020 Грудень 4-5; Київ. Київ: ГО «Київський медичний науковий центр»; 2020, с. 45-49. *(Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, заборі матеріалу, лікуванні хворих, аналізі отриманих результатів, написанні тез).*

15. Золотухіна ОЛ, Романова ЮГ, Шнайдер СА. Характеристика змін мікрофлори пародонтальних кишень після комплексного лікування

тютюнозалежних пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом на тлі хронічного гіперацидного гастриту. Вісник стоматології. 2020;37(3(112)):30-35. *(Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, заборі матеріалу для подальших лабораторних досліджень, лікуванні хворих, аналізі отриманих результатів, написанні статті).*

16. Золотухіна ОЛ, Романова ЮГ, Скиба ВЯ, Гнатенко ВМ. Оцінка стану гемодинаміки в системі мікроциркуляції тканин пародонта у тютюнозалежних пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом на тлі хронічного гіперацидного гастриту. Вісник проблем біології і медицини. 2020;4(158):338-342. *(Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, лікуванні хворих, аналізі отриманих результатів, написанні статті).*

17. Золотухіна ОЛ, Романова ЮГ, Маслов ОВ. Визначення поширеності оральної інфекції *Helicobacter pylori* у тютюнозалежних пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом на тлі хронічного гіперацидного гастриту впродовж лікування. Проблеми безперервної медичної освіти та науки. 2020;4(40):50-54. *(Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, заборі матеріалу для подальших біохімічних досліджень, лікуванні хворих, аналізі отриманих результатів, написанні статті).*

18. Zolotukhina OL, Romanova IuG, Pyndus TO, Romanov GO, Tkachenko IM. Evaluation the effectiveness of treatment-and-prophylactic complex in tobacco-addicted patients with chronic generalized periodontitis on the background of chronic hyperacid gastritis. Wiadomości Lekarskie. 2020;LXXIII(12, part1):2607-2611. *(Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, лікуванні хворих, аналізі отриманих результатів, написанні статті).*

Додаток В

1

КАРТА ОБСТЕЖЕННЯ СТАНУ ПОРОЖНИНИ РОТА № _____

Дата огляду: " ____ " _____ 20__ г.

ПІБ _____

Рік народження: _____ Стать: _____

Місце проживання: _____

Первинний огляд / повторний огляд _____

Скарги: _____

Перенесені та супутні захворювання: _____

Дані об'єктивного дослідження, зовнішній огляд: _____

Тютюнопаління: _____

1. Оцінка стану твердих тканин зубів

Зубна формула:

Дати оглядів	в/ш	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
	н/ш	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38

C - карієс, P - пульпіт, Pt - періодонтит, Lp - локалізований пародонтит, Gr - генералізований пародонтит, R - корінь, A - відсутній, Cd - коронка, Pl - пломба, F - фасетка, ar - штучний зуб, r - реставрація, H - гемісекція, Am - ампутація, res - резекція, pin - штифт, I - імплантат, Rp - реплантація, Dc - зубний камінь.

Прикус: _____

2. Індексна оцінка стану гігієни порожнини рота та тканин пародонту

Гігієнічні індекси

Green—Vermillion - OHI-S (1964) визначення спрощеного індексу гігієни ротової порожнини фарбуванням вестибулярних поверхонь 16, 11, 26, 31, і язичних поверхонь 36 і 46 зубів розчином Шиллера-Писарева. Визначають спочатку індекс зубного нальоту — *Debris-index (DI)*, а потім індекс зубного каменю — *Calculus-index (CI)*. Отримані результати підсумовують.

Бал	Зубний наліт (DI)	Зубний камінь (CI)
0	відсутній	не визначено
1	вкриває 1/3 поверхні коронки зуба	над'ясенний зубний камінь вкриває 1/3 коронки зуба
2	вкриває 2/3 поверхні зуба	над'ясенний камінь вкриває 2/3 коронки зуба, під'ясенний камінь у вигляді окремих конгломератів
3	вкриває більш ніж 2/3 поверхні зуба	над'ясенний камінь вкриває 2/3 коронки зуба і (або) під'ясенний зубний камінь вкриває прилягальну частину зуба

$$DI \text{ або } CI = \frac{\text{сума показників кожного зуба}}{6}$$

Дата	До лікування	Через 7 днів	Через 14 днів	Через 21 добу	Через 6 місяців	Через 12 місяців	Через 18 місяців
Індекс							
OHI-S, бали							

Сума балів	Оцінка показника ONI-S	Рівень гігієни порожнини рота
0 – 0,6	низький	добрий
0,7 – 1,6	середній	задовільний
1,7 – 2,5	високий	незадовільний
більш 2,6	дуже високий	поганий

Пародонтальні індекси

Пародонтальний індекс (PI) Russel A. (1956) використовується для визначення запально-деструктивних змін в пародонті. При його визначенні оцінюється стан пародонту навколо кожного зуба.

- 0 - запалення відсутнє;
- 1 - легке запалення, яке не охоплює всі ясна навколо зуба;
- 2 - запалення охоплює всю поверхню ясен навколо зуба, але епітеліальне прикріплення не порушено (пародонтальної кишені немає);
- 4 - при вищезгаданих даних на рентгенограмі спостерігається резорбція верхівок міжальвеолярних перетинок;
- 6 - запалення ясен, наявність пародонтальної кишені, зуб нерухомий на рентгенограмі спостерігається резорбція кісткової тканини до $\frac{1}{2}$;
- 8 - зуб рухливий, є пародонтальні кишені на рентгенограмі спостерігається резорбція кісткової тканини більш $\frac{1}{2}$ довжини кореня.

$$PI = \frac{\text{Сума показників кожного зуба у балах}}{\text{Кількість зубів}}$$

Дата Індекс	До лікування	Через 7 днів	Через 14 днів	Через 21 добу	Через 6 місяців	Через 12 місяців	Через 18 місяців
PI, бали							

Ступінь захворювання

Критерії оцінки:

- 0,1 – 1,0 початкова і перша стадія захворювання (пародонтит легкого ступеня);
- 1,5 – 4,0 друга стадія захворювання (пародонтит середнього ступеня важкості);
- 4,0 – 8,0 третя стадія захворювання (пародонтит важкого ступеня).

PMA, Payma (1960) папілярно-маргінально-альвеолярний індекс – використовується для оцінки запального процесу ясен, оцінюється за ступенем забарвлення ясен розчином Шиллера-Писарева.

- 0 - запалення відсутнє
- 1 - запалення ясенного сосочка (P)
- 2 - запалення ясенного сосочка й ясенного краю (M)
- 3 - запалення маргінальних й альвеолярних ясен (A)

$$PMA = \frac{\text{Сума показників у балах}}{3 \times \text{число зубів}} \times 100\%$$

Дата Індекс	До лікування	Через 7 днів	Через 14 днів	Через 21 добу	Через 6 місяців	Через 12 місяців	Через 18 місяців
PMA, %							

Ступінь гінгівіту (за PMA):

- 0 % - норма
- до 25 % - легка ступінь важкості гінгівіту
- 25... 50 % - середня ступінь важкості гінгівіту
- більш 50 % - важка ступінь гінгівіту

Визначення симптому кровоточивості SBI / модифікація Mühlleman H.P., Son S. (1971), модифікація Cowell I. (1975): проводиться методом зондування ясенної борозни за допомогою пародонтального зонда в області «зубів Рамфьорда». Кінчик зонда легко притискають до стінки борозни і повільно ведуть від медіальної до дистальної сторони зуба.

0 - немає кровоточивості

1 – якщо кровоточивість з'являється не раніше, ніж через 30 секунд

2 – при зондуванні кровоточивість з'являється після проведення кінчиком зонда по стінці борозни в межах 30 секунд

3 - кровоточивість з'являється одразу після проведення кінчиком зонда по стінці борозни.

Дата Індекс	До лікування	Через 7 днів	Через 14 днів	Через 21 добу	Через 6 місяців	Через 12 місяців	Через 18 місяців
SBI, бали							

3. Біохімічні дослідження загальної уреазної активності (ХЕЛПІЛ® - тест (ООО «АМА»), зубний наліт з поверхонь молярів верхньої та нижньої щелепи):

Виращення реакції		Результати експрес-тесту	Рівень уреазної активності
« - »	негативна реакція	тест не змінив копів	-
« + »	слабо виражена позитивна реакція	зміна кольору навколо д/з шириною до 1 мм	низький рівень
« ++ »	помірна позитивна реакція	зміна кольору навколо д/з шириною від 1 до 2 мм	середній рівень
« +++ »	різко виражена позитивна реакція	зміна кольору навколо д/з шириною більш 2 мм	високий рівень

Показник	Період			
	До лікування	Після лікування	Через 6 місяців	Через 12 місяців
ХЕЛПІЛ – тест				

4. Фізико-хімічні дослідження (ротова рідинка):

Показники	Дата						
	До лікування	Через 7 днів	Через 14 днів	Через 21 день	Через 6 місяців	Через 12 місяців	Через 18 місяців
pH ротової рідини							
Швидкість слиновиділення, мл/хв							

5. Біохімічне дослідження (ротова рінина):

Показники	Період						
	До лікування	Через 7 днів	Через 14 днів	Через 21 день	Через 6 місяців	Через 12 місяців	Через 18 місяців
Каталаза, мккат/л							
Уреаза, мккат/л							
Малоновий діальдегід, мкмоль/л							
АП-індекс							
Лізоцим, Од/л							
Супероксидисмутаза, од./л							
Еластаза, мккат/л							
Дієнові кон'югати, мкмоль/л							
Ступінь дисбіозу							

6. Ультразвукове дослідження кровотоку пародонту:

Період	До лікування	Після лікування	Через 6 місяців	Через 18 місяців
Показник				
Ri				
Pi				

7. Молекулярно-біологічне дослідження (вміст ясенної борозни, пародонтальної кишені):

Патогени	<i>A. actinomycetem comitans</i>	<i>T. forsythia</i>	<i>T. denticola</i>	<i>P. intermedia</i>	<i>F. nucleatum</i>	<i>P. gingivalis</i>	<i>P. endodontalis</i>	<i>H. pylori</i>
Період								
До лікування								
Після лікування								

Згода щодо плану обстеження та лікування:

Я, _____ згоден із запропонованим планом обстеження і лікування.

Підпис пацієнта

/ _____ /

Підпис лікаря

/ _____ /

1. Контрольна група

2. План лікування пацієнтів підгрупи Г1.1 основної групи, групи порівняння Г2:

Лікарський засіб	Методика призначення
Гель «Апісан»	Наносити на уражені ділянки ясен тонким шаром (0,05-0,2 г), впливати ультрафонофорезом (при частоті коливань 830 кГц, інтенсивністю 0,4 Вт/см ² у імпульсному режимі) експозицією 5 хв., один раз на добу, загальним курсом 10 процедур через день У вигляді аплікацій, тонким шаром у кількості 0,05-0,2 г на уражені ділянки тканин пародонту, 2-3 рази на добу (вранці та ввечері) за допомогою гігієнічної палички, після прийому їжі та гігієнічних заходів порожнини рота, експозицією 15 хвилин
БіоГая ПроДентіс (BioGaia ProDentis)	По 1 пастилки 2 рази на добу після їжі та чищення зубів: 1-ша пастилка після сніданку, 2-га пастилка перед сном, до повного розсмоктування у ротовій порожнині, впродовж 2 тижнів
Детралекс	По 1 таблетці (1000 мг) 1 раз на добу, під час сніданку, впродовж 6 місяців

3. План лікування пацієнтів підгрупи Г1.2 основної групи:

Лікарський засіб	Методика призначення
Гель КМЦ (без біологічно активних речовин)	Наносити на уражені ділянки ясен тонким шаром (0,05-0,2 г), впливати ультрафонофорезом (при частоті коливань 830 кГц, інтенсивністю 0,4 Вт/см ² у імпульсному режимі) експозицією 5 хв., один раз на добу, загальним курсом 10 процедур через день

Додаток С

ДОДАТОК №1 ДО ІСТОРІЇ ХВОРОБИ СТОМАТОЛОГІЧНОГО ХВОРОГО

IIIБ

Дата рождения: _____ Стать Ч / Ж

Діагноз

Щоденник призначень

План лікування пацієнтів підгрупи Г1.1 основної групи

Дата	Лікарський заходи	Методика призначення
	Гель «Апісан»	Наносити на уражені ділянки ясен тонким шаром (0,05-0,2 г), впливати ультрафонофорезом (при частоті коливань 830 кГц, інтенсивністю 0,4 Вт/см ² у імпульсному режимі) експозицією 5 хв., один раз на добу, загальним курсом 10 процедур через день
	Гель «Апісан»	У вигляді аплікацій, тонким шаром у кількості 0,05-0,2 г на уражені ділянки тканин пародонту, 2-3 рази на добу (вранці та ввечері) за допомогою гігієнічної палички, після прийому їжі та гігієнічних заходів порожнини рота, експозицією 15 хвилин
	БіоГая ПроДентіс (BioGaia ProDentis)	По 1 пастилки 2 рази на добу після їжі та чищення зубів: 1-ша пастилка після сніданку, 2-га пастилка перед сном, до повного розсмоктування у ротовій порожнині, впродовж 2 тижнів
	Детралекс	По 1 таблетці (1000 мг) 1 раз на добу під час сніданку, напротязі 6 місяців

Додаткова інформація

[illegible]

Аспірант кафедри терапевтичної стоматології

О.Л.Золотухіна

ДОДАТОК №1 ДО ІСТОРІЇ ХВОРОБИ СТОМАТОЛОГІЧНОГО ХВОРОГО

1115

Дата рождения: _____ Стать Ч / Ж

Діагноз

Щоденник призначень

План лікування пацієнтів група Г1.2

[illegible]

Додаткова інформація

[illegible]

Аспірант кафедри терапевтичної стоматології

О.Л.Золотухіна

ДОДАТОК №1 ДО ІСТОРІЇ ХВОРОБИ СТОМАТОЛОГІЧНОГО ХВОРОГО

IIIБ

Дата рождения:	Статья Ч / Ж
----------------	--------------

Діагноз

Щоденник призначень

План лікування пацієнтів групи порівняння Г2

Дата	Лікарський заходи	Методика призначення
	Гель «Апісан»	Наносити на уражені ділянки ясен тонким шаром (0,05-0,2 г), впливати ультрафонофорезом (при частоті коливань 830 кГц, інтенсивністю 0,4 Вт/см ² у імпульсному режимі) експозицією 5 хв., один раз на добу, загальним курсом 10 процедур через день
	Гель «Апісан»	У вигляді аплікацій, тонким шаром у кількості 0,05-0,2 г на уражені ділянки тканин пародонту, 2-3 рази на добу (вранці та ввечері) за допомогою гігієнічної палички, після прийому їжі та гігієнічних заходів порожнини рота, експозицією 15 хвилин
	БіоГая ПроДентіс (BioGaia ProDentis)	По 1 пастилки 2 рази на добу після їжі та чищення зубів: 1-ша пастилка після сніданку, 2-га пастилка перед сном, до повного розсмоктування у ротовій порожнині, впродовж 2 тижнів
	Детралекс	По 1 таблетці (1000 мг) 1 раз на добу під час сніданку, напротязі 6 місяців

Додаткова інформація

[illegible]

Аспірант кафедри терапевтичної стоматології

О.Л.Золотухіна

Додаток D

ДОДАТОК №2 ДО ІСТОРІЇ ХВОРОБИ СТОМАТОЛОГІЧНОГО ХВОРОГО

Тестування пацієнтів – курців

Тест К. Фагерстрема для визначення ступеню нікотинної залежності.

П/н	Питання	Відповіді	Бали
1.	Як скоро після того, як Ви прокинулися, Ви вкурюєте першу сигарету?	а) Протягом перших 5 хвилин. б) Протягом 6-30 хвилин. в) Протягом 31-60 хвилин. г) Не раніше, ніж через годину.	3 2 1 0
2.	Чи складно для Вас утриматися від куріння в місцях, де куріння заборонено?	а) Так. б) Ні.	1 0
3.	Від якої сигарети Ви не можете легко відмовитися?	а) Перша вранці. б) Усі останні.	1 0
4.	Скільки сигарет Ви вкурюєте в день?	а) менше 10. б) від 11 до 20. в) від 21 до 30. г) 31 і більш.	0 1 2 3
5.	Коли Ви більше курите - вранці або протягом дня?	а) Вранці. б) Протягом дня.	1 0
6.	Чи палите Ви під час хвороби, коли повинні дотримуватися постільного режиму?	а) Так. б) Ні.	1 0

Ступінь нікотинної залежності:

Критерії оцінки	Відмітка
0 – 3 низький рівень нікотинної залежності	
4 – 5 середній рівень нікотинної залежності	
6 – 10 високий рівень нікотинної залежності	

Додаток Е



Додаток F



Додаток Г



**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА УКРАЇНИ З ПИТАНЬ
БЕЗПЕЧНОСТІ ХАРЧОВИХ ПРОДУКТІВ ТА ЗАХИСТУ СПОЖИВАЧІВ**
вул. Б. Грінченка, 1, м. Київ, 01001, тел. 279-12-70, 279-75-58, факс 279-48-83,
e-mail: info@consumer.gov.ua

ЗАТВЕРДЖУЮ
Голова Держпродспоживслужби
Лаца В.І.
(підпис, пов. посадовий)


ВИСНОВОК
державної санітарно-епідеміологічної експертизи

від 11.09 2017 р. № 602-123-20-1/28186

Об'єкт експертизи Гель «Апісан»

виготовлений у відповідності із ТУ У 20.4-02010801-001:2012 «Засоби для догляду за порожниною рота»
(ТУ, ДСТУ, ГОСТ)

Код за ДКПП 20.52.18

Сфера застосування та реалізації об'єкта експертизи побут, стоматологічні кабінети, аптечна мережа (як супутній товар), торгівля

Країна-виробник Україна, «Одеський національний медичний університет», 65082, м. Одеса, Валіховський пров. 2, т. (048) 723-22-15, e-mail: office@odmu.edu.ua код за ЄДРПОУ 02010801
(адреса, місцезнаходження, телефон, факс, E-mail, веб-сайт)

Заявник експертизи Україна, «Одеський національний медичний університет», 65082, м. Одеса, Валіховський пров. 2, т. (048) 723-22-15, e-mail: office@odmu.edu.ua код за ЄДРПОУ 02010801
(адреса, місцезнаходження, телефон, факс, E-mail, веб-сайт)

Дані про контракт на постачання об'єкта в Україну вітчизняний виробник

Об'єкт експертизи відповідає встановленим медичним критеріям безпеки/показникам:
індекс гострої токсичності при введенні у шлунок – 0 балів, індекс гострої токсичності при нанесенні на шкіру – 0 балів, індекс шкіро-подразнюючої дії – 0 балів, індекс подразнюючої дії на слизову оболонку ротової порожнини – 0 балів, кількість мезофільних аеробних та факультативно-анаеробних мікроорганізмів КУО/г (см³) < 100, бактерії род. Enterobacteriaceae в 1 г (см³) – відсутні, Staphylococcus aureus в 1 г (см³) – відсутні.

Pseudomonas aeruginosa в 1 г (см³) – відсутні, дріжджі та плісняві гриби в 1 г (см³) – відсутні, відповідно до вимог ДСанПіН 2.2.9.027-99 «Державні санітарні правила і норми безпеки продукції парфумерно-косметичної промисловості», затв. постановою Головного державного санітарного лікаря України № 27 від 01.07.1999 р.

Необхідними умовами використання/застосування, зберігання, транспортування, утилізації, знищення є:

Гель «Апісан» може бути використаний згідно з призначенням та способом, вказаним на етикетці. Реалізація через аптечну мережу (як супутній товар), оптову та роздрібну торгівлю, при умові дотримання вимог транспортування і зберігання.

За результатами державної санітарно-епідеміологічної експертизи гель «Апісан» за наданим заявником зразком відповідає вимогам діючого санітарного законодавства України і за умови дотримання вимог цього висновку може бути використаний в заявленій сфері застосування.

Термін придатності 24 місяці з дати виготовлення

Інформація щодо етикетки, інструкції, правил тощо повинна бути надана етикетка.

Висновок дійсний на термін дії ТУ У 20.4-02010801-001:2012 «Засоби для догляду за порожниною рота»

Відповідальність за дотримання вимог цього висновку несе заявник.

Показники безпеки, які підлягають контролю на кордоні контролю за показниками безпеки на кордоні не потребують

Показники безпеки, які підлягають контролю при митному оформленні контролю за показниками безпеки при митному оформленні не потребують

Поточний державний санітарно-епідеміологічний нагляд здійснюється згідно з вимогами цього висновку: контроль продукції згідно ДСанПіН 2.2.9.027-99 «Державні санітарні правила і норми безпеки продукції парфумерно-косметичної промисловості» за показником - індекс подразнюючої дії на слизову оболонку ротової порожнини, періодичність контролю один раз на рік.

Комісія з питань державної санітарно-епідеміологічної експертизи ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О.М. Марзєсва НАМНУ» 02660, м. Київ, вул. Попудренка, 50, тел.: (044) 559-34-22.

(найменування місця знаходження, телефон, факс, E-mail, WWW)

Протокол експертизи № 1428 від 10.08.2017 року

(№ протоколу, дата його затвердження)

Заст. голови експертної комісії

Бабій В.Ф.

(прізвище, ім'я, по батькові)

(підпис)



Додаток Н



**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА УКРАЇНИ З ПИТАНЬ
БЕЗПЕЧНОСТІ ХАРЧОВИХ ПРОДУКТІВ ТА ЗАХИСТУ СПОЖИВАЧІВ**
вул. Б. Грінченка, 1, м. Київ, 01001, тел. 279-12-70, 279-75-58, факс 279-48-83,
e-mail: info@consumer.gov.ua

ЗАТВЕРДЖУЮ
Голова Держпродспоживслужби
Лана В.І.



ВИСНОВОК
державної санітарно-епідеміологічної експертизи

від 12.09. 2017 р. № 602-123-20-2/28574

Об'єкт експертизи РЦ У 20.4-02010801-001/3:2017 Гель «Апісан» до ТУ У 20.4-02010801-001:2012 «Засоби для догляду за порожниною рота»

Код за ДКПП 20.52.18

Сфера застосування та реалізації об'єкта експертизи Виробництво засобів для догляду за порожниною рота

Розробник Україна, «Одеський національний медичний університет», 65082, м. Одеса, Валіховський пров. 2, т. (048) 723-22-15, e-mail: office@odmu.edu.ua код за ЄДРПОУ 02010801
(адреса, місцезнаходження, телефон, факс, E-mail, веб-сайт)

Заявник експертизи Україна, «Одеський національний медичний університет», 65082, м. Одеса, Валіховський пров. 2, т. (048) 723-22-15, e-mail: office@odmu.edu.ua код за ЄДРПОУ 02010801
(адреса, місцезнаходження, телефон, факс, E-mail, веб-сайт)

За результатами державної санітарно-епідеміологічної експертизи об'єкт РЦ У 20.4-02010801-001/3:2017 Гель «Апісан» до ТУ У 20.4-02010801-001:2012 «Засоби для догляду за порожниною рота» відповідає вимогам діючого санітарного законодавства України і може бути погоджена (затверджена)

Висновок дійсний на термін дії ТУ У 20.4-02010801-001:2012 «Засоби для догляду за порожниною рота»

Відповідальність за дотримання вимог цього висновку несе заявник.
Комісія з питань державної санітарно-епідеміологічної експертизи ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О.М. Марзєсва НАМНУ» 02094, м. Київ, вул. Попудренка, 50, тел.: (044) 559-34-22.
(найменування місцезнаходження, телефон, факс, E-mail, WWW)

Протокол експертизи № 1429 від 10.08.2017 року
(N протоколу, дата його затвердження)

Заст. голови експертної комісії Бабій В.Ф.
(підпис) (підпис)