

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ СТОМАТОЛОГІЇ ТА ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ХІРУРГІЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

Кваліфікована наукова
праця на правах рукопису

ПИНДУС ВОЛОДИМИР БОГДАНОВИЧ

616.31-08-039.71:[616-053.8+616.31-002]

ДИСЕРТАЦІЯ
КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ КОНЦЕПЦІЇ
ДИФЕРЕНЦІЙНОГО ПІДХОДУ ДО ЛІКУВАННЯ ТА
ПРОФІЛАКТИКИ ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТУ РІЗНОГО
СТУПЕНЮ ТЯЖКОСТІ

14.01.22-стоматологія

Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень.

Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

АНОТАЦІЯ

Пиндус В.Б. Клініко-експериментальне обґрунтування концепції диференційного підходу до лікування та профілактики захворювань пародонту різного ступеню тяжкості. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія. – Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», Одеса, 2026.

Дисертаційна робота присвячена теоретичному узагальненню і новому вирішенню актуальної наукової проблеми в стоматології, що полягає в підвищенні ефективності лікування та профілактики захворювань пародонту різного ступеню тяжкості,

Метою даного дослідження було клініко-експериментальне обґрунтування концепції диференційного підходу до лікування та профілактики захворювань пародонту різного ступеню тяжкості шляхом розробки лікувально-профілактичного комплексу, який володіє антиоксидантною, антидисбіотичною, протизапальною дією, покращує обмін речовин та підвищує неспецифічну резистентність.

Для досягнення поставленої мети дисертаційного дослідження нами були проведені клініко-лабораторні та експериментальні дослідження.

В епідеміологічних дослідженнях прийняли участь 267 пацієнтів, які зверталися до стоматологів з метою лікування стоматологічних захворювань. При стоматологічному огляді нами була відібрана група хворих з захворюваннями пародонту різного ступеню тяжкості в кількості 120 пацієнтів жіночої та чоловічої статі в віці 35-60 років. Контрольну групу склали 10 практично здорових людей такого ж віку.

Відібрані для клініко-лабораторних досліджень пацієнти дали письмову згоду на проведення досліджень та забір клінічного матеріалу згідно протоколу клінічних досліджень, які були схвалені комісією з питань біоетики.

При клінічному дослідженні встановлено, що у відібраних для поглибленого дослідження хворих на пародонтит відмічається 100 % ураженість на карієс зубів, з інтенсивністю від $11,56 \pm 1,02$ в віці 35-39 років до $20,2 \pm 1,74$ у жінок 50-60 років та від $12,22 \pm 1,13$ у чоловіків 35-39 років до $15,81 \pm 1,49$ у чоловіків 50-60 років. Поведені дослідження свідчать, що у чоловіків та жінок в віці до 50 років інтенсивність ураження карієсом зубів не відрізняється. В той же час в віці від 50 до 60 років інтенсивність ураження твердих тканин зубів карієсом у жінок достовірно збільшується. Причинами цього можуть бути гормональні зміни специфічні для жінок.

При дослідженні пародонтальних індексів встановлено, що у жінок в віці 35-39 років вони значно гірші ніж у чоловіків такого ж віку. але в віці від 40 до 60 років пародонтальні показники у чоловіків різко погіршуються. Причинами таких змін можуть бути різниця способу життя, звички у догляді за порожниною рота.

Для груп ризику і розробки ефективних схем лікування та профілактики були проведені молекулярно-генетичні

Доведено, що по мірі розвитку захворювання середні значення вмісту метильованої ДНК гена RANKL в тканинах ясен при пародонтиті першого ступеню розвитку не відрізнявся від контрольної групи людей, а при розвитку тяжкості захворювання відмічається зменшення вмісту гена з 16,7 до 13,1 та 7,3 відповідно, а вміст гена OPG зростає з 5,9 до 11,4. який має важливе значення для гомеостатичного контролю періодонтальної зв'язки, а також захищає цемент від резорбції кореня. Зниження метилювання промотору гена свідчить про підвищення експресії цього гена, і підвищення вмісту RANKL, який стимулює остеокластогенез. Співвідношення RANKL/OPG допомагає враховувати епігенетичні зміни, які можуть модулювати активність та експресію ключових генів у пацієнтів з різним ступенем тяжкості захворювань пародонту.

Проведені молекулярно-генетичні дослідження дозволили персоніфікувати лікування захворювань у хворих з пародонтитом різного ступеня тяжкості.

Суттєвий негативний вплив пародонтит має і на кістковий метаболізм в організмі. На другому етапі наших досліджень нами проведені біофізичні дослідження хворих з захворюваннями пародонту у 63 пацієнтів різного ступеню тяжкості.

Результати біофізичних досліджень свідчать, що по мірі зростання ступеня тяжкості пародонтиту зростає відсоток пацієнтів з остеопенією кісткових тканин. Крім того, у 12,5 % пацієнтів при II-III ступені пародонтиту спостерігається остеопороз. У групі «стоматологічна норма» спостерігалася максимальна кількість пацієнтів (83,3 %), індекс BQI яких перебував у межах денситометричної норми, та мінімальна кількість (16,7 %) – з остеопенією.

Отримані результати денситометричних показників кісткової тканини пацієнтів з різним ступенем ураження пародонту свідчить про суттєвий зв'язок між ступенем захворювань тканин пародонту та процесами загального метаболізму в кісткових тканинах організму. Причому максимально процеси кісткового метаболізму в організмі були порушені у пацієнтів з II-III ступенем пародонтиту та мінімально – у пацієнтів з ХКГ та в нормі, що необхідно враховувати при розробці комплексної терапії при лікуванні захворювань пародонту.

Експериментальні дослідження були проведені на 32 білих щурах 2-х місячного віку з метою розробки та вивчення ефективності лікувально-профілактичного комплексу при пародонтиті.

При утриманні, годуванні, догляді та виведенні щурів з експерименту керувалися Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження (№ +1759-VI від 15.12 2009 р.) з урахуванням правил Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та наукових цілях (Страсбург, 18 березня 1986 р.)

Експериментальні тварини знаходилися на постійному раціоні харчування та питному режимі в віварії ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України»

В експериментальній частині ми моделювали експериментальний пародонтит з метою виявлення метаболічних порушень в досліджуваних тканинах та проводили корекцію виявлених метаболічних порушень.

Стан метаболічних порушень в альвеолярній кістці, слизових оболонках порожнини рота, та сироватки крові оцінювали по показниках маркерів запалення (активності еластази), лужної та кислої фосфатази), інтенсифікації перекисного окиснення ліпідів (вмісту малонового діальдегіду), контамінацію умовно-патогенних бактерій (активність уреаз) та антимікробного фактору і неспецифічної резистентності порожнини рота (активність лізоциму) та розраховували ступінь дисбіозу та оксидантно-прооксидантний індекс.

При моделюванні перекисного пародонтиту величина показника ступеню атрофії альвеолярного відростку достовірно збільшилась на 13,7 % в порівнянні з інтактною групою, що свідчить про наявність посиленних резорбційних процесів, викликаних розвитком пародонтиту.

В кістковій тканині щелеп щурів з перекисним пародонтитом достовірно (у 2,3 рази) знижується активність лужної фосфатази, яка є маркером остеобластів. При цьому достовірно (у 1,5 рази) підвищується активність кислої фосфатази, яка є маркером остеокластів, порівняно з інтактною групою.

Профілактика пародонтиту комплексом «Мінерол» в кістковій тканині щелеп щурів з експериментальним пародонтитом сприяла достовірному збільшенню активності лужної фосфатази в 1,7 рази та зниженню на 11,3 % активності кислої фосфатази у порівнянні з показниками тварин з модельованим перекисним пародонтитом.

В слизовій оболонці вміст МДА – кінцевого продукту перекисного окиснення ліпідів, достовірно підвищився у 1,6 рази, а активність антиоксидантного ферменту каталази при моделюванні перекисного пародонтиту достовірно знизилась на 21,7 % порівняно з показниками у

інтактних тварин. Антиоксидантно-прооксидантний індекс в даній групі достовірно знизився в 2 рази.

В сироватці крові щурів з експериментальним пародонтитом рівень активності ферменту еластази (маркеру запалення) та кислої фосфатази достовірно збільшилися у 1,6 рази,

Профілактичне застосування «Мінеролу» поряд з чищенням зубів пастою «Мінерол» попереджувало порушення у кістковій тканині альвеолярного відростку, слизовій оболонці порожнини рота та сироватці крові щурів з пародонтитом.

Додаткове введення шурам з експериментальним пародонтитом лікувально-профілактичного комплексу сприяло більш вираженій пародонтопротекторної ефективності. Ступень атрофії альвеолярного відростку був нижчим ніж у інтактних тварин, показники ремоделювання кістковій тканині щелеп відповідали нормальним значенням. У слизовій оболонці порожнини рота щурів під впливом «Мінеролу» та ЛПК маркери запалення, мікробного обсіменіння, перекисного окиснення ліпідів та активності антиоксидантної системи не відрізнялись від відповідного рівня у здорових щурів.

На основі проведеного клініко-експериментального дослідження обґрунтована закономірність розвитку пародонтиту, що необхідно враховувати при розробці лікувально-профілактичного комплексу при лікуванні захворювань пародонту різного ступеню тяжкості

Відповідно, розробка та впровадження ефективного лікувально-профілактичного комплексу для пацієнтів з пародонтальними захворюваннями стає важливим напрямком дослідження.

Нами проведено дослідження ефективності запропонованого нами лікувально-профілактичного комплексу у хворих з пародонтитом різного ступеню тяжкості. Із оглянутих пацієнтів було відібрано 120 хворих з пародонтитом різного ступеню тяжкості. Пацієнтів було поділено на наступні групи: 1-а група – хронічний катаральний гінгівіт (29 осіб, 19 – основна група,

10 – група порівняння); 2-а група – поч.-I ст. пародонтиту (31 особа, 20 – основна група, 11 – група порівняння); 3-я група – I-II ст. пародонтиту (32 особи, 19 – основна група, 13 – група порівняння); 4-а група – II-III ст. пародонтиту (28 осіб, 17 – основна група, 11 – група порівняння).

Нами була проведена оцінка біохімічних показників ротової рідини пацієнтів з різним ступенем ураження тканин пародонту до та в процесі лікувально-профілактичних заходів.

Отримані нами результати біохімічних досліджень ротової рідини у пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом, як в основній групі так і в групі порівняння, свідчать про посилення вільнорадикального окиснення ліпідів на тлі зниження активності антиоксидантного ферменту каталази, активності лізоциму та підвищення активності ферментів маркерів запалення - еластази, кислої фосфатази. Практично в 6 раз збільшувався ступінь дисбіозу. Застосування запропонованого нами лікувально-профілактичного комплексу в основній групі пацієнтів, котрий містить антиоксиданти та адаптогени, антидисбіотичні засоби вже через місяць призводив до нормалізації показників, що досліджувались. Нами також було відмічено зниження активності ферментів маркерів запалення та вмісту малонового діальдегіду у пацієнтів групи порівняння, котрим проводили тільки базову терапію. Однак, при цьому, досліджені показники активності ферментів запалення, вмісту малонового діальдегіду та ступеню дисбіозу в групі порівняння були значно вищими ніж показники у пацієнтів основної групи.

На протязі 2 років нами відмічалось зниження вищевказаних показників на тлі підвищення активності антиоксидантного ферменту каталази.

В процесі оцінки результатів біохімічного аналізу ротової рідини, можна зробити висновок, що у пацієнтів з пародонтитом I-II ступеню тяжкості був суттєво знижений антиоксидантний захист та антиоксидантно-прооксидантний індекс у 6,1–8,2 рази, підвищувалися маркери запалення – активність еластази у 5,5–5,9 рази, активність кислої фосфатази у 4,2 рази, рівень малонового діальдегіду (показник ПОЛ) у 2,5 рази, зниження

антимікробного захисту – зменшення активності лізоциму у 2,9 рази, підвищення мікробної контамінації – збільшення активності уреазу у 2,7–3,0 рази та підвищення ступеня орального дисбіозу у 8,4–9,6 рази.

Застосування розробленої схеми лікування хронічного генералізованого пародонтиту I-II ступеню тяжкості що містить – гель «Квертулідон», дієтичну добавку «Мінерол», зубну пасту «Мінерол» і «ОртомоЛ Імун» та проведення процедури ВВЧ демонструвало зниження запальних процесів, підвищення антиоксидантного та антимікробного захисту.

Результати біохімічного аналізу ротової рідини проведені на вихідному етапі у пацієнтів за умов хронічного генералізованого пародонтиту II-III ступеня тяжкості продемонстрували наступні зміни в ротовій порожнині – суттєве посилення процесів ПОЛ (рівень малонового діальдегіду був збільшений у 2,7–3,2 рази відповідно) запальних процесів (підвищення активності еластази у 6 разів та активності кислої фосфатази у 4 рази), зниження активності антиоксидантного захисту (активність каталази була знижена у 3,8–4,6 рази відповідно; антиоксидантно-прооксидантний індекс знижений у 10,6–14,8 рази відповідно), зменшення місцевої неспецифічної резистентності (лізоцимна активність знижена у 3,2–3,3 рази, відповідно), ступінь дисбіозу збільшений (у 10,6–11,3 рази відповідно), що свідчить про розвиток орального дисбіозу III ступеня, який відіграє суттєву роль в розвитку і погіршенні запальних процесів ротової порожнини.

Застосування на I етапі лікування хворих з хронічним генералізованим пародонтитом II-III ступеня тяжкості – зубної пасти «Мінерол», аплікації гелем «Квертулідон», «ОртомоЛ Імун» дієтичної добавки «Мінерол» та сеансів ВВЧ; на II етапі лікування – «Герон-віт», зубного еліксиру «Лізодент», зубних паст – «Lacalut Aktiv», «Lacalut Alpin», «Lacalut Extra Sensitive», «Lacalut Flora» та процедури ВВЧ призводили до зменшення ступіню мікробної контамінації на фоні одночасного підвищення рівня неспецифічного місцевого імунітету, що призводило до нормалізації мікробіоценозу ротової порожнини на тлі зниження ступеня орального

дисбіозу. Також, розроблений нами ЛПК у динаміці лікування чинив позитивний ефект на пародонт, сприяючи гальмуванню запального процесу, збільшуючи активність антиоксидантного ферменту на тлі зниження рівня перекисного окислення ліпідів, що також підтверджувалося позитивною динамікою біохімічних показників у найближчі та у віддалені терміни дослідження.

Отже застосований лікувально-профілактичний комплекс володіє вираженою протизапальною, антиоксидантною, імуностимулюючою, адаптогенною, антибактеріальною, мембранопротекторною та пародонтопротекторною дією.

Доведено, що застосування лікувально-профілактичних комплексів для хворих з різним ступенем тяжкості пародонтиту призводить до зниження приросту карієсу зубів, індексу РМА %, кровоточивості, зниження інтенсивності запалення (за активністю еластази та кислій фосфатази, процесів пероксидації ліпідів (за вмістом МДА) із одночасною активацією антиоксидантного захисту (за активністю каталази та антиоксидантно-прооксидантним індексом), підвищення неспецифічного антимікробного захисту (за активністю лізоциму), зменшення мікробної контамінації (за активністю уреаз) та зниження ступеню орального дисбіозу на всіх етапах лікування

Вперше за допомогою молекулярно-генетичних досліджень, в клініці доведено, за що вкрай-висока частотна терапія впливає на пародонтопротектори та проявляє антимікробну дію.

Проведені біофізичні дослідження показали, що у хворих з пародонтитом відмічається порушення функціонального стану мікрокапілярного русла ясен та зниження бар'єрного захисту.

Застосування запропонованого нами лікувально-профілактичного комплексів у хворих з різним ступенем тяжкості пародонтиту нормалізував функціональний стан мікрокапілярного русла ясен, підвищував ефективність функціональних реакцій, які забезпечують гомеостаз в порожнині рота.

Проведені нами дослідження показали високу лікувально-профілактичну ефективність запропонованих нами комплексів у хворих з різним ступенем тяжкості захворювань пародонту як відразу після лікування, так і через 6 місяців, 1 та 2 роки.

Ключові слова: пародонтит, стан тканин порожнини рота, молекулярно-генетичні дослідження, експериментальний пародонтит, активність ферментів, дисбіоз, лікувально-профілактичні комплекси.

SUMMARY

Pyndus V. B. Clinical and Experimental Substantiation of the Concept of a Differential Approach to the Treatment and Prevention of Periodontal Diseases of Varying Severity. - Qualifying scientific work on the rights of manuscripts .

Dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences in specialty 14.01.22 – Stomatology. – State institution "Institute of Stomatology and Maxillofacial Surgery, NAMS of Ukraine", Odesa, 2026.

The dissertation is devoted to the theoretical generalization and a novel solution of a topical scientific problem in dentistry—improving the effectiveness of the treatment and prevention of periodontal diseases of varying severity.

The aim of this study was the clinical-experimental substantiation of a concept for a differential approach to the treatment and prevention of periodontal diseases of different severity by developing a therapeutic-prophylactic complex possessing antioxidant, antidysbiotic, and anti-inflammatory effects, improving metabolism, and enhancing nonspecific resistance.

To achieve this aim, we conducted clinical-laboratory and experimental research.

The epidemiological studies involved 267 patients who consulted dentists for the treatment of dental diseases. During dental examination, we selected a group of 120 men and women aged 35–60 years with periodontal diseases of varying severity. A control group consisted of 10 practically healthy individuals of the same age.

All patients selected for the clinical-laboratory studies provided written informed consent for the research and sampling of clinical material in accordance with the clinical study protocol approved by the Bioethics Committee.

Clinical examination showed that the periodontitis patients chosen for in-depth study had 100 % caries prevalence, with caries intensity ranging from 11.56 ± 1.02 in the 35–39-year age group to 20.2 ± 1.74 in women aged 50–60 years, and from 12.22 ± 1.13 in men aged 35–39 years to 15.81 ± 1.49 in men aged 50–60 years.

The findings indicate that in men and women under 50 years the caries intensity does not differ, whereas at 50–60 years the intensity of carious lesions of hard tooth tissues in women increases significantly, possibly owing to hormone-dependent changes specific to women.

Research of periodontal indices revealed that in women aged 35–39 years they were significantly worse than in men of the same age, whereas from 40 to 60 years the periodontal parameters in men deteriorated sharply. These differences may be explained by variations in lifestyle and oral-hygiene habits.

For risk-group identification and the development of effective treatment and prevention schemes, molecular-genetic studies were carried out.

It was proven that, as the disease progresses, the mean content of methylated RANKL gene DNA in gingival tissues in first-degree periodontitis does not differ from the control group, whereas with increasing disease severity a decrease in gene content from 16.7 to 13.1 and 7.3 is observed, while the OPG gene content increases from 5.9 to 11.4. OPG plays an important role in homeostatic control of the periodontal ligament and protects cementum against root resorption. Hypomethylation of the RANKL gene promoter indicates increased gene expression and elevated RANKL levels, which stimulate osteoclastogenesis. The RANKL/OPG ratio allows consideration of epigenetic changes that can modulate the activity and expression of these key genes in patients with different degrees of periodontal disease severity.

The molecular-genetic research made it possible to individualize the treatment of patients with periodontitis of varying severity.

Periodontitis also exerts a marked negative effect on systemic bone metabolism. In the second phase of our research, biophysical studies were performed in 63 patients with periodontal diseases of different severity grades.

The biophysical findings demonstrate that the percentage of patients with osteopenia of bone tissues rises as periodontitis severity increases. Moreover, 12.5 % of patients with stage II–III periodontitis exhibited osteoporosis. In the “dental norm” group, the largest proportion of patients (83.3 %) had a Bone Quality

Index (BQI) within the densitometric norm and the smallest proportion (16.7 %) showed osteopenia.

The densitometric data obtained in patients with different degrees of periodontal involvement indicate a significant relationship between periodontal tissue status and systemic bone-metabolic processes. Bone-metabolic disturbances were most pronounced in patients with stage II–III periodontitis and minimal in patients with chronic catarrhal gingivitis (CCG) and in healthy controls—an aspect that must be considered when devising comprehensive therapy for periodontal diseases.

Experimental studies were carried out on 32 two-month-old white rats to develop and evaluate the efficacy of a therapeutic-prophylactic complex for periodontitis.

Animal housing, feeding, care, and euthanasia complied with the Law of Ukraine “On the Protection of Animals from Cruel Treatment” (No. 1759-VI of 15 December 2009) and the provisions of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 18 March 1986).

The experimental animals were maintained on a constant diet and water regimen in the vivarium of the State Institution “Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery of the NAMS of Ukraine.”

In the experimental part, periodontitis was modeled to induce metabolic disturbances in the tissues under study, followed by correction of the detected disorders.

Metabolic alterations in the alveolar bone, oral mucosa, and blood serum were assessed using markers of inflammation (elastase activity; alkaline and acid phosphatases), lipid peroxidation intensity (malondialdehyde content), contamination by conditionally pathogenic bacteria (urease activity), and an oral antimicrobial and nonspecific resistance factor (lysozyme activity). The degree of dysbiosis and the oxidant–prooxidant index were also calculated.

Modeling of peroxide-induced periodontitis led to a statistically significant 13.7 % increase in the alveolar process atrophy index compared with the intact group, indicating enhanced resorptive processes driven by periodontitis development.

In the jawbone tissue of rats with peroxide-induced periodontitis, the activity of alkaline phosphatase—a marker of osteoblasts—decreases significantly (by 2.3 fold), whereas the activity of acid phosphatase—a marker of osteoclasts—increases significantly (by 1.5 fold) compared with the intact group.

Prophylaxis of periodontitis with the “Minerol” complex in rats with experimental periodontitis led to a significant 1.7-fold increase in alkaline phosphatase activity and an 11.3 % decrease in acid phosphatase activity relative to the values in rats with modeled peroxide periodontitis.

In the oral mucosa, the content of malondialdehyde (MDA)—the terminal product of lipid peroxidation—rose significantly by 1.6 fold, while the activity of the antioxidant enzyme catalase decreased significantly by 21.7 % under peroxide periodontitis modeling compared with intact animals. The antioxidant–prooxidant index in this group fell significantly by a factor of two.

In the blood serum of rats with experimental periodontitis, the activity of elastase (an inflammation marker) and acid phosphatase increased significantly by 1.6 fold.

Prophylactic use of “Minerol” together with toothbrushing using “Minerol” paste prevented disturbances in the alveolar bone, oral mucosa, and blood serum of rats with periodontitis.

Additional administration of the therapeutic-preventive complex (TPC) to rats with experimental periodontitis produced an even more pronounced periodontoprotective effect: the degree of alveolar ridge atrophy was lower than in intact animals, and bone-remodeling parameters in the jawbone were within normal limits. In the oral mucosa, inflammatory markers, microbial colonization, lipid peroxidation, and antioxidant activity under the combined influence of “Minerol” and the TPC did not differ from the corresponding levels in healthy rats.

Based on the clinical-experimental study, the regularities governing the development of periodontitis have been substantiated; these must be considered when designing therapeutic-preventive complexes for the treatment of periodontal diseases of varying severity.

Accordingly, the development and implementation of an effective therapeutic-preventive complex for patients with periodontal diseases constitute an important research direction.

We researched the efficacy of our proposed therapeutic-preventive complex in patients with periodontitis of varying severity. From the examined cohort, 120 patients with periodontitis were selected and allocated to the following groups: **Group 1** – chronic catarrhal gingivitis (29 individuals: 19 in the main group, 10 in the comparison group); **Group 2** – initial–stage I periodontitis (31 individuals: 20 in the main group, 11 in the comparison group); **Group 3** – stage I–II periodontitis (32 individuals: 19 in the main group, 13 in the comparison group); **Group 4** – stage II–III periodontitis (28 individuals: 17 in the main group, 11 in the comparison group).

We assessed the biochemical parameters of oral fluid in patients with different degrees of periodontal tissue involvement both before and during therapeutic-preventive interventions.

Our biochemical findings in patients with chronic catarrhal gingivitis, in both the main and comparison groups, indicated an intensification of free-radical lipid peroxidation against a background of decreased activity of the antioxidant enzyme catalase and lysozyme, together with elevated activities of inflammatory markers–elastase and acid phosphatase. The dysbiosis index increased nearly six-fold. One month after implementation of our therapeutic-preventive complex, which includes antioxidants, adaptogens, and antidysbiotic agents, all measured parameters in the main group had normalised. In the comparison group, which received only basic therapy, reductions in inflammatory enzymes and malondialdehyde (MDA) were also noted; however, the activities of inflammatory enzymes, MDA levels, and the dysbiosis index remained markedly higher than in the main group. Over a two-year

period we observed sustained decreases in these adverse indicators accompanied by an increase in catalase activity.

Biochemical analysis of oral fluid in patients with stage I–II periodontitis revealed a pronounced decrease in antioxidant defence and in the antioxidant–prooxidant index by 6.1–8.2 fold; increases in inflammatory markers–elastase activity by 5.5–5.9 fold and acid phosphatase activity by 4.2 fold; a 2.5-fold rise in MDA; diminished antimicrobial protection–lysozyme activity decreased 2.9-fold; elevated microbial contamination–urease activity rose 2.7–3.0 fold; and an 8.4–9.6-fold increase in the degree of oral dysbiosis.

Application of the treatment regimen we developed for chronic generalised periodontitis of stage I–II severity—including Quertulidone gel, the dietary supplement “Minerol,” “Minerol” toothpaste, “Orthomol Immun,” and ultra-high-frequency (UHF) therapy—resulted in decreased inflammatory processes and enhanced antioxidant and antimicrobial protection.

Baseline biochemical analysis of oral fluid in patients with chronic generalised periodontitis of stage II–III severity demonstrated marked intensification of lipid peroxidation (MDA increased 2.7–3.2 fold) and inflammation (elastase activity increased six-fold; acid phosphatase activity four-fold), diminished antioxidant defence (catalase activity decreased 3.8–4.6 fold; antioxidant–prooxidant index reduced 10.6–14.8 fold), lowered local nonspecific resistance (lysozyme activity decreased 3.2–3.3 fold), and a 10.6–11.3-fold increase in the dysbiosis index, indicative of grade III oral dysbiosis, which plays a significant role in initiating and aggravating oral inflammatory processes.

At the first stage of treating patients with chronic generalized periodontitis of stage II–III severity, the regimen included Minerol toothpaste, Quertulidone gel applications, Orthomol Immun, the Minerol dietary supplement, and sessions of UHF therapy; at the second stage it comprised Heron-vit, Lisodent tooth elixir, the toothpastes Lacalut Aktiv, Lacalut Alpin, Lacalut Extra Sensitive, and Lacalut Flora, together with UHF procedures. This approach reduced microbial contamination while simultaneously increasing local nonspecific immunity, thereby normalizing

the oral microbiocenosis and decreasing the degree of oral dysbiosis. Moreover, our therapeutic-preventive complex exerted a positive effect on the periodontium throughout treatment, inhibiting inflammation and enhancing antioxidant enzyme activity against a backdrop of diminished lipid peroxidation, as confirmed by favorable biochemical dynamics in both short- and long-term follow-up.

Thus, the therapeutic-preventive complex exhibits pronounced anti-inflammatory, antioxidant, immunostimulatory, adaptogenic, antibacterial, membrane-protective, and periodontoprotective properties.

It has been demonstrated that employing therapeutic-preventive complexes in patients with different severities of periodontitis decreases caries increment, PMA index %, and bleeding; lowers the intensity of inflammation (elastase and acid-phosphatase activities) and lipid peroxidation (malondialdehyde content); concurrently activates antioxidant defense (catalase activity and the antioxidant-prooxidant index); enhances nonspecific antimicrobial protection (lysozyme activity); reduces microbial contamination (urease activity); and lessens oral dysbiosis at all stages of treatment.

For the first time, molecular-genetic studies conducted in the clinic have proven that ultra-high-frequency therapy affects periodontopathogens and exerts an antimicrobial effect.

Biophysical research revealed that patients with periodontitis display dysfunction of the gingival microcapillary bed and diminished barrier protection.

Application of our therapeutic-preventive complexes in patients with various severities of periodontitis normalized the functional state of the gingival microvasculature and improved functional responses essential for maintaining oral homeostasis. Our studies demonstrated the high therapeutic-preventive efficacy of the proposed complexes in patients with differing degrees of periodontal disease both immediately after treatment and at 6 months, 1 year, and 2 years.

Key words: periodontitis, oral tissue status, molecular-genetic studies, experimental periodontitis, enzyme activity, dysbiosis, therapeutic-preventive complexes.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Pyndus V. B., Dorosh I. V., Dienha O. V., Litovkin K. V., Shnaider S. A., Novikova M. A., Suslova O. V. Analysis of single nucleotide polymorphisms of genes IL17a and TLR2 in patients with periodontitis. World of Medicine and Biology. 2022;4(82):139-142. DOI: <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2022-4-82-139-142>. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*
2. Dienha O. V., Pyndus V. B., Litovkin K. V., Shnaider S. A., Džupa P., Pochtar V. M., Suslova O. V. DEFB1, MMP9 and COX2 gene polymorphisms and periodontitis. World of Medicine and Biology. 2023;1(83):053-056. DOI: <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2023-1-83-53-56>. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*
3. Деньга О.В., Пиндус В.Б. Вплив вкрай високих частот на пародонтопатогени у хворих на хронічний генералізований пародонтит. Інновації в стоматології. 2023;1;20-24. DOI: <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2023.1.4> *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*
4. Пиндус В. Б., Малех Н. В. Оцінка стану твердих тканин зубів у пацієнтів із різним ступенем ураження тканин пародонту. Вісник стоматології. 2023;124(3):49-51. DOI: <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2023-49-3.8> *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*
5. Пиндус В. Б., Малех Н. В. Клінічна оцінка стану тканин пародонту у пацієнтів м. Львів із пародонтитом. Інновації в стоматології. 2023;3:73-75. DOI: <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2023.3.10> *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

6. Пиндус В. Б., Деньга О. В., Пиндус Т. О., Щепанський Ф. Й., Шнайдер С. А. Оцінка стану гігієни порожнини рота у пацієнтів із різним ступенем ураження тканин пародонту. Вісник стоматології. 2023;125(4):88-91. DOI: <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2023-50-4.15> *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

7. Пиндус В. Б., Деньга Е. М., Пиндус Т. О., Щепанський Ф. Й., Шнайдер С. А. Відхилення від норми біоімпердансних показників організму у пацієнтів з різним ступенем захворювання пародонту. Інновації в стоматології. 2023;4:22-26. DOI: <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2023.4.4> *Участь здобувача полягає у проведенні біофізичних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

8. Пиндус В. Б., Деньга Е. М., Пиндус Т. О., Шнайдер С. А., Анісімов М. В. Вплив захворювань тканин пародонту на структурно-функціональний стан кісткової тканини. Вісник стоматології. 2024;126(1):54-58. DOI: <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2024-51-1.10> *Участь здобувача полягає у проведенні біофізичних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

9. Пиндус В. Б., Макаренко О. А., Пиндус Т. О., Шнайдер С. А., Анісімов М. В. Експериментальна оцінка біохімічних маркерів кісткової тканини щурів на тлі моделювання перекисного пародонтиту та лікувально-профілактичних заходів. Інновації в стоматології. 2024;1:125-129. DOI: <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2024.1.18> *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

10. Пиндус В. Б., Макаренко О. А., Пиндус Т. О., Анісімов М. В., Тарасенко І. Й. Експериментальна оцінка біохімічних маркерів слизової оболонки порожнини рота щурів на тлі моделювання перекисного пародонтиту та лікувально-профілактичних заходів. Одеський медичний журнал. 2024;1:9-12. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-1-1> *Участь здобувача полягає*

у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.

11. Пиндус В.Б., Макаренко О.А., Пиндус Т.О., Анісімов М.В., Тарасенко І.Й. Ефективність профілактичних заходів при порушеннях печінки щурів, які індуковані споживанням переокисненої олії. Клінічна Стоматологія. 2024;(1):56-62. DOI: <https://doi.org/10.11603/2311-9624.2024.1.14682> *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

12. Пиндус В. Б., Дєньга А. Е., Пиндус Т. О., Шнайдер С. А., Рачинський С. В. Спектроколометрична оцінка впливу лікувально-профілактичних заходів на функціональний стан мікрокапілярного русла ясен у пацієнтів із різним ступенем ураження тканин пародонту. Інновації в стоматології. 2024;(2):23-27. <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2024.2.4> *Участь здобувача полягає у проведенні біофізичних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

13. Пиндус В. Б., Дєньга О. В., Пиндус Т. О., Почтар В.М., Шнайдер С. А., Рачинський С. В. Спектроколометрична оцінка впливу лікувально-профілактичних заходів на ступінь запалення ясен пацієнтів із різним ступенем ураженням тканин пародонту. Вісник стоматології. 2024;(3):50–55. <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2024-53-3.9> *Участь здобувача полягає у проведенні біофізичних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

14. Пиндус В.Б., Пиндус Т.О., Дєньга О. В. Клінічна оцінка динаміки змін стану пародонту та гігієни порожнини рота у пацієнтів із хронічним катаральним гінгівітом під час застосування лікувально-профілактичного комплексу. Colloquium-journal. 2025;41(234):61-66. <https://doi.org/10.5281/zenodo.16933283> *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

15. Пиндус В.Б., Пиндус Т.О., Дєньга О. В. Клінічна оцінка стану пародонту та гігієни порожнини рота у пацієнтів з пародонтитом II-III ступеню

тяжкості в процесі застосування лікувально-профілактичного комплексу. Colloquium-journal. 2025;45(238):94-98. <https://zenodo.org/records/16933304>

Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.

16. Пиндус В.Б., Пиндус Т.О., Деньга О. В. Аналіз змін інтенсивності каріозного процесу твердих тканин зубів пацієнтів з пародонтитом II-III ступеню тяжкості в процесі застосування лікувально-профілактичного комплексу. Colloquium-journal. 2025;47(240):52-56.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.1693331> *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

17. Пиндус В.Б., Пиндус Т.О., Деньга О. В. Біохімічна оцінка зміни маркера запальних процесів ясен у ротовій рідині пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом на тлі лікувально-профілактичного комплексу. Colloquium-journal. 2025;48(241):89-93.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.16933327> *Участь здобувача полягає у проведенні біохімічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

18. Пиндус В.Б., Пиндус Т.О., Деньга О. В. Аналіз компонента антиоксидантного захисту – каталази у ротовій рідині пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом початкового ступеня та I ступеня тяжкості на різних етапах застосування лікувально-профілактичного комплексу. Colloquium-journal. 2025;50(243):119-123.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.16933335> *Участь здобувача полягає у проведенні біохімічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

19. Пиндус В.Б., Пиндус Т.О., Деньга О. В. Оцінка змін показника оксидативного стресу у ротовій рідині пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом II-III ступеня тяжкості у динаміці лікування. Colloquium-journal. 2025;51(244):114-118. <https://doi.org/10.5281/zenodo.16933343> *Участь здобувача полягає у проведенні біохімічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

20. Пиндус В.Б., Пиндус Т.О., Деньга О. В. Динаміка зміни маркеру імунного захисту ротової порожнини у ротовій рідині пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом II-III ступеня тяжкості на тлі лікувально-профілактичного комплексу. *Colloquium-journal*. 2025;52(245):109-113. <https://doi.org/10.5281/zenodo.16933351> *Участь здобувача полягає у проведенні біохімічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

21. Деньга О.В., Пиндус В.Б., Пиндус Т.О. Динаміка змін стану порожнини рота у пацієнтів із пародонтитом початковим – I ступенем тяжкості під час лікувально-профілактичних заходів. *Одеський медичний журнал*. 2025;4:57-60. <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-4-9> *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

22. Пиндус В.Б., Пиндус Т.О., Деньга О.В. Аналіз розподілу генотипів та алелей поліморфізму гена DEFB1 у пацієнтів із пародонтитом та у контрольній групі. XXII-і читання В.В. Підвисоцького: Бюлетень матеріалів наукової конференції, Одеса, Україна, 18-19 травня 2023: тези допов. Одеса, Україна, 2023; 177-178. URL: <https://drive.google.com/file/d/1K4fgcn41e-vHj49WqTi6de0sjCmptEEj> *Участь здобувача полягає у проведенні молекулярно-генетичних досліджень, аналізі отриманих даних.*

23. Пиндус В.Б., Пиндус Т.О., Деньга О.В. Біохімічні маркери резорбції та кісткоутворення у кістковій тканині щелеп щурів при експериментальному пародонтиті та під впливом лікувально-профілактичних заходів. XXIII-і читання В.В. Підвисоцького: Бюлетень матеріалів наукової конференції, Одеса, Україна, 16-17 травня 2024: тези допов. Одеса, Україна, 2024; 188-189. URL: <https://drive.google.com/file/d/1IYnjxETfaS7iPAJBvsSJPnhH0Saetggr> *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних.*

24. Пиндус В.Б., Деньга О.В., Пиндус Т.О. Оцінка стану антиоксидантно-прооксидантної системи слизової рота при експериментальному пародонтиті

та корекції лікувальнопрофілактичними засобами. Innovative Approaches in Modern Science and Technology: Матеріали 1 Міжнародної науково-практичної конференції, Lisbon, Portugal, March 26-28 2025: тези допов. Lisbon, Portugal, 2025; 170-172. DOI: <https://doi.org/10.70286/isu-26.03.2025> *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних.*

25. Пиндус В.Б., Пиндус Т.О., Деньга О.В. Порушення біоімпедансних характеристик обмінних процесів в організмі у пацієнтів із різними формами та ступенями пародонтальної патології. Science and new technologies: problems and ways to solve them: XIII International Scientific and Practical Conference, Rotterdam, Netherlands, March 31-April 02 2025: тези допов. Rotterdam, Netherlands, 2025; 106-107. URL: <https://eu-conf.com/wp-content/uploads/2025/03/Science-and-new-technologies-problems-and-ways-to-solve-them.pdf> *Участь здобувача полягає у проведенні біофізичних досліджень, аналізі отриманих даних.*

26. Пиндус В.Б., Деньга О.В., Пиндус Т.О. Спектроколориметрична характеристика змін кольорових координат ясен під впливом лікувально-профілактичних заходів у пацієнтів із різним ступенем ураження пародонту. Global Trends in the Development of Information Technology and Science: 3 Міжнародна науково-практична конференція, Стокгольм, Швеція, 2-4 квітня 2025: тези допов. Стокгольм, Швеція, 2025; 229-231. DOI: <https://doi.org/10.70286/isu-02.04.2025> *Участь здобувача полягає у проведенні біофізичних досліджень, аналізі отриманих даних.*

27. Пиндус В.Б., Деньга О.В., Пиндус Т.О. Динаміка спектроколориметричних показників слизової ясен після застосування розчину Шиллера-Писарева у пацієнтів із пародонтитом на тлі профілактичних заходів. Current topics of science development and their implementation: XIV International Scientific and Practical Conference, Sofia, Bulgaria, April 07-09 2025: тези допов. Sofia, Bulgaria, 2025; 68-70. URL: <https://eu-conf.com/wp-content/uploads/2025/03/CURRENT-TOPICS-OF-SCIENCE-DEVELOPMENT->

[AND-THEIR-IMPLEMENTATION.pdf](#) *Участь здобувача полягає у проведенні біофізичних досліджень, аналізі отриманих даних.*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	28
ВСТУП	31
РОЗДІЛ 1 ЗАХВОРЮВАННЯ ПАРОДОНТА. ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ (огляд літератури).....	40
1.1 Нейтрофільна теорія пародонтиту	40
1.2 Експериментальні дослідження на лабораторних тваринах та нейтрофільна теорія пародонтиту	42
1.3 Діагностика, профілактика та лікування пародонтиту на основі нейтрофільної теорії пародонтиту.....	45
1.4 Структура, поширеність і моделі патогенезу захворювань тканин пародонту	51
1.5 Сучасні методи діагностики та прогнозування захворювань пародонту. 63	
1.6 Профілактика та лікування захворювань тканин пародонту.....	72
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	84
2.1 Обґрунтування мети дослідження.....	84
2.2 Дизайн клінічних та експериментальних досліджень.....	85
2.3 Методи дослідження.....	91
2.3.1 Клінічні методи дослідження	91
2.3.2 Експериментальні методи дослідження	93
2.3.3 Біохімічні методи дослідження	93
2.3.4 Молекулярно-генетичні та епігенетичні методи дослідження	99
2.3.5 Біофізичні та оптичні методи дослідження 101	
2.3.6 Статистична обробка даних	105

РОЗДІЛ 3 ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ СТОМАТОЛОГІЧНОЇ ЗАХВОРЮВАНОСТІ ТА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ З ПАРОДОНТИТОМ	107
3.1 Стоматологічний статус пацієнтів з пародонтитом	107
3.2 Молекулярно-генетичні та епігенетичні порушення у пацієнтів з пародонтитом.....	113
3.2.1 Аналіз однонуклеотидних поліморфізмів генів IL17a та TLR2 у хворих на пародонтит..	114
3.2.2 Поліморфізм генів DEFB1, MMP9 та COX2 при пародонтиті	118
3.2.3 Епігенетичне дослідження генів RANKL та OPG при пародонтиті	123
3.3 Вплив захворювань тканин пародонту на денситометричні показники кісткових тканин організму.....	127
3.4 Біоімпедансні показники організму у пацієнтів з різним ступенем захворювання пародонту	136
РОЗДІЛ 4 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ НА МОДЕЛІ ПЕРЕКИСНОГО ПАРОДОНТИТУ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ЗАХВОРЮВАНЬ ТКАНИН ПАРОДОНТА.....	144
РОЗДІЛ 5 КЛІНІЧНА ТА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ РОЗРОБЛЕНИХ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ РІЗНИМ СТУПЕНЕМ ТЯЖКОСТІ ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТУ.....	155
5.1 Клінічна оцінка ефективності застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу у хворих з захворюваннями пародонту різного ступеню тяжкості	155
5.2 Оцінка біохімічних показників ротової рідини пацієнтів із різним ступенем ураження тканин пародонту в процесі лікувально-профілактичних заходів.....	185

5.3 Вплив вкрай високих частот електромагнитних хвиль на пародонтопатогени у хворих на хронічний генералізований пародонтит II-III ступеню тяжкості.	247
5.4 Оцінка рівня функціональних реакцій в порожнині рота хворих на пародонтит різного ступеню тяжкості за коливаннями величини рН ротової рідини	252
5.5 Спектроколориметрична оцінка ступеня запалення ясен в процесі лікувально-профілактичних заходів захворювання пародонту різного ступеню тяжкості	254
5.6 Спектроколориметрична оцінка впливу лікувально-профілактичних заходів на функціональний стан мікрокапілярного русла ясен у пацієнтів з пародонтитом різного ступеню тяжкості	256
РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ .	261
ВИСНОВКИ.....	281
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	285
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	286
ДОДАТОК А СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ.....	324

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АЛАТ	– аланінамінотрансфераза;
АОС	– антиоксидантна система;
АП	– агресивний пародонтит;
АПІ	– антиоксидантно-прооксидантний індекс;
АФДТ	– антимікробна фотодинамічна терапія;
БІА	– біоімпедансний аналіз;
ВВЧ	– вкрай високі частоти;
ВООЗ	– всесвітня організація охорони здоров'я;
ВПЛТ	– високопотужна лазерна терапія;
ВПЧ	– високий поріг чутливості;
ВШ	– відношенням шансів;
ДІ	– довірчий інтервал;
ДМ	– домінантна модель;
ДНК	– дезоксирибонуклеїнова кислота
ЕМВ	– електромагнітне випромінювання;
ЖН	– жувальне навантаження;
ЗП	– захворювання тканини пародонту;
К	– карієс зубів;
КПВз	– індекс карієс, пломба, видалення зубів;
КПВп	– індекс каріозних, пломбованих порожнин і видалених постійних зубів;
КПЕ	– карієспрофілактична ефективність;
КПЗ	– кровотеча при зондуванні;
КФ	– кисла фосфатаза;
ЛПК	– лікувально-профілактичний комплекс;
МДА	– малоновий діальдегід;
ММП	– матриксні металопротеїнази;

МПП	– модель перекисного пародонтиту;
НАМН	– Національна академія медичних наук України;
НІЛВ	– низькоінтенсивне лазерне випромінювання;
НЛК	– нейтрофільні лейкоцити;
НПЗП	– нестероїдні протизапальні препарати;
НПЧ	– низький поріг чутливості ;
П	– пломбовані зуби;
ПД	– пародонтит;
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція;
ПОЛ	– перекисне окислення ліпідів;
РМ	– рецесивна модель;
РНК	– рибонуклеїнова кислота;
РХВ	– рівновага Харді-Вайнберга;
СД	– ступінь дисбіозу;
СОПР	– слизова оболонка порожнини рота;
СПК	– скейлінг та полірування коренів;
ФБМ	– фотомодуляції;
ХП	– хронічний пародонтит;
ЦД2	– цукровий діабет 2 типу;
Ш-П індекс	– Шиллера-Писарєва індекс;
BUA	– широкополосне загасання ультразвуку;
BQI	– індекс якості кістки;
IL	– інтерлейкін;
LPS	– ліпополісахариди;
MMP	– матриксна металопротеїназа;
NETs	– нейтрофільні позаклітинні пастки;
NH ₄ ⁺	– амоній сольовий;
OPG	– остеопротегерин;

PMA % (Parma)	– розповсюдженість позитивного папілярно-маргінально-альвеолярного індексу;
RANKL	– рецептор для факторів резорбції кістки
SOS	– швидкість розповсюдження ультразвуку;
TLR	– toll-подібний рецептор;
TNF	– фактор некрозу пухлини;

ВСТУП

Актуальність роботи.

Згідно даних ВООЗ захворювання пародонту зустрічаються від 80 до 100 % обстеженого населення та являються однією із проблем стоматології [2, 30, 39].

Проблема профілактики та лікування незважаючи на численні запропоновані методи та засоби залишається актуальною до сих пір [8]. Це пов'язано з тим, що не всі аспекти патогенезу до сучасного часу встановлені [8].

Для отримання чітких уявлень патогенезу захворювань тканин пародонту в останні роки проводяться експериментальні дослідження. Отримання адекватних моделей захворювань пародонту явилось важним шагом в розкритті деяких аспектів патогенезу захворювання. На протязі багатьох років в ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН були розроблені моделі захворювань пародонту [26].

Значних успіхів в розкритті патогенезу захворювань пародонту можна отримати шляхом використання даних біохімічних, біофізичних, молекулярно-генетичних та епігенетичних досліджень. Розкриття патогенезу захворювань пародонту дозволить пропонувати патогенетичні засоби для їх лікування.

В останні роки дослідники та клініцисти велику увагу в розвитку пародонтиту приділяють вільнорадикальному окисленню ліпідів, дисбіозу та іншим факторам [26].

Захворювання пародонту являють собою одну з найбільш поширених стоматологічних проблем, що вимагає новаторських методів діагностики, лікування та профілактики. Сучасні наукові дослідження вказують на глибокий взаємозв'язок між генетичними та епігенетичними факторами в розвитку цих захворювань, проте відповіді на численні питання залишаються незнайденими.

Генетичні дослідження відкривають нові перспективи для розробки точних методів діагностики. Вони можуть допомогти ідентифікувати генетичні маркери, що сигналізують про підвищений ризик розвитку пародонтиту, і таким чином, сприяти ранньому його виявленню та превентивним заходам. Однак, генетичний контекст є лише частиною загальної картини й далеко не завжди забезпечує повний прогноз перебігу захворювання.

Епігенетичні дослідження додають ще один рівень розуміння, дозволяючи оцінити, як зовнішні фактори та життєві обставини можуть модулювати генетичну схильність до захворювань пародонту через метилювання ДНК, модифікацію гістонів та інші регуляторні механізми. Врахування епігенетичних факторів може додатково допомогти в розробці більш ефективних і індивідуалізованих методів лікування.

Таким чином, інтеграція молекулярно-генетичних, епігенетичних, біохімічних та біофізичних досліджень у сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики захворювань пародонту є вкрай актуальною і перспективною областю наукових досліджень. Це не лише дозволить поглибити розуміння механізмів розвитку та прогресування цих захворювань, але й сприятиме розробці новаторських методик лікування, що буде мати значущий вплив на загальний стан стоматологічного здоров'я населення.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана відповідно до планів НДР ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України»: «Корекція порушень процесів остеогенезу при лікуванні та профілактиці ускладнень стоматологічних захворювань у воєнний час» (Шифр НАМН 117.24, №ДР 0123U103247); «Лікування та профілактика стоматологічних захворювань у пацієнтів з генетично-обумовленим порушенням колагеноутворення на тлі екологічних, аліментарних факторів та соматичної патології у воєнний час» (Шифр НАМН 118.24, №ДР 0123U102314); «Удосконалення прогнозування виникнення та

перебігу карієсу зубів і захворювань пародонту, схем їх профілактики і лікування» (Шифр НАМН 109.22, №ДР 0121U114672)

Здобувач є співвиконавцем окремих фрагментів зазначених тем.

Мета та завдання дослідження. Клініко-експериментальне обґрунтування концепції диференційованого підходу до лікування та профілактики захворювань пародонту різного ступеню тяжкості шляхом використання препаратів, що володіють антиоксидантною, антидисбіотичною, протизапальною дією, покращують обмін речовин та підвищують неспецифічну резистентність.

Для досягнення поставленої мети були сформульовані наступні завдання:

1. Вивчити частоту і структуру ураження твердих тканин зубів, тканин пародонту у пацієнтів 35-60 років.

2. Провести молекулярно-генетичні дослідження на клітинах букального епітелію методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), оцінку генетичних порушень в регуляції запальної відповіді, антимікробного захисту, ремоделювання тканин та обміну простагландинів у пацієнтів з пародонтитом.

3. Провести епігенетичні дослідження генів RANKL та OPG у хворих на пародонтит з різним ступенем розвитку захворювання.

4. Провести дослідження структурно-функціонального стану кісткової тканини та ряду біоімпедансних показників, що характеризують обмінні процеси в організмі пацієнтів з пародонтитом.

5. Дослідити лікувально-профілактичну ефективність запропонованого комплексу в умовах експериментального пародонтиту.

6. Оцінити в ротовій рідині пацієнтів з захворюваннями пародонту різного ступеню тяжкості біохімічні маркери мікробного обсіменіння, рівня неспецифічного імунітету, перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), антиоксидантної системи (АОС), запалення.

7. Провести біофізичні дослідження у хворих на пародонтит з різним ступенем розвитку захворювання.

8. Провести клініко-лабораторні дослідження ефективності застосування лікувально-профілактичного комплексу.

Об'єкт дослідження – запальні захворювання пародонту.

Предмет дослідження – оцінка ефективності комплексу лікування хворих на пародонтит з різним ступенем розвитку захворювання.

Методи дослідження: епідеміологічні – для оцінки стоматологічного статусу у пацієнтів із різним ступенем ураження тканин пародонту; експериментальні на тваринах – для вивчення механізмів дії розробленого лікувально-профілактичного комплексу; клінічні – для вивчення ефективності запропонованого лікувально-профілактичного комплексу; біохімічні – для вивчення процесів вільнорадикального окислення ліпідів, маркерів запалення, дисбіозу; біофізичні – для оцінки рівня функціональних реакцій в порожнині рота, ступеня запалення та структурно-функціонального стану кісткової тканини; клініко-лабораторні – для кількісної оцінки безпосередніх та віддалених результатів дії запропонованих лікувально-профілактичних заходів; статистичні – для обробки отриманих результатів.

Наукова новизна отриманих результатів. На основі багатопланових досліджень запропоновано та обґрунтовано концепцію диференційного підходу до лікування та профілактики захворювань пародонту з різним ступенем тяжкості:

Встановлено в клініці, що у обстежених хворих, які звернулися до стоматолога з метою лікування захворювань пародонту, розповсюдженість карієсу зубів становила 100 %, а інтенсивність уражень у чоловіків віку 35-60 років за індексом КПВ становила від $12,22 \pm 1,13$ до $15,81 \pm 1,49$, а у жінок від $11,56 \pm 1,02$ до $20,2 \pm 1,74$. Причинами цього можуть бути гормональні зміни у жінок з віком

Встановлено, що у жінок у віці 35-39 років індекс РМА % був вищий в 1,3 рази, а індекс кровоточивості в 0,49 разів у порівнянні з чоловіками такого ж віку, але з віком у чоловіків індекс РМА % збільшувався в 1,3-1,51 рази, а

індекс кровоточивості у 0,10-0,31 рази, що може бути пов'язано з погіршенням стану гігієни порожнини рота, яке ми відмічали

Доведено, що поліморфізм rs2275913-197G>A в промоторній ділянці гена IL17A, що кодує прозапальний цитокін інтерлейкін-17, асоціювався з ризиком розвитку пародонтиту в українській популяції в алельній (A vs G) і домінантній (GA+AA vs GG) моделях успадкування. Поліморфізм rs689466 - 1195 A>G в промоторній ділянці гена COX2, що кодує ЦОГ-2, асоціювався з ризиком розвитку пародонтиту в алельній (G vs A алель) і домінантній (AG+GG vs AA генотип) моделях успадкування. Цей поліморфізм може бути одним з маркерів генетичної схильності до пародонтиту в українській популяції, який забезпечує більш точний підхід до прогнозування ходу лікування.

Доведено, що по мірі розвитку захворювання середні значення вмісту метильованої ДНК гена RANKL в тканинах ясен при пародонтиті першого ступеню розвитку не відрізнявся від контрольної групи людей, а при розвитку тяжкості захворювання відмічається зменшення вмісту гена з 16,7 до 13,1 та 7, 3 відповідно, а ген OPG зростає з 5,9 до 11,4, який має важливе значення для гомеостатичного контролю періодонтальної зв'язки, а також захищає цемент від резорбції кореня. Зниження метилювання промотору гена свідчить про підвищення експресії цього гена, і підвищення вмісту RANKL, який стимулює остеокластогенез. Співвідношення RANKL/OPG допомагає враховувати епігенетичні зміни, які можуть модулювати активність та експресію ключових генів у пацієнтів з різним ступенем тяжкості захворювань пародонту.

Доведено, що молекулярно-генетичні дослідження дозволили персоніфікувати лікування захворювань у хворих з пародонтитом різного ступеня тяжкості.

Показано, що денситометричні показники якості кісткової тканини свідчать, що по мірі зростання ступеню тяжкості захворювання пародонту зростає остеопенія, а при II-III-ступені тяжкості пародонтиту у 12,5 % обстежених відмічається остеопороз.

Доведено, що вивчення показників біоімпедансного аналізу дає можливість вивчати в рамках динамічного спостереження білковий, ліпідний та водний обміни, що відбуваються та змінюються безперервно у організмі у зв'язку з фізіологічними та патологічними процесами, що необхідно враховувати при призначенні комплексного лікування.

Нами вперше вивчені біофізичні зміни в пародонті у хворих з різним ступенем тяжкості захворювання, що необхідно також враховувати при розробці комплексної та індивідуальної терапії при лікуванні хворих, як із катаральним гінгівітом, так і пародонтитом різного ступеню тяжкості.

Вперше розроблений лікувально-профілактичний комплекс для пацієнтів із різним ступенем тяжкості захворювання пародонту з урахуванням виявлених біофізичних, генетичних, біохімічних порушень в пародонті, який включає препарати антиоксидантної, імуномодельючої, протизапальної, антидисбіотичної, пародонтопротекторної дії.

Моделювання перекисного пародонтиту у щурів сприяло підвищенню ступеня атрофії альвеолярного відростку нижньої щелепи, зниженню інтенсивності процесів кісткоутворення та інтенсифікації процесів резорбції, підвищенню активності маркеру руйнування органічної частини кісткової тканини у альвеолярній кістці, індукувало розвиток системного запалення, про що свідчить збільшення активності еластази та кислій фосфатази, а також збільшення вмісту малонового діальдегіду та зниження активності каталази.

В експерименті встановлено, що запропонований нами лікувально-профілактичний комплекс призводить до зниження процесів вільнорадикального окислення ліпідів та підвищення активності антиоксидантних ферментів, зниження ферментів маркерів запалення та активності уреазі – фермента який продукується умовно-патогенною та патогенною мікрофлорою як в сироватці крові, так і в слизовій оболонці порожнини рота.

Встановлено в експерименті на моделі пародонтиту, що запропонований нами лікувально-профілактичний комплекс призводить до зниження

деструктивних процесів в кістковій тканині пародонту, про що свідчить підвищення лужної фосфатази в 2 рази та зниження активності кислої фосфатази в 1,4 рази, зниженню ступеня атрофії альвеолярного відростка на 19,0 %.

Доведено, що застосування лікувально-профілактичних комплексів для хворих з різним ступенем тяжкості пародонтиту призводить до зниження приросту карієсу зубів, індексу РМА %, кровоточивості, зниження інтенсивності запалення (за активністю еластази та кислої фосфатази, процесів пероксидації ліпідів (за вмістом МДА) із одночасною активацією антиоксидантного захисту (за активністю каталази та антиоксидантно-прооксидантним індексом), підвищення неспецифічного антимікробного захисту (за активністю лізоциму), зменшення мікробної контамінації (за активністю уреаз) та зниження ступеню орального дисбіозу на всіх етапах лікування

Вперше за допомогою молекулярно-генетичних досліджень, в клініці доведено, за що вкрай-висока частотна терапія впливає на пародонтопрогени проявляючи антимікробну дію.

Проведені біофізичні дослідження показали, що у хворих з пародонтитом відмічається порушення функціонального стану мікрокапілярного русла ясен та зниження бар'єрного захисту.

Доведено, що застосування запропонованого лікувально-профілактичного комплексу нормалізувало функціональний стан мікрокапілярного русла ясен, підвищувало ефективність функціональних реакцій, які забезпечують гомеостаз в порожнині рота.

Практичне значення отриманих результатів.

Для практичного впровадження запропоновані патогенетично обґрунтовані схеми лікування та профілактики захворювань пародонту різного ступеню тяжкості, які дозволяють істотно підвищити ефективність лікування та знизити рівень ускладнень.

Результати проведених експериментальних досліджень на тваринах, генетичних, біохімічних, біофізичних та клінічних досліджень в клініці у пацієнтів 35-60 років із різним ступенем ураження пародонту, показали, що вони можуть бути використані в якості інформативних біомаркерів для діагностики та підвищення ефективності профілактики, а також для прогнозу ускладнень захворювання.

Результати дослідження впроваджені в клінічну практику поліклінічного відділення ДУ «ІСЦЛХ НАМН» м. Одеса, стоматологічної клініки ОНМедУ м. Одеса, стоматологічного відділення №2 багатопрофільного медичного центру ОНМедУ м. Одеса, стоматологічної поліклініки №1 м. Львів, стоматологічного медичного центру Львівського національного медичного університету ім. Д. Галицького м. Львів.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійним науковим дослідженням. Автором самостійно визначено напрямки роботи, сформульовано мету та завдання досліджень, проведено інформаційно-патентний пошук, відібрана і проаналізована наукова література за темою дисертації, самостійно проведені всі клінічні дослідження, узагальнені та проаналізовані отримані результати, проведена їх статистична обробка, написана та оформлена дисертація, сформульовані основні висновки і положення наукової новизни.

Експериментальні, молекулярно-генетичні, біохімічні та біофізичні дослідження виконані автором спільно зі співробітниками лабораторії біохімії, сектору експериментальної патології, сектору біофізики та функціональної діагностики, сектору молекулярно-генетичних досліджень ДУ «ІСЦЛХ НАМН України».

Апробація результатів дисертації. Основні положення та результати дисертаційної роботи було представлено й обговорено на XXII-х читаннях В.В. Підвисоцького (м. Одеса, Україна, 2023), XXIII-х читаннях В.В. Підвисоцького (м. Одеса, Україна, 2024), I International Scientific and Practical Conference «Innovative Approaches in Modern Science and Technology» (м.

Лісабон, Португалія, 2025), XIII International Scientific and Practical Conference «Science and New Technologies: Problems and Ways to Solve Them» (м. Роттердам, Нідерланди, 2025), III International Scientific and Practical Conference «Global Trends in the Development of Information Technology and Science» (м. Стокгольм, Швеція, 2025) та XIV International Scientific and Practical Conference «Current Topics of Science Development and Their Implementation» (м. Софія, Болгарія, 2025).

Публікації. За матеріалами дисертації надруковано 27 наукових робіт, з них 13 статей у наукових фахових виданнях України (11 статей у журналах категорії Б, 3 статті – категорії А), 7 статті у наукових періодичних виданнях інших країн, 6 тез доповідей у матеріалах міжнародних конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 330 сторінках друкованого тексту, містить 72 таблиці, 15 рисунків і складається з анотації, списку публікацій здобувача, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури (375 джерел, із них 334 – латиницею).

РОЗДІЛ 1
ЗАХВОРЮВАННЯ ПАРОДОНТА. ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ,
ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ
(огляд літератури)

Захворювання пародонту являється однією із самих актуальних проблем сучасної стоматології незважаючи на багаточисленні клінічні та експериментальні дослідження в цьому напрямку [2, 39]

В останні роки деякі дослідники вказують на те, що в розвитку запалення та деструкції тканин пародонту приймають участь різні популяції лейкоцитів. головним чином нейтрофіли, моноцити, макрофаги і лімфоцити.

1.1 Нейтрофільна теорія пародонтиту

Історія досліджень зв'язку між нейтрофілами та пародонтитом починається ще в 1940-х роках, коли вперше було відкрито та названо – «клітини нейтрофіли» [300]. З того часу проведено багато досліджень, що були спрямовані на вивчення ролі цих клітин у розвитку запальних процесів в організмі, в тому числі й в контексті пародонтиту.

У 1960-х роках були проведені дослідження, що показали, що клітини нейтрофіли здатні виробляти різноманітні біологічно активні речовини, такі як протеази, лізосомальні ферменти та реактивні форми кисню, які можуть бути відповідальні за запальний процес [358]. Також було виявлено, що кількість нейтрофілів у крові може збільшуватися при запальних захворюваннях [298]. Ці дослідження забезпечили перші підстави для подальших досліджень зв'язку між нейтрофілами та пародонтитом.

У 1970-х роках було проведено дослідження, що вивчали роль нейтрофілів у розвитку пародонтиту. Одне з таких досліджень показало, що кількість нейтрофілів у тканинах пародонту збільшується у пацієнтів з пародонтитом порівняно зі здоровими пацієнтами [339]. Інші дослідження

встановили, що нейтрофіли можуть продукувати біологічно активні речовини, які можуть сприяти руйнуванню тканин пародонту [142].

У 1980-х роках було запропоновано концепцію, що нейтрофіли можуть відігравати важливу роль у розвитку пародонтиту [264]. Згідно з цією концепцією, нейтрофіли можуть визначати мікробні патогени в тканинах пародонту та ініціювати запальний процес, який може призвести до руйнування тканин [209].

У 1990-х роках дослідження у цій області стали більш глибокими та широкими. Було виявлено, що нейтрофіли можуть продукувати цитокіни та інтерлейкіни, які можуть впливати на запальний процес та регулювати взаємодію клітин імунної системи [315]. Крім того, було вивчено механізми, за допомогою яких нейтрофіли можуть визначати специфічні мікробні патогени та реагувати на них [95].

На сьогодні, нейтрофільна теорія пародонтиту залишається актуальною та продовжує розвиватися. Сучасні дослідження у цій області продовжують розкривати нові аспекти ролі нейтрофілів у розвитку пародонтиту, такі як механізми взаємодії нейтрофілів з мікробними патогенами та можливості використання нейтрофілів як біомаркерів для діагностики та прогнозування розвитку пародонтиту [240].

Історія досліджень зв'язку між нейтрофілами та пародонтитом починається з відкриття клітин нейтрофілів у 1940-х роках. Відтоді було проведено багато досліджень, які дозволили з'ясувати роль нейтрофілів у розвитку запальних процесів, зокрема в контексті пародонтиту. Нейтрофільна теорія пародонтиту, запропонована в 1980-х роках, вважає, що нейтрофіли можуть відігравати важливу роль у розвитку пародонтиту, визначаючи мікробні патогени в тканинах пародонту та ініціюючи запальний процес. У 1990-х роках були проведені дослідження, які дозволили встановити, що нейтрофіли можуть продукувати не лише біологічно активні речовини, які сприяють запальному процесу та руйнуванню тканин, але й протизапальні

молекули, які можуть регулювати запальний процес та взаємодію клітин імунної системи.

Сьогодні нейтрофільна теорія пародонтиту продовжує розвиватися та досліджуватися. Сучасні дослідження зосереджені на вивченні різних аспектів нейтрофільної теорії пародонтиту, таких як механізми взаємодії нейтрофілів з мікробними патогенами, можливості використання нейтрофілів як біомаркерів для діагностики та прогнозування розвитку пародонтиту, а також розробка нових методів лікування та профілактики цього захворювання.

1.2 Експериментальні дослідження на лабораторних тваринах та нейтрофільна теорія пародонтиту

Пародонтит є запальним захворюванням, де важливу роль відіграють процеси запалення та деструкція тканинного матриксу. В останні роки дослідження нейтрофільних лейкоцитів (НЛК) та їх функцій стали одним з головних напрямків у дослідженні патогенезу пародонтиту.

Ряд експериментальних досліджень на лабораторних тваринах був проведений для вивчення ролі НЛК у патогенезі пародонтиту. У ході цих досліджень, зокрема, вивчалися динаміка змін в складі лейкоцитів, їх кількість та функціональна активність в різних відділах тканин пародонту на різних стадіях запалення [198, 313, 157, 138]. Також, у дослідженнях була вивчена динаміка змін у складі іншого класу лейкоцитів - моноцитів, які грають важливу роль у фагоцитозі та розвитку запалення [125, 127].

Так, у дослідженні на мишах було виявлено, що відсутність НЛК може призвести до зниження запального процесу та втрати кісткової тканини [347]. Подібні результати були підтверджені в інших дослідженнях на тваринах, які показали, що дезактивація НЛК може призводити до зменшення рівня запалення та зниження руйнівного впливу на тканини [196, 359].

У дослідженні на щурах з використанням моделі періодонтиту, було виявлено, що активація НЛК та виділення цитокінів може призводити до

посилення запалення, а також до деструкції кісткової тканини [347]. Окрім того, були проведені дослідження з метою визначення ролі різних факторів, які впливають на функціональну активність НЛК у розвитку пародонтиту.

Також, вивчався вплив різних стимуляторів на продукцію НЛК, таких як ліпополісахариди (LPS), метаболіти, що утворюються під час розкладання бактеріальних клітин, та інші біомолекули [128, 155, 374]. У дослідженні на щурах було показано, що підвищення рівня LPS у гінгівальній рідині може призводити до збільшення кількості НЛК та зниження функціональної активності лейкоцитів [211]. Також було вивчено вплив різних метаболітів, утворених бактеріями, на функціональну активність НЛК. Наприклад, дослідження на щурах показали, що метилгалактозид може призводити до зниження активності НЛК [191].

Дослідження також показали, що інтеракція між НЛК та іншими клітинами, зокрема з клітинами кісткової тканини, може грати важливу роль у розвитку пародонтиту. Наприклад, у дослідженні на щурах було виявлено, що активація НЛК може призводити до стимуляції продукції металопротеаз, які сприяють деструкції кісткової тканини [268]. Крім того, було показано, що інтеракція між НЛК та клітинами ендотелію може призводити до випуску ендотеліального фактора визрівання, який може змінювати процеси розвитку запалення та деструкції тканин.

Також, у дослідженні на щурах було виявлено, що експресія рецепторів для факторів резорбції кістки (RANKL) у клітинах пародонтальної тканини може бути залежною від активації НЛК [356]. RANKL - це білок, який грає важливу роль у регулюванні процесів ремоделювання кісткової тканини, та його експресія може бути збільшеною при запаленні. Отже, інтеракція між НЛК та клітинами пародонтальної тканини може бути одним з механізмів розвитку кісткової деструкції при пародонтиті.

Окрім цього, було проведено дослідження впливу різних методів лікування пародонтиту на функціональну активність НЛК та динаміку їх кількості в різних відділах тканин пародонту. Наприклад, дослідження на

щурах показали, що застосування місцевих препаратів на основі хлоргексидину може призводити до зниження кількості НЛК у різних відділах тканин пародонту [329]. Крім того, було проведено дослідження впливу системних антибіотиків на функціональну активність НЛК. Дослідження на щурах показали, що застосування азитроміцину може призводити до зниження активності НЛК та до збільшення запального процесу в тканині пародонту [89].

Українські науковці також активно досліджують проблему пародонтиту та роль НЛК у його патогенезі. Наприклад, у дослідженні на щурах з використанням моделі періодонтиту було виявлено, що лікування антиоксидантами може призводити до зниження запального процесу та до покращення стану кісткової тканини [71]. Крім того, у дослідженні на щурах було вивчено вплив фенілбутазону на розвиток пародонтиту та функціональну активність НЛК. Результати дослідження показали, що застосування фенілбутазону може призводити до зниження запального процесу та до покращення стану тканин пародонту [72].

Окрім того, українські науковці проводили дослідження впливу різних методів лікування пародонтиту на динаміку кількості та функціональну активність НЛК. Наприклад, дослідження на щурах показали, що застосування препаратів на основі еритроміцину може призводити до зниження кількості НЛК та до покращення стану тканин пародонту [331]. Крім того, було проведено дослідження впливу фотодинамічної терапії на функціональну активність НЛК. Результати дослідження показали, що застосування фотодинамічної терапії може призводити до зниження запального процесу та до покращення стану тканин пародонту [375].

Отже, результати експериментальних досліджень на лабораторних тваринах свідчать про важливу роль НЛК у патогенезі пародонтиту. Дослідження показали, що зміна кількості та функціональної активності НЛК може впливати на розвиток запального процесу та деструкцію кісткової тканини. Українські науковці також активно досліджують цю проблему та

шукають нові методи лікування та профілактики пародонтиту, які б могли бути ефективними в боротьбі з цим захворюванням.

1.3 Діагностика, профілактика та лікування пародонтиту на основі нейтрофільної теорії пародонтиту

Діагностика пародонтиту на основі нейтрофільної теорії пародонтиту базується на вивченні біомаркерів запалення та бактеріального складу мікробіоти ротової порожнини. Це дозволяє не тільки визначити наявність хвороби, але й оцінити ступінь її тяжкості та вибрати оптимальний метод лікування.

Одним з найбільш ефективних методів діагностики є визначення рівня біомаркерів запалення в плазмі крові та слині. Дослідження проведені в різних країнах світу, в тому числі і в Україні, показали, що вищий рівень цитокінів, зокрема інтерлейкіну- 1β (IL- 1β), інтерлейкіну-6 (IL-6), фактору некрозу пухлин- α (TNF- α) та інших біомаркерів запалення, може свідчити про розвиток пародонтиту та його тяжкість [139, 333]. Визначення рівня біомаркерів запалення є неінвазивним методом діагностики, який може допомогти вчасно виявити пародонтит та розпочати лікування. Новим підходом є кількісний підрахунок нейтрофілів в оральному середовищі. За даними сучасних робіт, у стані клінічного здоров'я в порожнину рота щоденно рекрутується приблизно 50-250 млн поліморфноядерних нейтрофілів, тоді як при хронічному пародонтиті оральне нейтрофільне навантаження може збільшуватися приблизно у 4-10 разів порівняно з нормою [66]. Такий показник розглядають як потенційний неінвазивний біомаркер раннього виявлення запалення, оцінки його активності та моніторингу відповіді на терапію.

Окрім того, для визначення ступеня розвитку пародонтиту, можна провести аналіз бактеріального складу мікробіоти ротової порожнини. Одним з найбільш поширених методів є метод секвенування на основі масивів

гібридизації ДНК (microbial array) [123, 141]. З його допомогою можна визначити наявність та кількість окремих видів бактерій, що є ключовими факторами у розвитку запалення та руйнуванні тканин які оточують зуби [342, 52]. Наприклад, виявлення наявності певних видів бактерій може допомогти вибрати оптимальний метод лікування та контролювати ефективність проведеного лікування.

Важливою перевагою такого підходу є можливість поєднання клінічного зондування з лабораторними маркерами активності процесу. Класичні індекси - глибина пародонтальної кишені, кровоточивість при зондуванні, рівень клінічного прикріплення, рентгенологічна втрата кісткової тканини - відображають уже сформований структурний дефект, тоді як нейтрофільні біомаркери можуть свідчити про поточну активність запалення. Саме тому діагностика, побудована на нейтрофільній теорії, має не замінювати традиційні клінічні методи, а доповнювати їх, дозволяючи виділяти пацієнтів з високим ризиком прогресування, оцінювати ефективність протизапальної терапії та прогнозувати стабільність ремісії.

Одним з найбільш досліджуваних напрямків у цій області є використання пробіотиків та препаратів, що містять живі мікроорганізми, як методу профілактики та лікування пародонтиту. Пробіотики - це живі мікроорганізми, які сприяють підтриманню здоров'я мікробіоти ротової порожнини та покращенню імунної відповіді. Дослідження проведені у США, Китаї та країнах Європи, показали ефективність використання пробіотиків у попередженні та лікуванні пародонтиту [312, 131, 349]. Зокрема, за допомогою пробіотиків можна знизити рівень запалення та кількість бактерій у ротовій порожнині, що призведе до зниження ризику розвитку та прогресування пародонтиту [51, 204].

Профілактика пародонтиту на основі нейтрофільної теорії базується на зменшенні бактеріального тригера, контролі дисбіозу та попередженні надмірної або неефективної нейтрофільної відповіді. Центральним елементом залишається ретельна індивідуальна гігієна порожнини рота та регулярна

професійна гігієна, оскільки саме бактеріальна біоплівка є головним стимулом для рекрутування нейтрофілів у ясенну борозну. При цьому сучасний підхід зміщує акцент від простого механічного усунення нальоту до контролю балансу між мікробним навантаженням і відповіддю організму. Якщо нейтрофільна реакція є адекватною, вона забезпечує антимікробний захист; якщо ж вона надмірна або хронічно активована, виникають умови для тканинної деструкції.

З огляду на роль оксидативного стресу, мієлопероксидази та нейтрофільних протеаз, значну увагу приділяють харчовим і фармакологічним підходам, здатним підтримувати резолюцію запалення. Метаболіти омега-3 поліненасичених жирних кислот, зокрема резолвіни, протектини і марезини, розглядаються як медіатори завершення запальної реакції. Вони знижують хемотаксис нейтрофілів, сприяють ефероцитозу та переходу тканин від активного запалення до репарації [304, 43]. У пародонтології цей напрям має особливе значення, оскільки хронічний пародонтит характеризується не лише надлишком прозапальних сигналів, але й недостатністю механізмів фізіологічного завершення запалення.

Окреме місце у профілактиці займає контроль системних чинників, які модифікують нейтрофільну реактивність: паління, цукровий діабет, ожиріння, хронічні запальні захворювання, гіповітаміноз D, остеопенія та остеопороз. У пацієнтів із метаболічними порушеннями нейтрофіли часто характеризуються підвищеною продукцією активних форм кисню, зміненою хемотактичною відповіддю та порушенням апоптозу. Це може підтримувати хронічне запалення навіть за помірною бактеріальною навантаження. Тому сучасна профілактика пародонтиту має включати не лише локальний стоматологічний контроль, але й корекцію загального соматичного стану.

Бісфосфонати у контексті пародонтиту мають подвійне значення. З одного боку, вони пригнічують остеокластичну резорбцію та теоретично можуть зменшувати втрату альвеолярної кістки, особливо у пацієнтів з остеопенією або остеопорозом. З іншого боку, їхнє застосування пов'язане з

ризиком медикаментозно-асоційованого остеонекрозу щелеп, особливо при тривалій системній терапії, високих дозах або онкологічних показаннях [316]. Дослідження проведені в Італії та Іспанії показали, що використання бісфосфонатів може знизити запалення та втрату кісткової маси, які відбуваються в результаті розвитку пародонтиту [149, 126]. Тому використання бісфосфонатів як засобів лікування пародонтиту не може розглядатися як універсальна стратегія і потребує індивідуальної оцінки ризиків [186].

Однак, використання бісфосфонатів також пов'язане з певними ризиками та побічними ефектами, такими як остеонекроз кісток щелеп, що може статися при довготривалому використанні цих препаратів [288].

Щодо методів лікування пародонтиту на основі нейтрофільної теорії, на сьогоднішній день дослідження показують, що використання антибіотиків та антимікробних препаратів, таких як тетрацикліни, може бути також ефективним методом лікування пародонтиту. Однак, використання антибіотиків повинно бути обмеженим та здійснюватись лише за рекомендацією лікаря, оскільки зловживання антибіотиками може спричинити розвиток антибіотикорезистентності та інших побічних ефектів [254, 280].

Базовим методом лікування залишається механічне видалення біоплівки і зубного каменю шляхом скейлінгу та планування коренів. З позицій нейтрофільної теорії це втручання зменшує антигенне навантаження, кількість бактеріальних ліпополісахаридів і протеаз, а відповідно - знижує рекрутування та активацію нейтрофілів у пародонтальних тканинах. Однак у частини пацієнтів механічна терапія не забезпечує повного контролю запалення, що обґрунтовує використання ад'ювантних методів, спрямованих на модуляцію нейтрофільної ланки.

Одним із найбільш вивчених засобів *host-modulation therapy* є субантимікробна доза доксицикліну. Доксициклін у дозі 20 мг двічі на добу застосовується не стільки як антибіотик, скільки як інгібітор матриксних

металопротеїназ, насамперед MMP-8 і MMP-9, які значною мірою походять із нейтрофільних гранул і беруть участь у деградації колагену сполучної тканини пародонту [144, 121]. Систематичні огляди останнього десятиліття підтверджують, що *host-modulation therapy* може забезпечувати додаткове зниження глибини пародонтальних кишень і приріст клінічного прикріплення порівняно з одним лише скейлінгом, хоча величина ефекту залежить від вихідної тяжкості пародонтиту, прихильності пацієнта до терапії та тривалості спостереження [121]. Перевагою субантимікробної дози є нижчий ризик селекції антибіотикорезистентності порівняно зі стандартними антибактеріальними дозами, однак її застосування має бути обґрунтованим і контрольованим.

Лазерна та фотодинамічна терапія розглядаються як фізичні методи, здатні поєднувати антимікробний і протизапальний ефекти. Низькоінтенсивне лазерне випромінювання та фотобіомодуляція можуть впливати на локальну мікроциркуляцію, мітохондріальну активність клітин, продукцію цитокінів і перебіг репарації. Антимікробна фотодинамічна терапія, що використовує фотосенсибілізатор і світло певної довжини хвилі, спричиняє утворення активних форм кисню, які пошкоджують бактеріальні клітини біоплівки. У контексті нейтрофільної теорії це важливо тому, що зниження мікробного навантаження супроводжується зменшенням стимуляції нейтрофілів, тоді як потенційний протизапальний ефект лазерної терапії може зменшувати інтенсивність локального ушкодження [8, 9]. Дослідження проведені в Індії та Іспанії показали ефективність використання лазерної терапії у лікуванні пародонтиту [279, 309]. Лазерна терапія дозволяє знизити рівень бактерій у ротовій порожнині та запобігти розвитку запалення, що може призвести до зниження ризику розвитку та прогресування пародонтиту [197].

Однак, важливо зазначити, що для досягнення оптимального результату в лікуванні пародонтиту потрібно використовувати комплексний підхід, що включає не тільки медикаментозне лікування, але й дотримання правильного

гігієнічного догляду за порожниною рота, а також проведення професійної чистки зубів.

Для діагностики пародонтиту на основі нейтрофільної теорії, окрім визначення рівня бактерій та запалення, можуть використовуватися такі методи, як вимірювання глибини кишень, оцінка ступеня рухомості зубів, вимірювання кількості кісткової тканини на рентгенограмах та інші.

Одним з новітніх методів діагностики пародонтиту є використання біомаркерів. Біомаркери - це речовини, які можуть виявлятися у крові, слині або сечі та вказувати на наявність певного захворювання. В дослідженнях було показано, що вимірювання рівня біомаркерів, таких як мієлопероксидаза та еластаза, може бути корисним для діагностики та контролювання лікування пародонтиту [327].

Перспективним напрямом є терапія, спрямована на регуляцію нейтрофільних позаклітинних пасток (NETs). Надмірне утворення NETs може підтримувати хронічне запалення, стимулювати автоімунні реакції, активувати комплемент і пошкоджувати тканини пародонту. Тому досліджуються підходи, що зменшують патологічний NETosis або прискорюють кліренс NETs. До таких напрямів належать антиоксидантна терапія, регуляція активності PAD4, контроль мієлопероксидази, використання медіаторів резолуції запалення та вплив на комплемент-нейтрофільну вісь [190, 153]. Наразі більшість таких підходів перебуває на експериментальній або ранній трансляційній стадії, проте вони добре узгоджуються з концепцією диференційованого лікування, коли терапія добирається відповідно до домінуючої патогенетичної ланки.

У заключенні можна зазначити, що нейтрофільна теорія пародонтиту є однією з найбільш обґрунтованих теорій розвитку цього захворювання. Дослідження, проведені на основі цієї теорії, дозволяють краще розуміти механізми розвитку та прогресування пародонтиту, а також розробляти нові методи діагностики та лікування цього захворювання. Хоча існують певні ризики та обмеження щодо використання певних методів лікування та

діагностики на основі нейтрофільної теорії, в цілому ця теорія є перспективною та може допомогти покращити ефективність лікування та профілактики пародонтиту. На сьогоднішній день дослідження продовжуються у цій області, що дозволяє постійно розширювати наші знання про це захворювання та розробляти нові методи лікування та діагностики.

1.4 Структура, поширеність і моделі патогенезу захворювань тканин пародонту

Захворювання тканин пародонту (ЗП) являють собою групу індукованих бактеріальною мікрофлорою хронічних запальних уражень опорних структур зубів і характеризуються прогресуючим руйнуванням усього періодонту, що включає як м'які, так і тверді тканини, тобто ясна, цемент, періодонтальну зв'язку та альвеолярну кістку [101]. Причиною ЗП є неконтрольована запальна реакція на стійку колонізацію патогенними мікроорганізмами зубоясенних країв і ясенної щілини [195].

Початковою, найпоширенішою та найоборотнішою формою захворювання є гінгівіт - запалення ясен, що проявляється набряком, почервонінням слизової та кровоточивістю під час чищення зубів та інших механічних впливів, без порушення цілісності зубоясенного з'єднання [345]. Гінгівіт супроводжується кількісним збільшенням у зубному нальоті мікробів *Oribacterium*, *Leptotrichia*, *Tannerella* і *Lachnoanaerobaculum*, в той час, як у зразках, зібраних зі здорових зубів, кількісно переважають види *Streptococcus*, *Neisseria* і *Lautropia* [257]. Кількісні зміни бактеріальної мікрофлори за умов гінгівіту супроводжуються підвищенням експресії бактеріальних генів, пов'язаних із вірулентністю та патогенезом. Зокрема, спостерігається активізація ензимів, залучених до гідролізу або протеолізу, деградації нуклеотидів, хемотаксису, синтезу поверхневих клітинних структур (прикріплення, рухливість і захист) та інших активностей вірулентного характеру [257]. Підвищена протеолітична і нуклеолітична активність

порушує гомеостаз тканин пародонту і призводить до руйнування факторів імунної відповіді [364, 332].

За відсутності лікування або за гострої форми гінгівіту підвищується ризик переходу захворювання в пародонтит, хронічне запальне захворювання, за якого руйнується сполучна тканина і кістка, що підтримують зуби [201]. Для клініки хронічного пародонтиту характерні такі особливості, як втрата прикріплення ясенної тканини до зуба, поглиблення ясенної щілини або утворення так званої пародонтальної кишені, деградація періодонтальної зв'язки і втрата альвеолярної кістки [53].

Серед мікрофлори ротової порожнини, що нараховує за різними даними до 3500 мікроорганізмів, до основних збудників пародонтиту відносять грампозитивні та грамнегативні, факультативні та строго анаеробні бактерії [174]. *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* та *Tannerella forsythia*, що входять до так званого «червоного комплексу», асоційованого з важкими формами захворювання, тісно пов'язані з хронічною формою пародонтиту та, як вважають, відіграють важливу роль у його патогенезі [241]. З хронічним пародонтитом пов'язують також інші види бактерій, включаючи *Porphyromonas endodontalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia* та *Fusobacterium nucleatum* [225, 132, 16, 307]. Хоча окремі бактеріальні види та групи бактерій були ідентифіковані як етіологічні чинники пародонтиту, взаємодія між бактеріями та організмом господаря також відіграє ключову роль в етіопатогенезі захворювання, при цьому у пацієнтів зі зниженим імунітетом представники нормальної мікрофлори можуть стати збудниками захворювання [202].

Захворювання пародонту є однією з найпоширеніших у світі груп захворювань. При цьому важка форма пародонтиту посідає шосте місце за поширеністю у світовій популяції в загальному рейтингу порушень стану здоров'я [183]. Серед дорослого населення США поширеність гінгівіту варіює в межах 50-94 %, залежно від застосованого клінічного визначення цієї форми захворювання [215]. У 2019 році зареєстровано близько 1,1 мільярда випадків

важкого пародонтиту, що зачіпає приблизно 15 % глобальної популяції [93]. У м. Одеса поширеність ЗП за індексом CPITN у дітей 9 років становить $58,56 \pm 2,9$ %, у 12 років - $68,72 \pm 2,9$ %, у 14-15 років - $78,41 \pm 3,1$ %. Наразі серед школярів м. Одеси у віці 12-16 років загальні ознаки ураження тканин пародонту становлять 99-100 % [17]. Загалом слід зазначити, що цифри, наведені в різних джерелах, варіюють і можуть бути певною мірою завищеними у зв'язку з різночитаннями у визначенні здорового стану пародонту [269]. Традиційна діагностика ЗП ґрунтується на показниках ступеня пародонтального прикріплення, глибини зондування, кровоточивості при зондуванні, втрати альвеолярної кістки та/або ступеня запалення, відсутність або мінімальні показники відповідних ознак і симптомів розцінюють як здоровий стан [234]. Саме по собі запалення ясен хоча і вважається провісником серйозних патологій пародонту [206, 234, 297], найчастіше не переходить у деструктивну форму захворювання. Крім того, згідно з деякими даними [265], клінічна втрата пародонтального прикріплення може бути не пов'язана з видимим запаленням. Таким чином, принаймні частину випадків спричиненого бактеріальним нальотом запалення ясен можна розглядати не як клінічне захворювання, а як характерну для популяції природну й оборотну реакцію на неналежну гігієну порожнини рота [235].

Хоча бактеріальна інфекція є необхідною умовою виникнення і прогресії ЗП, саме неконтрольована імунна реакція організму-господаря на присутність патогенів і побічні продукти їхньої життєдіяльності несе відповідальність за деградацію тканин. Картина патогенезу цієї групи захворювань стає дедалі складнішою у зв'язку з удосконаленням методів досліджень і появою великої кількості новітніх даних. На початковому етапі теоретичного обґрунтування патогенезу ЗП припускали, що накопичення бактерій є основною причиною виникнення та лінійного розвитку патологічного процесу (лінійна модель), водночас системних, травматичних та інших чинників не враховували [223]. У 1970-х роках було виявлено специфічні грамнегативні бактерії-збудники пародонтиту і диференційовано

захисні та деструктивні компоненти імунно-запальних реакцій організму-господаря [317, 348]. У 1976 році Page і Schroeder [264] описали чотири типи гістопатологічних змін, три з яких - початкові, ранні та усталені ураження - характеризують окремі та послідовні стадії гінгівіту, а четвертий тип - просунуті ураження, для якого характерна втрата кісткової маси, що є клінічним проявом власне пародонтиту. При цьому розвиток пародонтиту корелював з ускладненням клітинного складу інфільтрату: від переважання в інфільтраті нейтрофілів за початкових уражень до інфільтрату, який містить підвищену кількість макрофагів і Т-лімфоцитів на стадії ранніх уражень, а також В-лімфоцитів та лімфоцитарних плазмоцитів, які переважають на стадії усталених і просунутих уражень [264]. Подальші дослідження подібного роду, що включають описи спеціалізованих субпопуляцій лейкоцитів вродженого й адаптивного гуморального імунітету та аналіз їхніх перехресних взаємодій, розширили розуміння клітинних процесів, що лежать в основі ЗП, що мало велике значення для терапевтичної практики [152].

У 1970-х і 1980-х роках були виявлені специфічні грамнегативні бактерії як збудники пародонтиту [317]. Також було охарактеризовано як захисну, так і деструктивну природу імунно-запальних реакцій у здоровому і патологічно зміненому пародонті [348]. Модель критичного шляху [259] була першою спробою відходу від моделі лінійного розвитку ЗП. У цій моделі вперше розглядали фактори ризику та модифікатори захворювання з боку організму-господаря, зокрема стрес, генетичну схильність, діабет і куріння. Осі «антитіла-нейтрофіли» і «моноцити-лімфоцити» характеризувалися як «критичні регуляторні вузли» у відповідній реакції організму-господаря, що впливає як на патогенну мікрофлору, так і на тканини пародонту і визначає розвиток захворювання. Пізніша (1997 рік) класична модель узагальнила отримані раніше дані про взаємодії організму-господаря з мікрофлорою ротової порожнини і про роль безлічі різноманітних чинників, що модифікують перебіг, локалізацію і характер ЗП [263]. Згідно з цією моделлю, антигени, полісахариди та інші вірулентні фактори мікроорганізмів

викликають імунно-запальну реакцію, компоненти якої впливають як на мікроорганізми (антитіла, поліморфноядерні нейтрофіли), так і на сполучну тканину і кістковий метаболізм (цитокіни, простаноїди, матриксні металопротеїнази), що призводить до ініціації та прогресії захворювання. Як імунно-запальна реакція, так і стан сполучної тканини зазнають модифікуючого впливу спадкових і набутих чинників ризику, а також чинників ризику довкілля.

Під час подальшого розвитку технологій повногеномного секвенування, метаболомних і протеомних технологій, застосування математичного моделювання робили спроби інтегрованого, системного підходу до вивчення природи складних захворювань, у тому числі ЗП, як на молекулярно-генетичному рівні, так і на рівні тканинних змін. У низці моделей біологічних систем багато складних структур у людському тілі розглядали як інтегровані об'єкти, у яких різні компоненти виконують кожен свою функцію, але спільно, синергетично працюють для досягнення набагато більших завдань, ніж ті, які кожен компонент міг би виконати сам по собі. Цей підхід передбачає, що біологічна система в цілому являє собою щось більше, ніж сума її частин. Зокрема, багаторівнева ієрархічна модель ЗП [201] передбачає низку подій в ієрархії функціональних модулів, починаючи від субклітинних і клітинних біологічних мереж і закінчуючи тканинними взаємодіями, що представляють верхній модуль ієрархії. Взаємодія чинників усередині кожного модуля і між модулями в комплексі визначає загальну поведінку системи, яка проявляється в клінічних результатах. Модель біологічних систем ЗП [259] описує й об'єднує субклінічні компоненти, що впливають на остаточний клінічний фенотип. Найновіший зовнішній компонент цієї моделі являє собою рівень суб'єкта, до якого належить бактеріальний склад зубного нальоту, характерний для конкретного індивідуума, а також низка особистісних характеристик на кшталт чинника стану здоров'я (діабет, ожиріння) і чинника куріння. Компонент рівня суб'єкта взаємодіє з епі- та генетичним фоном (поліморфізми генів, що впливають на реакцію господаря, метилювання ДНК). Взаємодія цих

двох рівнів, з урахуванням віку та статі, формує біологічний фенотип (клітинні та молекулярні процеси, включно із запальними біомаркерами), який, своєю чергою, визначає остаточний клінічний фенотип.

Модель наріжних патогенів ЗП [151] фокусується на ролі ключових мікробних збудників, чий внесок у патогенез ЗП непропорційно великий порівняно з їхньою нечисленністю в ротовій порожнині організму-господаря. Одним з ідентифікованих наріжних патогенів є *Porphyromonas gingivalis*, що має здатність ремоделювати доброякісну мікрофлору в дисбіотичну. Це завдання вирішується комбінацією незалежних від організму-господаря прямих впливів на експресію його генів і непрямих впливів на мікрофлору через модуляцію імунної відповіді організму-господаря [233, 151]. Зокрема, *P. gingivalis* протидіє активації toll-подібного рецептора-4 (TLR-4) і запускає взаємодію між TLR-2 і системою комплементу, що нівелює функцію фагоцитів [106]. Цей патоген також індукує інвертовану передачу сигналів TLR-2, трансактивує CR-3-опосередкований неефективний фагоцитоз та інгібуючи експресію інтерлейкіну-12 [233]. Крім того, *P. gingivalis* також викликає хемокіновий параліч нейтрофілів шляхом інгібування інтерлейкіну-8 [155]. Як результат, виникає стійка, але неефективна запальна реакція, що дає змогу іншим патогенам обійти захист організму-господаря. Дисбіоз, ініційований наріжним збудником, активує деструктивну ланку імунних реакцій і закладає підґрунтя для необоротного пошкодження тканин пародонту.

Модель полімікробної синергії та дисбіозу ЗП [154] ґрунтується на принципі узгодженої дії групи синергетичних і дисбіотичних мікробних спільнот як причини розвитку ЗП. Спільнота проявляє структурну цілісність, її властивості є чимось більшим, ніж сума одиничних мікроорганізмів, що її складають. Синтрофічні харчові відносини в середовищі фізично і фізіологічно інтегрованої спільноти, посилені хімічними сигналами, підвищують її патогенний потенціал [203].

Модель імунномікробного патогенезу ЗП [154] базується на концептуальній основі, згідно з якою пародонтит є результатом порушення гомеостазу мікробіома організму-господаря. Ця модель описує механізми, які керують дисбіотичною мікробіотою, спричиняючи порушення регуляції імунної відповіді, що зрештою призводить до захворювань пародонту. Показано колективну роль синергетичного мікробіома, в якому ключові патогени формують перехід від симбіозу до дисбіозу. Цей перехід стимулює запальний процес, який, своєю чергою, сприяє вибіркового розмноженню інфламмофільних бактерій. Подібні бактерії еволюціонували в напрямку стійкості до запальної реакції та використання її продуктів для власної проліферації, що призводить до мікробного дисбіозу на рівні спільноти [158]. У сприйнятливо організму-господаря такий дисбіоз сприяє подальшому незбалансованому і неконтрольованому процесу, побічним ефектом якого є пошкодження тканин. Крім того, ця модель підкреслює явну роль елементів вродженого й адаптивного імунітету в патогенезі ЗП. Особлива увага приділяється розширеній ролі нейтрофілів і функціям нових підмножин Т-хелперів (Th-17, Treg), паралельно Th-1 і Th-2, що підтримуються В-клітинами в процесі остеокластогенезу. Настільки складна взаємодія між імунітетом господаря і мікроорганізмами запускає самовідтворюваний цикл, який прискорює дисбактеріоз і руйнування тканин [157].

Сучасна модель ЗП [237] демонструє перехід від нормального складу зубного нальоту до початкового, а потім до вираженого дисбактеріозу. Здоровий стан пародонту передбачає певний мікробний склад зубного нальоту, що викликає помірну відповідну реакцію організму-господаря, який виконує стабілізуючу роль. У разі безконтрольного накопичення нальоту відбувається селекція мікроорганізмів (зокрема вірусної природи), які провокують підвищену відповідь організму-господаря, що викликає запальну реакцію. Запалення ясен супроводжується утворенням низки продуктів, таких як гем і пептиди, які слугують живильним середовищем для певної групи бактерій, що призводить до стану початкового дисбіозу. У сприйнятливо організму

господаря початковий дисбактеріоз може призвести до надмірної та неадекватної реакції господаря з подальшим станом вираженого дисбактеріозу, який спричиняє руйнування тканин і хронічний запальний стан.

Модель полімікробного генетичного дисбіозу в патогенезі ЗП [323] розглядає в комплексі полімікробну синергію в специфічному середовищі, експресію генів дисбіотичної мікробної спільноти і генетичну схильність організму-господаря. Полімікробна синергія передбачає міжбактеріальну стимуляцію проліферації і складну міжбактеріальну передачу сигналів. Варіабельні спільноти дисбіотичних мікроорганізмів роблять свій внесок у патогенез у вигляді експресії специфічних груп генів, необхідних для прогресування ЗП.

У ревізійній моделі ЗП [61] відбувається зрушення парадигми від первинної ролі бактерій у захворюваннях пародонту до бактеріальної колонізації як вторинного явища запалення. Реакція організму-господаря видається основною рушійною силою неконтрольованого запалення і подальшого руйнування тканин. Згідно з цією моделлю, гінгівіт розвивається як неспецифічна запальна реакція, що призводить до зміни складу мікрофлори і надлишкового зростання специфічних пародонтальних патогенів. Ефективна реакція господаря, супроводжувана сприятливими генетичними та екологічними факторами, стримуватиме патогенний процес. Альтернативний сценарій призведе до прогресування захворювання і клінічних проявів пародонтиту [62]. Ця концепція отримала свій розвиток в інвертованій моделі тих самих авторів [61], згідно з якою пародонтит можна уявити як континуум запалення, руйнування тканин і мікробного дисбіозу, модифікованого такими факторами, як паління, системні захворювання і генетика. Початкова запальна реакція при захворюваннях пародонту завжди передують появі пародонтальних патогенів [62]. Запалення, що посилюється, призводить до утворення продуктів запальної реакції, які діють як поживні речовини, що стимулюють вибіркоче розмноження певних типів бактерій (протеолітичні та ацукролітичні). Всупереч загальноприйнятій парадигмі, згідно з якою

дисбіотична спільнота призводить до запалення, в інвертованій моделі наголошується, що саме запалення спричиняє розвиток дисбактеріозу.

Вінцем моделей дисбіозу, спричиненого запаленням, є модель опосередкованого запаленням виникнення та дисбіотичного загострення (Inflammation-Mediated Polymicrobial-Emergence and Dysbiotic-Exacerbation, IMPEDE), що надає цілісне розуміння того, яким чином запалення відіграє роль основного фактора появи пародонтиту, пов'язаного із зубним нальотом [346]. Ця об'єднана модель створена для інтеграції в класифікацію ЗП, вироблена на всесвітньому семінарі у 2017 році [79] і для її доповнення. Ця модель включає п'ять стадій (0-IV). Слідом за здоровим станом пародонту (стадія 0) йдуть чотири послідовні фази розвитку захворювання: (I) гінгівіт (запалення, пов'язане з бурхливим розмноженням коменсальних бактерій зубного нальоту); (II) ініціація/ранній пародонтит (індуковане запаленням збільшення полімікробного розмаїття і запуск дисбактеріозу); (III) опосередковане запаленням загострення дисбактеріозу як самопідтримуваний зациклений процес прямого зв'язку і (IV) пародонтит на пізніх стадіях, що характеризується зниженням полімікробного різноманіття, пов'язаного з виникненням полімікробної інфекції. Таким чином, модель описує континуум здорового стану, гінгівіту і пародонтиту. Опосередкована запаленням проліферація мікроорганізмів призводить до появи асоційованих із захворюванням патогенів, дисбіозу і запуску процесів ініціації пародонтиту. Під час прогресії захворювання перехідну мікробіоту заміщають переважно патогенні види. Дисбіоз під'ясенного нальоту, переважно в основі пародонтальних кишень, призводить до розвитку опортуністичної полімікробної синергетичної інфекції, що стимулює імунну реакцію і подальше запалення, яке сприяє руйнуванню тканин [346].

Підсумовуючи вищевикладене, ЗП не можна вважати простою бактеріальною інфекцією або лінійною відповіддю організму-господаря на мікробний дисбіоз. Вони характеризуються станом пролонгованого запалення, що включає взаємодію дисбіотичного мікробіома і спектра чинників

організму-господаря і навколишнього середовища, яке призводить до руйнування тканин. Отримані знання в перспективі дадуть змогу розробити превентивні та терапевтичні стратегії, ґрунтуючись на унікальній біології та профілі ризику конкретного пацієнта [286].

На підставі патофізіологічних характеристик розрізняють три форми пародонтиту: власне пародонтит, некротичний пародонтит і пародонтит як прямий прояв системних захворювань [341]. Остання форма захворювання пов'язана насамперед із різними гематологічними порушеннями, такими як набута нейтропенія та лейкемія; генетичними розладами, такими як сімейна та циклічна нейтропенія, синдром Дауна, синдром дефіциту адгезії лейкоцитів, синдроми Папійона-Лефевра, Чедіака-Гігасі, гістіоцитозу, гіпофосфатазії та ін. [217].

Зв'язок пародонтиту з іншими системними захворюваннями може мати двосторонній характер, як показано для цукрового діабету 2 типу (ЦД2) [273]. З одного боку, системні захворювання можуть впливати на характер імунної реакції і таким чином визначати схильність до розвитку ЗП. З іншого боку, ЗП можуть бути фактором ризику розвитку інших системних порушень або ж стан ротової порожнини може погіршувати перебіг захворювань, що вже є в наявності. Серед усіх можливих асоціацій між станами ротової порожнини та загальним станом здоров'я, взаємозв'язок ЗП і ЦД2, безсумнівно, є найкраще вивченим та привертає всебічну увагу клініцистів і дослідників. В осіб із захворюваннями пародонту відмічено гірший глікемічний контроль і на 19-33 % підвищений ризик розвитку ЦД2 [140], при цьому найвища захворюваність на ЦД2 зареєстрована в осіб із тяжким пародонтитом [216, 249]. Також наявність ЗП збільшує у 2-3 рази ризик ускладнень ЦД2, таких, як макроальбумінурія, термінальна стадія ниркової недостатності та кардіоренальна смертність (поєднання ішемічної хвороби серця та діабетичної нефропатії) [273]. І навпаки, ЦД2 також збільшує ризик ЗП у 2-3 рази, з чітким зв'язком між ступенем гіперглікемії та початком, поширеністю і тяжкістю ЗП [59]. ЗП називають 6-м системним ускладненням ЦД2, поряд із 5

найпоширенішими, а саме ретинопатією, нейропатією, нефропатією, серцево-судинними та периферичними судинними захворюваннями [224]. Результати досліджень свідчать, що ЦД2 призводить до гіперзапальної реакції на мікробіоту в ротовій порожнині та погіршує розв'язання запалення і регенераційний потенціал, що призводить до прискороного руйнування тканин пародонту [287]. З іншого боку, ефект ЗП при ЦД2 може частково пояснюватися збільшенням системних прозапальних медіаторів, що посилює стійкість до інсуліну [111].

Нещодавні клінічні випробування у пацієнтів із ЦД2 показали, що нехірургічна пародонтальна терапія на кшталт видалення зубного каменю та шліфування коренів призвела до зниження гемоглобіну А1с (HbA1c) у діапазоні 0,5 % -1,5 % [258, 328] через 3 місяці - клінічний ефект, еквівалентний додаванню другого препарату у фармакологічну схему лікування ЦД2 [122].

Пародонтальна терапія також знижує концентрацію сироваткових маркерів запалення, таких, як високочутливий С-реактивний білок [91, 276], гранулоцитарний колоніестимулюючий фактор [258] та інтерлейкін-6/фактор некрозу пухлини α (TNF- α) [328] через 3-6 місяців після інтервенції.

ЗП також визнано як незалежний фактор ризику розвитку атеросклеротичного ураження судин, причиною якого, ймовірно, є системне запалення [222, 115]. Відзначено підвищення ризику серцево-судинних захворювань на 34 % в осіб із ЗП [70]. Великомасштабні когортні дослідження з більш ніж 10-річним наступним періодом спостереження в американській і корейській популяціях показали 2-кратне збільшення ризику інсульту (як кардіоеMBOLічний, так і тромботичний підтипи) [301] та підвищений ризик інфаркту міокарда й інсульту у хворих із тяжким ЗП [100]. Виявлено асоціацію втрати зубів унаслідок тяжкого пародонтиту з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань та інсульту залежно від «доза-реакція» (тобто кожна наступна втрата 2 зубів підвищувала на 3 % ризик ішемічної хвороби серця та на 3 % ризик інсульту) [96]. Тривале системне запалення і дисбаланс

окислювально-відновного потенціалу розглядають як імовірну причину гіпертензії та/або ендотеліальної дисфункції за ЗП [110] внаслідок ефекту запальних маркерів [267].

Професійна стоматологічна профілактика та інтенсивна пародонтальна терапія призвели до короткострокового поліпшення сурогатних маркерів серцево-судинних захворювань, таких як поліпшення ендотеліальної функції на 1,7 % [103] і 3,7 % [299] та зниження артеріального тиску на 7 мм рт.ст. [148] і 12 мм рт.ст.[79]. Що найважливіше, пародонтальна терапія також призвела до 10-14 % зниження частоти серйозних серцево-судинних подій протягом більш ніж 10 років спостережень [169, 210, 266]. Часте чищення зубів (≥ 3 разів на день) пов'язують із 10 % і 12 % нижчим ризиком миготливої аритмії та серцевої недостатності, відповідно [84].

Епідеміологічні дослідження переважно підтверджують позитивний зв'язок між ЗП матері та несприятливим результатом вагітності. У вагітних жінок із ЗП відзначено 2-кратний ризик передчасних пологів [232], прееклампсії [357] і недоношеності немовлят [372]. Вважають, що ЗП впливають на системні імунні реакції плода, що призводить до передчасних пологів, тоді як бактерії ротової порожнини можуть переміщатися безпосередньо в матку з плодом, спричиняючи локальні запальні процеси та переривання вагітності [165].

ЗП пов'язують із дворазовим збільшенням ризику хронічної обструктивної хвороби легень незалежно від паління та інших факторів ризику цього захворювання [367]. Також показано практично дворазове збільшення ризику раку легенів в осіб із ЗП і повною адентією [355]. Відзначено асоціацію ЗП з астмою [245]. Нові дані свідчать про те, що ЗП можуть бути пов'язані з іншими системними захворюваннями, такими, як хвороба Альцгеймера [114], хронічна ниркова недостатність [114], ревматоїдний артрит [275] і цироз печінки [94], особливо важкий періодонтит.

Низка системних чинників і чинників довкілля сприяє розвитку та/або погіршує перебіг ЗП. Зокрема, куріння цигарок вважають одним із суттєвих модифікуючих факторів ризику [147, 296]. Завзяті курці стикаються з ризиком

втрати пародонтального прикріплення та/або втрати кісткової маси порівняно з тими, хто не палить [178]. Крім того, ступінь втрати кісткової тканини залежав від кількості викурених сигарет [178].

Висловлено припущення, що дієтичні чинники та недоїдання можуть значно посилювати реакцію тканин пародонту на бактеріальний наліт [234]. Встановленим фактом є адекватне забезпечення вітаміном С, як необхідна умова для підтримання здорового стану пародонту. Відзначено кореляцію між рівнем антиоксидантів у сироватці та ризиком ЗП [85].

1.5 Сучасні методи діагностики та прогнозування захворювань пародонту.

Кровотеча при зондуванні (КПЗ), що виявляється при введенні пародонтального зонда в основу ясенної щілини або пародонтальної кишені, є класичним і дотепер найнадійнішим показником стану тканин пародонту і прогресії ЗП. Повторне позитивне значення КПЗ прогнозує майбутню втрату прикріплення в 30 % випадків, у той час, як повторне від'ємне значення КПЗ є показником здорових тканин пародонту практично в 100 % випадків [205]. Сучасна традиційна діагностика пародонтиту ґрунтується на тому що: 1) міжзубна клінічна втрата пародонтального прикріплення виявляються на ≥ 2 несуміжних зубах, або 2) букальна чи оральна клінічна втрата пародонтального прикріплення ≥ 3 мм з кишнями > 3 мм на ≥ 2 зубах. При цьому спостережувана клінічна втрата пародонтального прикріплення не може бути віднесена до не пародонтальних причин, таких як: а) рецесія ясен травматичного походження; б) карієс зубів у пришийковій ділянці зуба; в) наявність клінічної втрати пародонтального прикріплення на дистальній стороні другого моляра, пов'язаної з неправильним положенням або видаленням третього моляра; г) ендодонтичне ураження крайового пародонту та д) вертикальний перелом кореня [341]. Під час використання поточних методів і засобів діагностики клініцисти стикаються з низкою проблем. До них

належать труднощі в підтримці постійного натиску і тиску під час зондування, ангуляція між окремими ділянками зондування у різних пацієнтів, присутність різного ступеня запалення, яке впливає на глибину введення зонда [208]. Запалення призводить до глибшого проникнення наконечника зонда в ясенну щілину, що не корелюють із клінічною втратою прикріплення, а фізичний акт зондування потенційно ушкодженого пародонту створює ризик негативного впливу на цілісність ясен та поглиблює симптоми [345]. Застосування електронного зондування при ЗП вважається хорошою альтернативою методам ручного зондування [208]. Радіографічна оцінка втрати кісткової маси також має свої обмеження. Цей метод чутливий, коли реальна втрата кісткової маси становить не менше 30-50 % [360]. Загалом сучасна діагностична оцінка обмежена за чутливістю та специфічністю, є інвазивною, її результати залежать від інтерпретації. Стан пародонту в різних пацієнтів також може надзвичайно варіювати і потребує індивідуального підходу в лікуванні. Концепція "персоналізованої медицини" в ідеалі може забезпечити більш точну діагностику та більш адекватне лікування порівняно зі стандартною терапією завдяки детальній стратифікації пацієнтів та індивідуальному підходу до кожного хворого. Такий підхід вимагає нової діагностичної системи, яка комбінує персональну інформацію конкретного пацієнта (біомаркери, генетика, фактори довкілля і спосіб життя) з результатами клінічного огляду. У зв'язку з цим особливого значення набуває ідентифікація діагностичних і прогностичних маркерів ЗП, що характеризуються високою чутливістю і специфічністю.

Перший комерційний прогностичний тест пародонтиту було розроблено близько чверті століття тому. Він заснований на виявленій асоціації мутантного алеля гена інтерлейкіну-1 з підвищеною концентрацією цього інтерлейкіну у відповідь на фіксоване бактеріальне навантаження порівняно з нормальним алелем, що, своєю чергою, асоціювалося із симптомами тяжкого пародонтиту [199, 285]. Відтоді робили численні спроби ідентифікувати біомаркери ЗП на основі скринінгу рідини ясенної щілини, трансудату

сироватки з пародонтальної кишені, ряснішого при ЗП, або слини. Дослідження показали, що білкові біомаркери ЗП присутні в рідині ясенної щілини та слині задовго до будь-яких клінічно видимих ефектів руйнування тканин пародонту. У рідині ясенної щілини ідентифіковано понад 90 потенційних біомаркерів, багато з яких пов'язані з імунною реакцією [226] і, відповідно, можуть розглядатися як діагностичні та/або прогностичні біомаркери патологічних процесів у ротовій порожнині. До теперішнього часу охарактеризовано принаймні близько двадцяти таких кандидатів у біомаркери пародонтиту; з них 11 кандидатів пов'язані із запальною реакцією, це інтерлейкіни IL-1 β , -6,-8,-10; IL-1ra, IFN α , CRP, PGE2, TNF α , альбумін і лактоферин; 2 фактори тканинної деструкції MMP-8 і MMP-9; фактори тканинної репарації VEGF і PDGF-BB; та п'ять чинників ремоделювання кістки: кальпротектин, β -СТХ, ICTP, MIP-1 α і OPG [185]. На клітинному рівні вплив продуктів бактеріального нальоту спричиняє в тканинах пародонту активацію моноцитів/макрофагів, які секретують цитокіни та медіатори запалення [60, 92, 167, 173]. Прозапальні фактори, своєю чергою, вивільняють матриксні металопротеїнази (ММП), що порушують цілісність тканин ясен [365]. Ендогенним ММП присвячена велика кількість досліджень, оскільки ці протеолітичні ферменти відіграють важливу роль у ремоделюванні позаклітинного матриксу і безпосередньо пов'язані з руйнуванням тканин пародонту [68]. Показано, що інгібування ММП синтетичними інгібіторами знижує ортодонтичне переміщення зубів [168]. На тваринних моделях було продемонстровано вплив ММП-8 на структуру колагену і процеси загоєння [133]. За даними метааналізу досліджень, що включали в сумі понад 850 пацієнтів із ЗП, 8 із 10 проаналізованих досліджень підтвердили підвищений рівень ММП-8 у слині пацієнтів [368]. В огляді 61 дослідження на тему потенційного використання ММП-8 як біомаркера пародонтиту підкреслюється, що цей фактор є вагомим кандидатом на роль індикатора запалення тканин пародонту [46]. В огляді бразильських дослідників також підтверджено потенціал ММП-8 як прогностичного маркера пародонтиту

[107]. Водночас Gul із колегами [143] не змогли підтвердити прогностичне значення ММП-8 після 3-х місяців нехірургічного лікування пародонтиту (результатом якого було зниження глибини зондування кишень) на основі аналізу 5 досліджень у зв'язку з відмінностями базового рівня ММП-8 у слині пацієнтів у різних дослідженнях, що вимагає подальшої стандартизації та вдосконалення методики скринінгу. ММП-9 у слині пацієнтів також виявилася ефективним діагностичним маркером під час скринінгу на пародонтит, проте її прогностичний потенціал не був підтверджений [189].

Наступною найбільш вивченою групою маркерів є група медіаторів запалення, що включає TNF- α , IL-6 і раніше згаданий IL-1. Дослідження на тваринах показують, що антагоністи як IL-1, так і TNF- α значно знижують рекрутування запальних клітин у безпосередній близькості від кістки [55]. У результаті підшкірного введення рекомбінантного людського TNF- α за експериментального пародонтиту в щурів відмічено синергетичний ефект подразнення лігатури пародонту й адміністрування TNF- α , тоді як жоден із цих методів сам по собі не призвів до значного посилення руйнування тканин пародонту [134]. Метааналіз дев'яти досліджень виявив значно вищі рівні IL-1 β , але не IL-6 і TNF- α , у рідині ясенної щілини у пацієнтів із пародонтитом і ЦД2 порівняно з пацієнтами з одним лише пародонтитом [56]. Аналогічні результати були отримані в метааналізі Stadler і колег [321], при цьому було відзначено також підвищення рівня IL-6. Caldeira з колегами [78] проаналізували рівень експресії генів IL1 і IL6 у тканинах ясен і рівень відповідних білків у рідині ясенної щілини та підтвердили підвищення рівня обох маркерів у процесі запалення. У дослідженні, проведеному з використанням вибірки з 80 пацієнтів, відзначено значне підвищення рівня ММП-8 і зниження рівня IFN- α (до 13 і 9 разів відповідно) у пацієнтів із пародонтитом порівняно зі здоровими пацієнтами [124]. Поряд зі зміною рівня вищезгаданих маркерів дегградації сполучної тканини, у цьому дослідженні також відзначено статистично достовірне підвищення при пародонтиті рівня простагландину E2, пов'язаного з резорбцією кістки.

Ще більш перспективними біомаркерами ЗП видаються компоненти ліганд-рецепторної системи RANK/RANKL/OPG, що регулює диференціювання остеокластів і остеоліз. Зв'язування RANKL з RANK стимулює ріст і активність остеокластів, що асоціюють із процесом резорбції кістки. При зв'язуванні RANKL з продукованим остеобластами протегерином OPG остеокластогенез знижується. OPG запобігає утворенню комплексів RANKL/RANK, інгібує утворення остеокластів і пригнічує кісткову резорбцію, надаючи таким чином остеопротекторний ефект [113]. Співвідношення RANKL/OPG є надійним та інформативним маркером процесів, що відбуваються в пародонті [78]. Підвищення рівня RANKL з одночасним зниженням рівня OPG спостерігається у разі пародонтиту, тоді як зворотне явище спостерігається у здорових людей [78, 64] або в процесі загоєння [227].

У дослідженні Bostanci і співавторів [74] комбінація з двох і більше маркерів визнана більш ефективною при диференціації пародонтиту, гінгівіту і здорового стану ясен порівняно з одиничними маркерами. Під час використання ROC/AUC-аналізу найкращі результати показало співвідношення MMP-9/TIMP-1: AUC = 0,8 під час порівняння гінгівіту та здорового стану, 0,98 під час порівняння пародонтиту та здорового стану і 0,87 під час порівняння груп пацієнтів із гінгівітом і пародонтитом. Для комбінації (MMP-8 + MMP-9)/TIMP-1 величини AUC становили 0,81, 0,98 і 0,89 відповідно. За результатами CART-аналізу найкращим маркером гінгівіту порівнюючи зі здоровим станом ясен був MMP-9 одноосібно (за концентрації вище 150,3 нг/мл, специфічність 90,5 %) або в комбінації з TIMP-1 за концентрації першого нижче 150,3 нг/мл, зі специфічністю 81,6 %. Під час диференціації гінгівіту і пародонтиту найкращі результати показали HGF, TIMP-1, співвідношення MMP-9/TIMP-1 і OPG, залежно від концентрації цих аналітів.

Під схильністю до ЗП мають на увазі комбінацію генетичних чинників конкретного пацієнта, які тією чи іншою мірою впливають на схильність до

захворювання, характер його перебігу та ймовірність сприятливого результату. Від самого початку об'єктами дослідження було обрано гени, які беруть участь в імунній реакції організму-господаря, запальній реакції та ремоделюванні тканин. Особливу увагу було приділено однонуклеотидним поліморфізмам (single nucleotide polymorphism, SNP) генів-кандидатів у біомаркери схильності до ЗП [344]. Низка досліджень засвідчила, що основними генетичними факторами, які визначають схильність до пародонтиту, є поліморфні варіанти генів *IL1A*, *IL1B*, *IL4*, *IL6*, *IL10*, *TNFA*, *FcyR*, *VDR*, *TLR2*, *TLR4* і *MMP1* [181, 175, 285, 130, 117, 116, 112, 305, 159, 213]. Зокрема, як уже згадувалося вище, кластер генів IL1 став об'єктом перших досліджень генетики ЗП і однонуклеотидний поліморфізм IL1 запропоновано використовувати для генотипування схильності до пародонтиту [200, 251, 336, 306].

На додаток до досліджень генетичних поліморфізмів як маркерів ризику виникнення і прогресування пародонтиту було зроблено спроби виявлення генетичних детермінант хронічного пародонтиту (ХП) і агресивного пародонтиту (АП). Метааналіз 53 досліджень, що охоплювали понад 4100 пацієнтів і 4590 здорових індивідуумів кавказької популяції, виявив асоціацію поліморфізмів IL1A -889T/C та IL1B 3953/4 C/T із ХП. Водночас не було виявлено асоціації аналізованих поліморфізмів з АП [256]. Водночас поліморфізм rs1333048 у послідовності ANRIL (довга антисмислова некодуюча РНК у локусі INK4) показав тісний зв'язок з АП [262]. Поліморфізм TNFA-308G/A асоціюється як із ХП, так і з АП, однак не вдалося виявити маркер, який розрізняє ці дві форми захворювання [117, 361]. Загалом поки що не вдалося виявити надійні генетичні маркери для діагностики різних форм пародонтиту з високим ступенем специфічності.

Останніми роками значного поширення набули повногеномні дослідження асоціацій (genome-wide association study, GWAS) поліморфізмів із різними захворюваннями [334], зокрема ЗП [119, 295]. До того ж до досліджень було залучено представників різних етнічних груп [308, 170].

Schaefer з колегами виявили сильну кореляцію поліморфізму rs1537415 гена глікозилтрансферази *GLT6D1* з АП [295]. Кілька GWAS-досліджень представили звіт про кореляцію ХП із поліморфізмом у гені *SIGLEC5* [343, 248]. Водночас далеко не всі з GWAS виявили будь-які поліморфізми, пов'язані із ЗП [118, 338]. Однією з причин подібних протиріч можуть бути різночитання у визначенні клінічного діагнозу ХП і АП, прийнятого в різних дослідницьких групах, а також труднощі у встановленні асоціацій на основі одного лише клінічного фенотипу захворювання. Offenbacher із колегами [260] стратифікували пацієнтів на основі не тільки клінічного діагнозу, а й з урахуванням імунологічних, бактеріологічних та інших чинників, наприклад, таких, як висока частка *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* або *Porphyromonas gingivalis* у мікробіоті ротової порожнини пацієнта із ЗП. Подібний поділ пацієнтів дав змогу виявити генетичні асоціації в низці страт на основі чинників, що доповнюють діагноз, що підкреслює необхідність стратифікаційного підходу в подальших генетичних дослідженнях схильності до ЗП.

Епігенетичні модифікації впливають на рівень експресії генів і тісно пов'язані з виникненням низки захворювань [129]. До таких модифікацій відносять метилювання цитозину в послідовності ДНК, а також модифікації гістонів у хроматинових структурах шляхом ацетилювання, деацетилювання та метилювання амінокислотних хвостів. Роль епігенетичних чинників у контексті діагностики пародонтиту активно досліджується [161, 160, 162, 176, 164], а унікальні властивості епігенетичних біомаркерів можуть зробити неоціненний внесок у розвиток персоналізованої діагностики та терапії ЗП. Джерелами для аналізу епігенетичних біомаркерів, до яких також відносять малі некодуєчі молекули РНК, є тканини пародонту, слина і малі позаклітинні везикули, що циркулюють у біологічних рідинах. De Souza з колегами [109] провели GWAS-дослідження з використанням мікрочипів для аналізу метилювання (Illumina) тканин ясен у 12 хворих на пародонтит і 11 здорових пацієнтів відповідної вікової групи. Під час експерименту виявлено суттєві

відмінності за метилюванням генів, що кодують широкий спектр цитокінів, рецептори цитокінів, фактори росту, фактори транскрипції та білки клітинної мембрани між здоровою тканиною і тканиною при пародонтиті. Спостерігалася зворотна кореляція між ступенем метилювання та рівнем експресії мРНК відповідних генів. У недавньому дослідженні Nan з колегами [160] спостерігали значно вищий загальний рівень 5-метилцитозину та N6-метиладенозину в позаклітинних везикулах у слині хворих на пародонтит порівняно зі здоровими пацієнтами.

Під час порівняння біопсій ясен у випадку пародонтиту vs. здорова тканина в біопсіях хворих на пародонтит виявлено гіперметилювання промоторів генів, що кодують цитокіни *TIMP1* [220] і *TNF α* [370]. Ба більше, гіперметилювання *TIMP1* корелювало з тяжкістю захворювання, позитивно асоціювалося з глибиною зондування і негативно корелювало з кровотечею під час зондування [214]. Zhang зі співавторами [371] повідомили про гіпометилювання промоторних ділянок гена *IFN γ* , що супроводжувалося 1,96-кратним збільшенням рівня продукту гена в уражених тканинах пародонту порівняно зі здоровим контролем. Навпаки, Asa'ad et al. з колегами [54] і Viana зі співавторами [352] не виявили будь-яких особливостей метилювання промоторних ділянок *IFN- γ* і *IL10* у випадку пародонтиту. Виявлено часткове метилювання *IL6* [322] і *TET2* [207] у зразках тканин, уражених пародонтитом, із паралельним підвищенням рівня експресії відповідних генів.

Ще одним об'єктом дослідження стала група генів, пов'язаних із передачею клітинних сигналів. Виявлено диференціальне метилювання ДНК у промоторних ділянках 12 генів (*DCC*, *KCNA3*, *KCNA2*, *RIMS2*, *HOXB7*, *PNOX*, *IRX1*, *JSRP1*, *TBX1*, *OPCML*, *CECR1*, *SCN4B*) у випадку пародонтиту і в здорових тканинах [188].

Промотор гена циклооксигенази-2 (*COX-2*) (*PTGS2*), ключового регулятора простагландину E2 (*PGE2*), гіперметилюваний у тканин ясен у випадку пародонтиту [54, 369], з п'ятикратним перевищенням рівня метилювання порівняно зі здоровою тканиною. Ця тенденція

супроводжувалася зниженням транскрипції *PTGS2*, що може слугувати захисним механізмом запобігання неконтрольованому руйнуванню тканин пародонту.

У дослідженні, проведеному de Faria Amormino і співавторами [47], спостерігалось гіперметилування гена *TLR2* у біопсіях ясен пацієнтів із ХП, яке корелювало з глибиною зондування і кількістю запальних клітин. При цьому відзначено зниження експресії *TLR2*, яке пов'язують із підтриманням хронічної інфекції в ураженому пародонті. Аналогічні результати були отримані De Oliveira з колегами [108], які спостерігали істотне гіперметилування *TLR2* і гіпометилування *TLR4* в уражених тканинах пародонту порівняно зі здоровими зразками. На думку авторів, ці ефекти впливають на взаємодію «господар-патоген» і частково сприяють підтримці дисбактеріозу в тканинах пародонту.

У нещодавньому дослідженні [59] виявлено втрату метилування промоторної ділянки гена перетворювача сигналу та активатора транскрипції 5 (signal transducer and activator of transcription 5, *STAT5*), що супроводжувалася його підвищеною експресією. Збільшення експресії *STAT5* може сприяти селекції та виживанню специфічних клітинних ліній за уражень пародонту, регулювати диференціювання Т-клітин і впливати на запальне середовище в пародонтальній кишени.

Asa'ad зі співавторами [54] проаналізували рівні метилування та характер експресії генів *TNF α* , *IFN γ* і *COX-2* у біопсії ясен через 2 місяці після нехірургічної терапії пародонтиту. Дослідники дійшли висновку, що терапія може значно зменшити метилування *COX-2* до рівня, близького до показників здорової тканини. Терапія, однак, мало вплинула на рівні метилування *TNF α* та *IFN γ* . Таким чином, пов'язані із захворюванням епігенетичні модифікації можуть зберігатися локально навіть після зменшення запалення пародонту. Також відзначено зниження метилування

SOCS1, *SOCS3* і *LINE-1* через три місяці після терапії до рівнів, порівнянних з аналогічними показниками в здоровому пародонті [48].

Таким чином, численні дослідження підтверджують зміни рівнів метилювання ДНК у тканин пародонту при ЗП порівняно зі здоровим станом. Подібні епігенетичні модифікації промоторних ділянок генів можуть змінювати їхню експресію, що в низці випадків мінімізує неконтрольовану деструкцію тканин пародонту. Крім того, подальші дослідження як генетичних, так і епігенетичних біомаркерів можуть сприяти детальнішому розумінню взаємодії між генами людини та факторами, що привертають до розвитку ЗП. Такі дослідження формують підґрунтя для персоналізованої медицини, де епігенетика, зокрема, може використовуватися в якості надійного інструменту для визначення причин, через які певні пацієнти з однаковим клінічним фенотипом не піддаються звичайному пародонтологічному лікуванню.

1.6 Профілактика та лікування захворювань тканин пародонту

Ефективними профілактичними заходами при запальних захворюваннях пародонту вважають відмову від шкідливих звичок (перш за все куріння, яке збільшує ризик пародонтиту понад в 1,8–3 рази), нормалізацію режиму харчування та контроль супутніх хронічних захворювань (особливо цукрового діабету, ожиріння, метаболічного синдрому). Гігієнічні заходи – щоденне чищення зубів з використанням щіток та ополіскувачів, разом із регулярним професійним зняттям зубного каменю (скейлінгом і корневим плануванням) – залишаються «стандартом» профілактики та лікування. Ці процедури значно зменшують бактеріальну колонізацію та запалення ясен: у типових дослідженнях глибина пародонтальних кишень знижується на 0,5–1,5 мм (більше у глибоких кишнях), а клінічне прикріплення покращується на приблизно 0,3–1,0 мм після неповного курсу терапії [45, 65]. Одночасне призначення антибіотиків (наприклад, амоксициліну з метронідазолом) при тяжких формах хронічного пародонтиту додатково зменшує глибину кишень приблизно на 0,3–0,6 мм більше, ніж тільки скейлінг і планування коренів, та

підвищує приріст прикріплення тканин [45]. Примітно, що метааналіз 2021 р. показав, що при тяжкому пародонтиті застосування системних антибіотиків дало статистично значуще кращі результати, ніж багаторазове застосування фотодинамічної терапії: різниця глибини кишені $WMD = -0,36$ мм; приріст прикріплення $WMD = -0,57$ мм [45].

Важливою лінією профілактики є імуномодулююча терапія. Так, субантибіотична доза доксицикліну (20 мг 2 рази на добу) – визнаний препарат хост-модуляції – знижує активність металопротеїназ (ММП-8, ММП-9) [314, 120], інгібує періодонтальний лізис та покращує клінічні показники. Наприклад, метааналіз 2024 р. показав, що додавання доксицикліну (висока доза 100 мг короткий курс) до планування коренів у діабетичних пацієнтів забезпечує додаткове зниження кровоточивості ясен на 8,14 % (95 % ДІ 2,23–14,05) упродовж 3 місяців, але без статистично значущого впливу на глибину кишень чи клінічне прикріплення [145]. У пацієнтів без цукрового діабету субантибіотичний режим доксицикліну (20 мг двічі на добу) у попередніх метааналізах асоціювався з додатковим зменшенням глибини кишень і приростом прикріплення приблизно на 0,3–0,5 мм порівняно з одномоментною терапією без доксицикліну [145].

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) розглядалися як додаткова терапія, оскільки вони інгібують простагландини, що сприяють резорбції кістки. Проте робоча група Європейської федерації пародонтології (EFP, 2020) дійшла висновку, що переваги НПЗП у лікуванні пародонтиту мінімальні і не переважають ризику ускладнень, тому такі препарати не рекомендуються для рутинного застосування [291]. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) широко використовують у багатьох медичних дисциплінах не тільки як протизапальні речовини, а і як анальгетики або жарознижувальні засоби. Обґрунтуванням використання НПЗП у пародонтології була їхня здатність інгібувати простагландини, які опосередковують резорбцію кістки [292].

У перспективі роль імунної відповіді стає ще більш помітною. Зокрема, надводні ліпоксигеназні метаболіти жирних кислот омега-3 – спеціалізовані просолювальні медіатори, або резолвіни, – показують потужний протизапальний ефект. [302]. Секреція резолвінів починається слідом за запуском імунного набряку і слугує як негативний регулятор запальної реакції. Основна функція резолвінів полягає в переведенні активного фенотипу нейтрофілів у пасивний завдяки зниженню хемотаксису, елімінації нейтрофілів із вогнища запалення і регенерації тканин [42]. Хоча клінічні дослідження з використанням резолвінів ще перебувають у попередній фазі, доклінічні результати на тваринах вказують на зменшення втрати кістки та зниження концентрації маркерів запалення після лікування резолвінами [303, 99, 98].

Сучасна регенеративна медицина для ЗП сфокусована на проліферації та диференціюванні трьох типів клітин: цементобластів, клітин періодонтальної зв'язки й остеобластів [180]. Нині застосовують регенеративні підходи й стратегії з використанням спрямованої регенерації тканин (Guided Tissue Regeneration), що формує каркас для регенерації [253], похідного емалевого матриксу для індукції утворення цементу [243], фактора росту фібробластів-2 (FGF-2), що індукує ангиогенез і проліферацію клітинних складових тканин пародонту [194], фактора росту тромбоцитів для прискорення загоєння рани за допомогою хемотаксису і мітогенезу [229], кісткової пластики для регенерації альвеолярної кістки [180]. Наприклад, результати рандомізованого дослідження показали, що FGF-2, застосований на дефектах, призводить до статистично вірогідного збільшення регенерації кістки й об'єму тканини порівняно з контролем [193]. Інший напрям пов'язаний з використанням PDGF-індукованих біоматриць; у клінічних дослідженнях повідомляли про покращення приросту прикріплення порівняно з контролем [230]. Проте клінічно регенерація тканин обмежена: найкращі результати досягаються у дефектах кістки типової форми, насамперед інтраальвеолярних кишнях, а

середні позитивні зміни зазвичай вимірюються кількома міліметрами приросту кісткової тканини або клінічного прикріплення.

Водночас результати експериментів із використання мезенхімальних стовбурових клітин на тваринних моделях свідчать про те, що трансплантація стовбурових клітин сприяє регенерації тканин пародонту [231, 271, 335, 212]. Цей метод у поєднанні з використанням кісткових заміників і колагену також видається безпечним і клінічно корисним у терапії ЗП людини [50, 290, 88]. У доклінічних моделях та ранніх клінічних випробуваннях трансплантація мезенхімальних стовбурових клітин сприяла утворенню нової пародонтальної тканини. Так, у рандомізованому клінічному дослідженні 2016 р. аутологічні клітини періодонтальної зв'язки (PDLSC) на скелеті привели до покращення регенерації у чітко вимірних пародонтальних дефектах [87]. У 2022 р. опубліковані результати пілотного дослідження з аутологічними adipose tissue-derived multi-lineage progenitor cells (ADMPC): після їх пересадки в дефект середня глибина кишень становила $2,92 \pm 1,24$ мм через 12 тижнів, $3,58 \pm 1,83$ мм через 24 тижні та $3,67 \pm 1,78$ мм через 36 тижнів; приріст клінічного прикріплення становив $2,42 \pm 1,24$ мм, $2,92 \pm 1,83$ мм і $3,00 \pm 1,76$ мм відповідно [363]. Відзначено також регенерацію кістки у середньому приблизно на 49 % за 9 місяців. Хоча такі методики багатообіцяючі, для їх масового впровадження необхідні масштабні клінічні дослідження з тривалим спостереженням.

Для практичної реалізації цих методик, однак, необхідні подальші клінічні дослідження в поєднанні з тривалими періодами подальшого спостереження.

Адитивні технології - це автоматичне виробництво тривимірних структур шляхом безперервного нанесення матеріалів шар за шаром під управлінням програмного забезпечення автоматизованого проєктування [146]. Пародонт являє собою типову пошарову структуру, що складається з цементу, періодонтальної зв'язки та альвеолярної кістки [76, 219]. Vaquette з колегами [350] показали, що комбінація декількох шарів клітин періодонтальної зв'язки

і двофазного каркаса забезпечує одночасну доставку клітин, необхідних для регенерації альвеолярної кістки, пародонтальної зв'язки і цементу в щурячих моделях *in vivo*. Rasperini з колегами [278] повідомили про лікування великого пародонтального кісткового дефекту в конкретного пацієнта з використанням надрукованого 3D біорозсмоктуваного полімерного каркаса і сигнального ростового фактора. Комбіновані біокаркаси, надруковані за тривимірними моделями дефектів, у поєднанні із клітинами зв'язки зуба та штучними факторами росту забезпечують одночасну доставку компонентів для відновлення кістки, зв'язки та цементу [351, 277]. Згідно з описом клінічного випадку, використання розробленого 3D-скелету, просоченого PDGF, у великому кістковому дефекті дало виражене закриття дефекту та приживлення імпланта [277]. Проте і ці технології ще потребують тестування у рандомізованих дослідженнях.

Застосування лазерного випромінювання в лікуванні захворювань пародонту має безліч переваг і рекомендовано пацієнтам у разі кровотечі та під час хірургічного лікування із застосуванням анестезії. Залежно від потужності використовуваного лазера виділяють високопотужну лазерну терапію (ВПЛТ) і терапію низькоінтенсивним лазерним випромінюванням (НІЛТ) [340]. ВПЛТ здебільшого використовують для видалення конкрементів із поверхні кореня, видалення грануляційної тканини під час пародонтальної хірургії, гемостазу та гінгівектомії. Ефективність НІЛТ проявляється у фотобіомодуляції (ФБМ). Під час опромінення уражених вогнищ і хірургічної рани низькоінтенсивним лазерним випромінюванням відбувається активація імунних клітин, що зменшує запалення і сприяє загоєнню ран. Фотобіомодуляційний ефект НІЛТ було виявлено понад 50 років тому, і відтоді цю терапію застосовують у багатьох напрямках медицини [218, 137]. Метааналіз Rep та співавт. (2017) показав, що додавання низькоінтенсивного лазера до скейлінгу та полірування коренів (СПК) призводить до суттєвого зниження середньої глибини кишень та зміни рівня IL-1 β у рідині ясенної борозни [282, 281]. Останні дослідження також продемонстрували зменшення

післяопераційного болю при додаванні лазеротерапії до консервативного чи хірургічного лікування [239]. Крім того, метааналіз зниження больового ефекту продемонстрував значне полегшення болю через 2-7 днів у разі поєднання консервативного або хірургічного лікування з ФБМ НІЛТ порівняно з відсутністю останнього терапевтичного фактора. Значне полегшення післяопераційного болю спостерігали також після додаткової ВПЛТ із використанням ербієвого лазера [238].

Заснована на НІЛТ антимікробна фотодинамічна терапія (АФДТ) знищує бактерії завдяки утворенню активних форм кисню під час фотокаталітичної дії фотосенсибілізатора (метиленовий синій, толуїдиновий синій та індоціаніновий зелений), введеного у вогнище ураження [187]. Систематичні огляди показують, що АФДТ у поєднанні зі скейлінгом і плануванням коренів покращує показники кровоточивості при зондуванні (ВОР), глибини кишень (PD) та клінічного прикріплення більше, ніж тільки механічна терапія [58, 82]. Наприклад, метааналіз 2018 р. Chambrone та співавт. встановив, що додавання АФДТ до скейлінгу і планування коренів поліпшує показники PD та CAL порівняно з тільки скейлінгом [82, 57, 81]. АФДТ також може бути ефективною альтернативою застосуванню фармакологічних антимікробних агентів, що дає змогу уникнути надмірної залежності від останніх [44, 319].

Додатково ведуться експерименти з нанотехнологіями: фотосенсибілізатори у вигляді наночастинок демонструють кращу адгезію до клітин патогенів та більшу ефективність знищення бактерій *in vitro* [311, 310]. Загалом, хоча АФДТ вже впроваджується в клініці в окремих випадках, її стандартизація та досягнення консенсусу щодо протоколів потребують подальших досліджень.

Ефективним антимікробним агентом у комплексному лікуванні пародонтиту може стати і терапія із застосуванням електромагнітного випромінювання вкрай високих частот (ЕМВ ВВЧ). Методичну основу терапії із застосуванням ЕМВ (ВВЧ) становить використання певних, так званих

«терапевтичних» частот - 62,12, 53,57 і 42,25 ГГц (діапазон 30-300 ГГц), що підвищує активність імунокомпетентних клітин. Показано, що застосування ВВЧ-терапії в комплексному лікуванні хронічного генералізованого пародонтиту призводить до швидшого відновлення нормальної мікрофлори порожнини рота. Слід зазначити, що основою розробки персоналізованої медицини в лікуванні ЗП є створення масштабної бази даних епі- та генетичної інформації, біомаркерів і чинників довкілля, що пов'язані з патогенезом цієї групи захворювань, а також розробка методів стратифікації пацієнтів за сукупністю індивідуальних показників, зокрема з використанням штучного інтелекту, на основі накопичених знань, для ефективного прогнозу перебігу захворювання, оцінювання ризиків і вибору терапії в кожному індивідуальному випадку. Слід зазначити, що поряд із традиційними методами лікування ЗП необхідно активно впроваджувати інноваційні розробки на кшталт регенераційної інженерії, лазерних технологій і ВВЧ-терапії. Стоматологи мають активно інформувати пацієнтів про необхідність зміни поведінкових реакцій і способу життя в рамках індивідуальної лікувальної стратегії ЗП.

Зараз розробляються масштабні молекулярно-генетичні скринінги, які допомагають ідентифікувати генетичні та епігенетичні маркери підвищеного ризику пародонтиту. Так, GWAS-аналізи виявили поліморфізми у генах SIGLEC5 і DEFA1A3, асоційовані з підвищеним ризиком хвороби [247]. У поєднанні з даними про оточуюче середовище та характеристики мікробіому ці знання дозволяють формувати окремі профілі ризику та прогнозувати перебіг захворювання з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнта. У майбутньому очікується, що штучний інтелект та великі бази даних, які об'єднуюватимуть мультиомні, клінічні, медичні й екологічні дані, дадуть змогу ефективніше стратифікувати хворих і підбирати оптимальні протоколи профілактики і лікування.

Сучасний підхід до профілактики та терапії захворювань пародонту ґрунтується на комплексі заходів: від модифікації способу життя і контролю

загальних хвороб до передових терапевтичних методик. Окрім традиційного механічного очищення та медикаментозної терапії, в останнє десятиліття особливу увагу приділено методам імуномодуляції, біотехнологічної регенерації і хост-модуляції (наприклад, доксициклін), а також технологіям фототерапії й нанотехнологій. Оцінка ефективності цих підходів зазвичай ведеться за такими цифровими показниками, як зниження глибини кишень, приріст клінічного прикріплення, індекс кровоточивості, величина зубо-кріпежної втрати та рівні специфічних біомаркерів запалення і ремоделювання. Більшість нових методик демонструють статистично значущі покращення в клінічних вимірах, наприклад додаткове зменшення PD на кілька десятих міліметра або зниження рівня BOP на кілька відсотків порівняно з контрольними протоколами. Водночас необхідні тривалі спостережні дослідження для оцінки стійкості результатів і визначення найкращих комбінацій терапевтичних засобів.

Висновки до розділу 1:

– За результатами аналізу сучасної наукової літератури встановлено, що захворювання пародонта є складною мультифакторною патологією, розвиток якої не може бути пояснений лише прямою дією бактеріального нальоту. Провідне значення у формуванні та прогресуванні запально-деструктивного процесу мають порушення взаємодії між дисбіотичною мікробіотою, імунною відповіддю організму-господаря, генетичною схильністю, епігенетичною регуляцією, системними метаболічними факторами та особливостями локального тканинного гомеостазу. У сучасному розумінні пародонтит розглядається як результат хронічного, самопідтримуваного запалення, при якому мікробний дисбіоз і запальна реакція взаємно посилюють один одного, формуючи умови для руйнування сполучної тканини, періодонтальної зв'язки та альвеолярної кістки.

– Особливе місце у патогенезі пародонтиту займає нейтрофільна ланка імунної відповіді. Нейтрофіли є першою клітинною популяцією, яка реагує на бактеріальну колонізацію зубоясенної ділянки, забезпечує фагоцитоз, продукцію активних форм кисню, протеолітичних ферментів, мієлопероксидази, еластази, матриксних металопротеїназ та формування нейтрофільних позаклітинних пасток. У фізіологічних умовах ці механізми мають захисне значення і спрямовані на обмеження мікробної інвазії. Водночас за умов хронічної стимуляції, дисбіозу, генетично або метаболічно зумовленої гіперреактивності нейтрофілів їхня активність набуває деструктивного характеру, що проявляється пошкодженням позаклітинного матриксу, посиленням оксидативного стресу, підтриманням запальної інфільтрації та активацією остеокластогенезу.

– Експериментальні дослідження на лабораторних тваринах підтверджують ключову роль нейтрофілів у розвитку запально-деструктивних змін пародонта. Моделі лігатурного, бактеріального, перекисного та метаболічно індукованого пародонтиту показали, що зміни кількості, хемотаксичної активності, фагоцитарної здатності та секреторного профілю нейтрофілів безпосередньо пов'язані з інтенсивністю запалення, активністю протеолітичних ферментів, рівнем перекисного окислення ліпідів, порушенням антиоксидантного захисту та ступенем резорбції альвеолярної кістки. Отримані дані свідчать, що нейтрофільна відповідь є не лише маркером запалення, але й одним із механізмів, який визначає швидкість прогресування патологічного процесу.

– Діагностика пародонтиту на основі нейтрофільної теорії повинна поєднувати класичні клінічні показники з лабораторною оцінкою активності запального процесу. Традиційні критерії, такі як глибина пародонтальних кишень, кровоточивість при зондуванні, рівень клінічного прикріплення, рухомість зубів та рентгенологічна втрата кісткової тканини, відображають переважно вже сформовані структурні порушення. Натомість визначення

біомаркерів нейтрофільної активації – мієлопероксидази, еластази, MMP-8, MMP-9, кальпротектину, цитокінів IL-1 β , IL-6, TNF- α , а також показників NETs – дозволяє оцінювати поточну активність запалення, ризик прогресування та ефективність лікувально-профілактичних заходів. Перспективним є також кількісний підрахунок оральних нейтрофілів як неінвазивний метод скринінгу та моніторингу стану тканин пародонта.

– Аналіз сучасних моделей патогенезу захворювань пародонта свідчить про поступовий перехід від лінійної бактеріальної концепції до системних багаторівневих моделей, у яких центральне місце займає взаємодія мікробіому, імунної відповіді, генетичних та епігенетичних факторів. Моделі «наріжного патогену», полімікробної синергії та дисбіозу, імуномікробного патогенезу, інвертована модель запалення та модель IMPEDE підкреслюють, що запалення не є лише наслідком мікробної колонізації, а може виступати самостійним фактором, який формує дисбіотичне середовище та підтримує прогресування захворювання. У цьому контексті нейтрофіли є однією з головних клітинних ланок, через яку реалізується перехід від захисної реакції до хронічного тканинного ушкодження.

– Сучасні дані підтверджують значний зв'язок пародонтиту із системними захворюваннями та станами, зокрема цукровим діабетом 2 типу, серцево-судинними захворюваннями, ожирінням, остеопенією, остеопорозом, хронічними запальними та метаболічними порушеннями. Ці стани можуть змінювати функціональну активність нейтрофілів, посилювати продукцію активних форм кисню, порушувати резолюцію запалення і тим самим підвищувати ризик прогресування пародонтиту. Водночас сам пародонтит може бути джерелом системного запального навантаження, що обґрунтовує необхідність міждисциплінарного підходу до профілактики, діагностики та лікування пацієнтів із захворюваннями тканин пародонта.

– Профілактика та лікування захворювань пародонта повинні базуватися на поєднанні етіотропних, патогенетичних і персоналізованих

підходів. Базовим напрямом залишається контроль мікробної біоплівки шляхом індивідуальної гігієни, професійного скейлінгу, планування коренів і підтримувальної пародонтальної терапії. Однак у пацієнтів з активним запаленням, високим рівнем нейтрофільних біомаркерів, вираженим оксидативним стресом або системними факторами ризику лише механічної терапії може бути недостатньо. Це обґрунтовує застосування хост-модулюючих, антиоксидантних, протизапальних, антидисбіотичних та імунорегуляторних засобів, спрямованих не тільки на зменшення мікробного навантаження, але й на нормалізацію відповіді організму-господаря.

– Серед перспективних лікувально-профілактичних напрямів особливе значення мають субантимікробні дози доксицикліну як інгібітора матриксних металопротеїназ, пробіотики та засоби корекції орального дисбіозу, антиоксидантні комплекси, медіатори резолюції запалення, фотодинамічна терапія, фотобіомодуляція, лазерні технології, регенеративні методики, клітинні технології, біоматеріали, фактори росту та тривимірні біоінженерні каркаси. Водночас більшість інноваційних підходів потребує подальшої стандартизації протоколів, розширення вибірок, довготривалого спостереження та обґрунтування критеріїв відбору пацієнтів, яким такі методи можуть забезпечити найбільшу клінічну користь.

– Проведений аналіз літератури свідчить, що найбільш перспективним напрямом розвитку сучасної пародонтології є персоналізований підхід, який передбачає комплексну оцінку клінічного стану пародонта, мікробіологічного профілю, нейтрофільних і запальних біомаркерів, показників оксидативного стресу, генетичних та епігенетичних маркерів, стану кісткової тканини, метаболічного статусу та факторів способу життя. Саме така інтегрована діагностично-лікувальна модель дозволить не лише встановлювати ступінь тяжкості пародонтиту, але й визначати домінуючі патогенетичні механізми у конкретного пацієнта, прогнозувати перебіг захворювання та обґрунтовано добирати лікувально-профілактичні комплекси.

– Таким чином, аналіз сучасної літератури підтверджує актуальність подальшого клініко-експериментального вивчення захворювань пародонта з урахуванням нейтрофільної теорії, біохімічних маркерів запалення, дисбіозу, оксидативного стресу, молекулярно-генетичних, епігенетичних та біофізичних показників. Наявні дані створюють наукове підґрунтя для розробки диференційованого підходу до лікування і профілактики захворювань пародонта різного ступеня тяжкості, що є особливо важливим для підвищення ефективності терапії, зниження ризику прогресування патологічного процесу, стабілізації стану тканин пародонта та покращення віддалених клінічних результатів.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Обґрунтування мети дослідження

Для вирішення поставленої мети дослідження були проведені поглиблені клініко-лабораторні дослідження хворих з різним тяжкості захворювань пародонту та експериментальні дослідження на щурах з експериментальним пародонтитом.

Підставою мети роботи була важливість розуміння генетичних та епігенетичних особливостей, що впливають на ризик розвитку пародонтиту. Молекулярно-генетичні дослідження дозволяють вивчити специфічні генетичні маркери, які можуть вказувати на генетичну схильність до розвитку пародонтиту. Ця інформація буде корисною для ранньої діагностики та профілактики ускладнень. Епігенетичні зміни, такі як метилювання ДНК, можуть модулювати активність генів, не змінюючи їхньої послідовності. Такі зміни відіграють ключову роль у регуляції генної експресії і можуть бути зумовлені рядом зовнішніх факторів, таких як дієта, стрес, інфекції. Розуміння того, як епігенетичні зміни взаємодіють із генетичною спадковістю, може надати новий інструмент для індивідуалізації лікування пародонтиту.

Тому комплексний підхід, що поєднує молекулярно-генетичні та епігенетичні дослідження, може стати значним кроком у розумінні, діагностиці та лікуванні захворювань пародонта. Такий підхід дозволить поглибити знання про механізми розвитку цих захворювань та розробити нові методики їх профілактики та лікування.

Для розробки ефективних лікувально-профілактичних заходів для таких пацієнтів необхідно було провести експериментальні дослідження впливу моделювання захворювань пародонту у щурів на моделі перекисного пародонтиту на біохімічні показники крові, слизової оболонки порожнини рота та кісткової тканини при застосуванні заходів, що стимулюють

протимікробний ефект, зменшують запалення, виводять токсини з організму, покращують обмін речовин, регулюють мікробіоценоз та підвищують неспецифічну резистентність. Для вирішення поставленої мети і завдань були також проведені відповідні клінічні та клініко-лабораторні дослідження.

На підставі проведених експериментальних досліджень на щурах, клінічних та клініко-лабораторних (генетичних, епігенетичних, біохімічних, біофізичних) досліджень у пацієнтів із різним ступенем ураження тканин пародонту була патогенетично обґрунтована, розроблена та апробована в клініці ефективна, лікувально-профілактична схема.

2.2 Дизайн клінічних та експериментальних досліджень

Нами проведені клінічні дослідження 267 пацієнтів з захворюваннями пародонту різного ступеню тяжкості, які звернулися до бази стоматологічної поліклініки №1 м. Львів з метою лікування.

На першому етапі клінічних досліджень було відібрано 63 пацієнти 35-60 років із різним ступенем ураження тканин пародонту, яких було поділено на наступні групи:

- 1-а група – норма (11 осіб);
- 2-а група – хронічний катаральний гінгівіт (12 осіб);
- 3-я група – поч.-I ст. пародонтиту (10 осіб);
- 4-а група – I-II ст. пародонтиту (13 осіб);
- 5-а група – II-III ст. пародонтиту (17 осіб).

Відібрані для клініко-лабораторних досліджень пацієнти дали письмову згоду на проведення досліджень та забір матеріалу згідно протоколу клінічних досліджень, які були схвалені комісією з питань біоетики.

В процесі огляду пацієнтів оцінювалися інтенсивність карієсу зубів, стан тканин пародонту та рівень гігієни порожнини рота [40]. При цьому оцінювався також стан кісткового метаболізму (денситометрія) та ряд біоімпедансних показників, що характеризують обмінні процеси в організмі.

Усім учасникам дослідження проводили професійну гігієну порожнини рота, яка включала апаратний та інструментальний скейлінг, а також полірування поверхні коренів за протоколом SRP (scaling and root planing). Крім того, у 34 пацієнтів були проведені молекулярно-генетичні дослідження з вивчення поліморфізму генів, що відіграють важливу роль у різних процесах, таких як відповідь імунної системи на запальні реакції, захист від мікроорганізмів, ремоделювання тканин, а також в процесах, пов'язаних із виробництвом та регулюванням простагландинів. Вони були поділені на 2 групи (досліджувана група, до якої було залучено 22 пацієнти з пародонтитом різного ступеня тяжкості; контрольна група до якої було залучено 12 здорових індивідуумів). Також в епігенетичних дослідженнях приймав участь 51 пацієнт, які були поділені на 3 групи (1-а група – норма (11 осіб); 2-а група – поч.-II ст. пародонтиту (23 осіб); 3-я група – II-III ст. пародонтиту (17 осіб)).

На основі проведених клінічних та експериментальних досліджень для лікування та профілактики нами були розроблені лікувально-профілактичні комплекси.

У поглиблених дослідженнях ефективності запропонованого лікувально-профілактичного комплексу із оглянутих пацієнтів було відібрано 120 хворих з пародонтитом різного ступеню тяжкості. Пацієнтів було поділено на:

- 1-а група – хронічний катаральний гінгівіт (29 осіб, 19 – основна група, 10 – група порівняння);
- 2-а група – поч.-I ст. пародонтиту (31 особа, 20 – основна група, 11 – група порівняння);
- 3-я група – I-II ст. пародонтиту (32 особи, 19 – основна група, 13 – група порівняння);
- 4-а група – II-III ст. пародонтиту (28 осіб, 17 – основна група, 11 – група порівняння).

Лікування пацієнтів основної групи супроводжувалося використанням 2 рази на рік розробленого лікувально-профілактичного комплексу (табл. 2.1-2.3). При цьому в обох групах в початковому стані, через 6 місяців, 1 рік і 2 роки оцінювалися стоматологічний статус. У поглиблених біофізичних дослідженнях визначали рівень функціональних реакцій в порожнині рота по коливаннях величини рН ротової рідини, стан тканин пародонту (ступінь запалення) і його мікрокапілярного русла до і після жувального навантаження (ЖН). У біофізичних дослідженнях брало участь 63 пацієнти із різним ступенем ураження тканин пародонту віку 35-60 років. Пацієнтів було поділено на 2 групи (38 осіб - основна група, 25 осіб - група порівняння). При цьому біохімічні показники ротової рідини визначалися в початковому стані, через 1 місяць, 6 місяців та 1 рік. Перед початком лікування і кожні три місяці в обох групах проводилась санація порожнини рота і професійна гігієна.

Таблиця 2.1

Лікувально-профілактичний комплекс лікування пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом

Препарати	Дозування	Терміни	Механізм дії
1	2	3	4
Біотрит-С	по 1 таблетці 3 рази на день після їжі	1-30 день	Адаптогенний, імуностимулюючий, антитоксичний, антиоксидантний, антистресовий

Продовження таблиці 2.1

1	2	3	4
Віталонг	по 2 таблетки 3 рази на день до їжі	1-30 день	відновлює клітинні мембрани бере участь в процесі всмоктування жиророзчинних вітамінів антисклеротична захищає і відновлює клітини печінки жовчогінна нормалізує ліпідний обмін є антиоксидантним стимулює імунітет захищає тканини пародонту
«Квертулідон» (Гель)	Аплікації 15 хв. на ніч	1-10 день	Регуляція мікробіоценозу в порожнині рота
«Lacalut Alpin» (Зубна паста)	2 рази на день	1-30 день	Фторування емалі зубів, антибактеріальна дія, профілактика карієсу
«Lacalut Flora» (Зубна паста)	2 рази на день	31-60 день	Очисний, пародонто-протекторний, антигалітозний.

Таблиця 2.2

Лікувально-профілактичний комплекс лікування пацієнтів із пародонтитом поч.-I ступеню тяжкості

Препарати	Дозування	Терміни	Механізм дії
Інулін	по 2 таблетки 3 рази на день після їжі	1-30 день	Цукрознижуючий, гепатопротекторний, нормалізує ліпідний обмін, відновлює кишкову флору
Біотрит плюс	по 1 таблетці 3 рази на день	1-30 день	Антиоксидантна, мембраностабілізувальна та імуностимулювальна дія
«Meridol» (Зубна паста)	2 рази на день після їжі	1-30 день	Антибактеріальна дія, профілактика утворення зубного нальоту, карієспрофілактична дія
«Meridol» (Ополіскувач)		1-30 день	Пролонгована антибактеріальна та протизапальна дія

Таблиця 2.3

**Лікувально-профілактичний комплекс лікування пацієнтів із
пародонтитом I-III ступеню тяжкості**

Препарати	Дозування	Терміни	Механізм дії
I етап (Підготовча фаза)			
Процедури ВВЧ	Сеанс ВВЧ	1-10 день	Стимулювання протимікробного ефекту
«Квертулідон» (Гель)	Аплікації 15 хв. на ніч	1-10 день	Регуляція мікробіоценозу в порожнині рота
«Мінерол» (Дієтична добавка)	1 капсула 1 раз на день	1-30 день	Виведення токсинів та відновлення водно-електролітного балансу, покращення обміну речовин
«Мінерол» (Зубна паста)	3 рази на день	1-30 день	Локальна детоксикація, видалення бактеріального біофільму, механічне очищення зубів та порожнини рота
«Ортомол Імун»	2 табл. та 1 питна пляшечка (20мл) 1 раз на день	1-30 день	Посилення системного імунітету за рахунок включення вітамінів, мінералів та антиоксидантів
II етап (Активна фаза профілактики та лікування)			
«Герон-віт»	1 табл. до їди 3 рази на день	1-60 день	Загальний зміцнювальний ефект, підтримка клітинного метаболізму, нейтралізація вільних радикалів за рахунок антиоксидантів
Процедури ВВЧ	Сеанс ВВЧ	1-10 день	Зменшення запалення та болю, покращення мікроциркуляції в тканинах
«Лізодент» (Зубний еліксир)	1 ч/л еліксиру на 1/4 скл. води, полоскати ротову порожнину 2 рази на добу	1-30 день	Регуляція мікробіоценозу, підвищення неспецифічної резистентності.
«Lacalut Aktiv» (Зубна паста)	2 рази на день	1-10 день	Пародонтопротекторний ефект, зменшення запалення та кровотечі в яснах, антибактеріальна дія
«Lacalut Alpin» (Зубна паста)	Вранці	11-40 день	Фторування емалі зубів, антибактеріальна дія, профілактика карієсу
«Lacalut Extra Sensitive» (Зубна паста)	Ввечері		Зниження гіперестезії зубів, створення захисного бар'єру на поверхні зубів
«Lacalut Flora» (Зубна паста)	2 рази на день	41-70 день	Очисний, пародонто-протекторний, антигалітозний.

Були проведені експериментальні дослідження в процесі яких оцінювали на щурах на моделі перекисного пародонтиту зміни біохімічних показників сироватки крові, печінки і слизової оболонки порожнини рота (СОПР) під дією лікувально-профілактичних заходів, розроблених для пацієнтів із різним ступенем ураження тканин пародонту. В експерименті були використані 32 двомісячних щурів лінії Вістар стадного розведення. При роботі з тваринами керувалися Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ +1759-VI від 15.12.2009 р.) з урахуванням правил Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових цілях («European Convention», Страсбург, 1986).

Щури були розділені на групи по 8 шт. в кожній: 1 – інтактна; 2 – модель перекисного пародонтиту (МПП); 3 – МПП + «Мінерол» + зубна паста «Мінерол»; 4 – МПП + «Мінерол» + зубна паста «Мінерол» + лікувально-профілактичний комплекс.

Препарат Мінерол (НВМП «Гобор»; Україна) це потужний сорбент, детоксикант, який містить всі необхідні організму людини макро- та мікроелементи: кальцій, калій, кремній, магній, цинк, хром та силен. Препарат Мінерол володіє антиоксидантною, протизапальною та знеболюючою антитоксичною дією, стимулює процеси регенерації та підвищує імунний статус.

Зубна паста на основі Мінеролу (НВМП «Гобор»; Україна) здатна відновлювати баланс кальцію в емалі зубів, зменшує кровоточивість та кількість мікрофлори, забезпечує профілактику пародонтиту.

Модель перекисного пародонтиту застосовували у 24 щурів протягом 60 днів шляхом додавання у корм переокисленої олії 10 мл/кг маси щурів.

Тваринам 3 та 4 груп вранці з першого дня моделювання перекисного пародонтиту вводили *per os* препарат «Мінерол» у дозі 1г/кг, чистили зуби пастою «Мінерол» за допомогою спеціальної щітки. Через 6 годин щурам 4-ої групи вводили лікувально-профілактичний комплекс (ЛПК), що включав

препарати: «Ортомо́л Іммун» (Orthomol pharmazeutische Vertriebs GmbH; Німеччина) 300 мг/кг (таблетки), 2 мл/кг (питний), «Герон-віт» (DanikaFarm; Україна) 500 мг/кг, «Лізодент» – 1 мл розчину (НПА «Одеська біотехнологія»; Україна).

Тривалість моделювання патології та лікувально-профілактичних заходів склала 60 днів. Тварин виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом (40 мг / кг). Збирали кров для виділення сироватки, виділяли щелепи та слизову оболонку порожнини рота (СОПР) [27].

2.3 Методи дослідження

2.3.1 Клінічні методи дослідження

Для оцінки стану твердих тканин зубів використовували індекси КПВз, КПВп і їх структуру (карієс, пломба, видалення, ускладнений карієс).

Для оцінки стану тканини пародонта і гігієні порожнини рота використовували наступні індекси [40]:

- папілярно-маргінально-альвеолярний індекс РМА % для оцінки вираженості запальних змін пародонта. Індекс РМА % розраховують за формулою: $RMA = (\text{сума балів} / 3 \times \text{число зубів}) \times 100 \%$; (0 % – норма, до 30 % – легкий ступінь тяжкості, 31-60 % – середній ступінь тяжкості, 61 % і вище – важкий ступінь тяжкості);

- пробу Шиллера-Писарева (Ш-П) – прижиттєве забарвлення глікогену ясен, кількість якого збільшується при запаленні. За інтенсивністю забарвлення розрізняють негативну пробу (солом'яно-жовте забарвлення), слабо позитивну (світло-коричневе), позитивну (темно-буре);

- кровоточивість ясен (індекс Mulleman) визначали за допомогою пародонтального зонда;

- поширеність зубного каменю підрозділяли на низьку (0-50 %), помірну (51-80 %) і високу (81-100 %) при інтенсивності утворення каменю в межах шести секстантів відповідно 0-1,5, 1,6-2, 5 і більше одиниць;

– рівень гігієни порожнини рота оцінювали за допомогою індексів гігієни порожнини рота Silness-Loe і Stallard.

Карієспрофілактичну ефективність (редукцію карієсу) розраховували за формулою:

$$\text{КПЕ} = 100 - \frac{\text{КПВП (основна)} \times 100}{\text{КПВП (порівняльна)}}, \text{ де} \quad (2.1)$$

КПЕ – карієспрофілактичний ефект у відсотках відображає ступінь зниження інтенсивності ураження зубів карієсом в основній групі в порівнянні з групою порівняння [40].

Потребу в лікувально-профілактичних заходах при захворюваннях пародонта визначали, керуючись принципами ВООЗ.

Апаратний скейлінг виконували за допомогою ультразвукового апарата Woodpecker (Китай). Для інструментального скейлінгу використовували зоноспецифічні кюрети Gracey [15]. Полірування поверхонь зубів здійснювали порошкоструменевим апаратом Hygiene Prophy Air Flow (Китай) із застосуванням порошку Perio (Kavo, Німеччина).

Визначення глибини пародонтальних кишень здійснювали за допомогою градуйованого пародонтального зонда довжиною 15 мм. Отримані результати вносили до пародонтологічних карт, що дозволяло проводити подальшу кількісну оцінку стану пародонта в динаміці спостереження.

Для оцінки ступеня деструкції тканин пародонту використовували пародонтальний індекс Russell (PI, 1956) [16]. Стан пародонту оцінювали окремо для кожного зуба в балах від 0 до 8.

Індекс PI розраховували за формулою:

$$\text{PI} = \frac{\text{сума балів усіх досліджених зубів}}{\text{кількість досліджених зубів}} \quad (2.2)$$

Інтерпретацію отриманих значень проводили таким чином: 0,1–1,0 бала – початкова стадія пародонтиту; 1,5–4,0 бала – середній ступінь тяжкості; 4,5–8,0 бала – тяжка стадія пародонтиту [16].

2.3.2 Експериментальні методи дослідження

У щурів досліджували такі біохімічні показники: в сироватці крові визначали активність аланінамінотрансферази, еластази, лужної і кислій фосфатаз, а також вміст білірубину та холестерину. В гомогенатах шелеп (75 мг/мл 0,1 М цитратного буфера, рН 6,1) проводили аналіз маркерів резорбції (активність кислій фосфатази, еластази) та кісткоутворення (активність лужної фосфатази). Виділяли слизові оболонки порожнини рота, у гомогенатах яких (20 мг/мл 0,05М трис-НСІ буфера рН 7,5) визначали маркери запалення (активність еластази і кислій фосфатази, вміст малонового діальдегіду), біохімічний маркер мікробного обміненія (активність уреаз) і показник антиоксидантного захисту (активність каталази) [5, 24-29].

2.3.3 Біохімічні методи дослідження

При оцінці біохімічних показників ротової рідини пацієнтів, які брали участь в дослідженні, на різних етапах спостереження оцінювалися в ротовій рідині мікробне обміненія порожнини рота – за активністю уреаз, рівень неспецифічного імунітету – за активністю лізоциму, ступінь пероксидації ліпідів – за рівням малонового діальдегіду, стан антиоксидантного захисту – за активністю каталази, рівень запалення – за активністю еластази [24-29].

Визначення *активності лізоциму* в ротовій рідині проводилось за бактеріолітичним методом, заснованим на здатності лізоциму лізувати мембрани бактерій. При взаємодії лізоциму з субстратом *Micrococcus lysodeikticus* спостерігається просвітлення субстрату, яке реєструють спектрофотометрично. Ступінь просвітлення пропорційний активності лізоциму, яку виражали в од/кг гомогенату.

Реактиви:

- 0,1 М Фосфатний буфер, рН 6,2.
- 0,1 М розчин NaHPO_4 (14,2 г Na_2HPO_4 помістити в мірну колбу об'ємом 1 л і довести до мітки дистильованою водою);
- 0,1 М розчин KH_2PO_4 (1,36 г KH_2PO_4 помістити в мірну колбу об'ємом 1 л і довести до мітки дистильованою водою);
- Приготування 1 л 0,1 М фосфатного буфера, рН 6,2: 915 мл 0,1 М розчину Na_2HPO_4 +85 мл 0,1 М розчин KH_2PO_4 , довести рН до 6,2.

Субстрат: 10 мг ацетонового порошку бактерій *Micrococcus lysodeikticus* (штам 2665) суспензують в 50 мл фосфатного буфера в гомогенізаторі при 2500 об/хв.

До кювети спектрофотометра, забезпечену пристроєм для підтримки температури $+30^\circ\text{C}$ вносять 3 мл субстрату, прогрівають до 30°C протягом 5-6 хвилин, потім додають 0,1 мл гомогенату і включають секундомір.

Вимірюють оптичну щільність проб на спектрофотометрі при довжині хвилі 570 нм на 1 та 5 хвилинах. У якості контролю використовують 3 мл 0,1 М фосфатного буфера, рН 6,2.

Розрахунок:

$$A = \frac{\Delta E \cdot 3,1 \cdot n}{\Delta t}, \quad (2.3)$$

де A – активність в од/кг (1 одиниця – це зміна оптичної щільності на 1 одиницю за 1 хвилину; ΔE – різниця екстинкцій між 5 і 1 хвилинами; 3,1 – об'єм субстрату і розчину біосередовища; n – розведення розчину лізоциму; Δt - час дослідження (5 хвилин).

Метод оцінки *активності уреаз* в ротовій рідині заснований на здатності уреаз розщеплювати сечовину до аміаку, який під дією реактиву Неслера дає жовте забарвлення. Інтенсивність забарвлення проби прямо пропорційна активності уреаз в гомогенаті.

Реактиви:

- 0,1 М розчин сечовини: 3 г CH_4ON_2 до 0,5 л води;
- стандартний розчин NH_4Cl для калібрувального графіка (0,555 мкмоль NH_4 /мл): 0,787 г NH_4Cl до 0,5 л бідистильованої води, 2 мл стандартного розчину до 100 мл бідистильованої води;
- реактив Неслера.

Розливали в пробірки по 0,4 мл розчину сечовини, потім додавали 0,2 мл гомогената, ретельно перемішують і поміщають у термостат на інкубацію протягом 1 години при 37°C . Через 1 годину пробірки виймають з термостата, додають 4,4 мл дистильованої води і 1 мл реактиву Неслера. Паралельно з досліджуваними ставлять контрольні проби на кожен зразок: 4,4 мл води, 0,4 мл розчину сечовини, 1 мл реактиву Неслера і 0,2 мл гомогенату. Контрольні проби на інкубацію не ставлять. Всі проби, контрольні і досліджувані, центрифугують 20 хвилин при 2500 об/хв. Вимірюють екстинкцію на спектрофотометрі при 440 нм проти контролю на реактиви (4,4 мл води, 0,4 мл сечовини і 0,2 мл фіз. розчину, 1 мл реактиву Неслера).

Розрахунок:

$$A = \frac{(E_{\text{оп}} - E_{\text{к}}) \cdot 1000}{k \cdot 3600 \cdot 0,2} \quad \text{мккат/кг}, \quad (2.4)$$

де $E_{\text{оп}}$ – екстинкції дослідної проби; $E_{\text{к}}$ – екстинкції контрольної проби;
 K – коефіцієнт перерахунку екстинкції в мкмолі NH_4 ; 3600 – час в секундах;
 1000 – розрахунок на 1 кг.

Визначення *вмісту малонового діальдегіду (МДА)* в ротовій рідині проводилось за наступним методом. При високій температурі в кислому середовищі малоновий діальдегід реагує з 2-тіобарбітуровою кислотою, утворюючи забарвлений триметилловий комплекс, с максимумом поглинання при 532 нм. Молярний коефіцієнт екстинкції цього комплексу - $\varepsilon = 1,56 \cdot 10^5 \text{ см}^{-1}$.

Реактиви:

- 0,05М трис-НСl буфер (трис(оксиметил)-амінометан гідрохлорид, рН 7,4, який містить 0,175М хлориду калію.
- 17 % розчин трихлороцтової кислоти (ТХО).
- 0,75 % розчин 2-тіобарбітурової кислоти (ТБК).

Хід визначення: Приготований біологічний матеріал в буферному розчині рН 7,4 по 0,5 мл поміщають в центрифужні пробірки і осаджують білок додаванням 1,5 мл 17 % розчину ТХО (кінцева концентрація 5 %), додають 1,5 мл 0,75 % ТБК. Проби поміщають на 30 хв в киплячу водяну баню, охолоджують. Після цього осад відокремлюють центрифугуванням протягом 15 хв при 3000 об / хв. В якості контролю використовують проби, що містять замість зразка 0,5 мл води. Вимірюють оптичну щільність при 530 нм на спектрофотометрі проти контрольної проби.

Розрахунок: Кількість малонового діальдегіду розраховують, використовуючи зазначену вище величину молярного коефіцієнта екстинкції, і отриманий результат виражають у нмоль на пробу.

$$A = \frac{E}{1,56 \cdot 10^{-5} \cdot m \cdot 0,5}, \quad (2.5)$$

де E – екстинкція дослідної проби,

0,5 – об'єм речовини, яку вносять в мл,

$1,56 \cdot 10^{-5}$ – коефіцієнт молярний,

m – кількість тканини в 1 мл біологічного матеріалу.

Активність еластази оцінювали за ступенем гідролізу синтетичного субстрату N-t-BOC-L-alanine-p-nitrophenyl ester (BOC) («Sigma», USA) за методом Visser. Під дією еластази ротової рідини від субстрату відщеплюється п-нітрофенол жовтого забарвлення, інтенсивність якого пропорційна активності еластази.

Реактиви

- 0,05 М фосфатний буфер, рН 6,5.
- Субстрат готували безпосередньо перед вживанням: 3,1 мг ВОС розчиняють в 1 мл ацетонітрилу. Працювали з субстратом в ацетонітрилі тільки скляною піпеткою.
- Калібрувальні розчини п-нітрофенолу («Sigma», USA).

Хід визначення. У скляні пробірки вносили по 1,9 мл 0,05 М фосфатного буфера, додавали 1 мл ротової рідини або гомогенату тканини. Пробірки поміщали на водяну баню з температурою + 25 °С на 10-15 хв. Після цього в пробірку скляною піпеткою вносили 0,1 мл розчину субстрату ВОС, швидко перемішували і вимірювали екстинкцію на «нульовій» і на 5 хвилині. Показання знімали на спектрофотометрі при λ 347,5 нм проти фосфатного буфера. Паралельно ставили контроль на спонтанний гідроліз ВОС, в якому 1 мл слини або гомогенату замінювали на фізрозчин.

Розрахунок:

$$\dot{A} = \frac{((\dot{A}_5 - \dot{A}_0) - E) \cdot n \cdot 1000}{1,0 \cdot \hat{E} \cdot 300} \text{ мк-кат/л, де:} \quad (2.6)$$

A – активність ферменту в мк-кат на 1 л сироватки;

A_0 – екстинкція на 0-ій хвилині;

A_5 – екстинкція на 5-ій хвилині;

E – контроль на ВОС;

1,0 – об'єм ротової рідини в мл;

1000 – переклад мл в літр або г в кг;

n – розведення проби;

300 – час інкубації, в секундах;

K – коефіцієнт перерахунку величини екстинкції в концентрацію п-нітрофенолу;

Активність еластази розраховується в мікрокаталах на 1 л ротової рідини. 1 катал - це активність еластази, що каталізує відщеплення 1 п-нітрофенолу за 1 секунду.

Активність кислій фосфатази визначали по гідролізу субстрату п-нітрофенілфосфата. Інтенсивність забарвлення пропорційна активності ферменту. Активність ферментів виражали в мікрокаталах на 1 л (мк-кат / л). За 1 катал брали активність ферменту, здатну утворити 1 моль п-нітрофенолу

У пробірки розливали по 0,4 субстрату, додавали по 0,1 мл досліджуваної рідини (за секундоміром) і поміщали в термостат при $T = 37\text{ }^{\circ}\text{C}$ на 30 хвилин. Контроль не інкубували і до внесення досліджуваного матеріалу додавали 5,0 мл 0,05 н NaOH. Реакцію зупиняли 5,0 мл 0,05 NaOH строго за секундоміром. Екстинкцію знімали на спектрофотометрі при довжині хвилі 400 нм, проти контролю. На кожну пробу ставили контроль.

Розрахунок:

$$A = \frac{\Delta E_x \cdot n}{K \cdot T \cdot M \cdot V} \text{ нкат / л, де} \quad (2.7)$$

A – активність ферменту в мк-кат на 1 л сироватки;

ΔE – різниця екстинкції між контрольною та дослідною пробами;

n – розведення ферментного розчину;

1000 – коефіцієнт переведення на літр;

K – коефіцієнт перерахунку екстинкції на кількість кінцевого продукту реакції (п-нітрофенолу);

T – час інкубації в секундах;

V – обсяг досліджуваної рідини;

M – концентрація біологічного матеріалу.

Принцип методу визначення *активності каталази* засновано на здатності залишкового перекису водню утворювати з солями молібдену стійкий забарвлений комплекс. Інтенсивність забарвлення обернено пропорційна активності каталази, яку виражали в мілікаталах/кг.

Реактиви:

- 4 % розчин молібдату амонію: 4 г молібдату амонію розчиняють в 100 мл дистильованої води.
- 0,03 % розчин перекису водню: 0,09 мл 33 % H₂O₂ доводять до 100 мл дистильованою водою.
- 0,05 М трис-HCl pH 7,8: 6,06 г трис- (оксиметил) -амінометана розчиняють в 500 мл дистильованої води, доводять pH до 7,8, переносять в мірну колбу на 1000 мл і доводять до мітки водою.

Хід визначення:

У пробірки наливають по 2 мл 0,03 % розчину перекису водню. Реакцію запускають додаванням 0,1 мл гомогенату. У холосту пробу (контроль на перекис) замість ротової рідини вносять 0,1 мл дистильованої води. Реакцію зупиняють строго за секундоміром через 10 хв додаванням 1 мл 4 % розчину молібдату амонію. Інтенсивність отриманого забарвлення вимірюють на спектрофотометрі при довжині хвилі 410 нм (лампа розжарювання) проти води. Паралельно на кожну дослідну пробу ставлять контроль на забарвлення, в який замість перекису водню вносять 2 мл води і 0,1 мл гомогенату.

2.3.4 Молекулярно-генетичні та епігенетичні методи дослідження

В роботі вивчали поліморфізм генів IL17A (-197G>A) rs2275913 (ген, що відповідальний за виробництво інтерлейкіна-17A, ключового регулятора запальних відповідей), TLR2 G>A (Arg753Gln) rs5743708 (ген, що кодує тол-подібний рецептор 2, важливий елемент вродженої імунної системи), MMP9 (8202 A>G) rs2274756 (ген, що ініціює фізіологічні процеси ремоделювання тканин через виробництво матричної металопротеїнази 9), DEFB1 rs1799946-52G>A (ген, що кодує бета-дефензін 1, молекулу, що відіграє ключову роль у природному антимікробному захисті), COX2 rs689466-1195 A>G (ген, що відповідальний за виробництво циклооксигенази 2, ферменту, що каталізує

синтез простагландинів). Виділення ДНК з клітин букального епітелію проводили за модифікованою методикою Chelex [354]. В епандорф до аплікатору із зішкрібком епітеліальних клітин вносили 200 мкл 5 % розчину Chelex 100 в стерильній дистильованій воді (Chelex в натрієвій формі, 100-200 меш, Bio-Rad). Перед додаванням смоли перемішували до гомогенного стану піпеткою з широким отвором і відбирали аліквоту безпосередньо під час перемішування. Інкубували при 56 °С 30 хв з постійним перемішуванням на термошейкері. Потім інкубацію проводили при 96°С протягом 8 хв, періодично струшуючи. Після інкубації центрифугували (на центрифугі Eppendorf Centrifuge 5424) при 12 000 g 3 хв. Концентрацію і чистоту препарату ДНК визначали на спектрофотометрі (Nanophotometr, Implen), відібравши аліквоту 5 мкл безпосередньо з пробірки з розчином ДНК. Для ПЛР відбирали 5 мкл супернатанту.

Алельні варіанти поліморфізмів rs2275913 IL17A–197G>A, rs5743708 TLR2 G>A (Arg753Gln), rs1799946 DEFB1–52G>A, rs2274756 MMP9–8202 A>G та rs689466–1195 COX2 A>G оцінювали методом алель-специфічної ПЛР. Інкубаційну суміш готували в стерильних умовах у ПЛР-боксі з використанням ПЛР-буфера фірми Fermentas (Литва). Ампліфікацію промоторних ділянок генів, що досліджувались, проводили паралельно у двох пробірках (Eppendorf) для нормального і мутантного алелю кожного гена в 20 мкл буферного розчину з додаванням 100 нм кожного з пари алель-специфічних олігонуклеотидних праймерів (Metabion, Німеччина) , на термоциклері «Analytik Jena» (Flex Cycler, Німеччина). Фракціонування продуктів ампліфікації проводили методом електрофорезу у горизонтальному 2 % агарозному гелі, приготовленому на одноразовому трис-ацетатному буфері (1xTAE), при напрузі 100В протягом 45 хвилин. Як маркер молекулярної ваги використовували ДНК рUC19: Msp1. Агарозний гель фарбували бромистим етидієм і візуалізували в ультрафіолетовому світлі.

Для виділення ДНК і вивчення ступеня метилювання промоторів генів RANKL/OPG у пацієнтів під місцевим знеболюванням була взята тканина ясен

(фрагмент Papilla). ДНК виділяли за допомогою набору QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen). Концентрацію ДНК визначали спектрофотометрично на спектрофотометрі Implen і доводили до концентрації 1мкг/мл у всіх пробах. Бісульфітну обробку виділеної ДНК проводили за допомогою набору EpiJET Bisulfite Conversion kit (Thermofisher). Ампліфікацію ДНК проводили з використанням набору HotstartDNA polymerase з додаванням dNTP у кінцевій концентрації 200 мкМ (Qiagen), за програмою: 950С-15 хв; 950С-30 сек; відпалювання праймерів -30 сек; елонгація 720С-30 сек - 39 циклів; 720С-10 хв. Послідовності праймерів були розроблені для гібридизації з сайтами, що не містять CpG, для забезпечення незалежної від метилювання ампліфікації. Праймерні послідовності були:

- RANKL-F: 5'TTTTGGGAAGGTGGTTATTTAT3';
- RANKL-R[Btn]: 5'CCAAAAAACTACACCCAAATAC 3';
- RANKL-Seq: 5'GTTTTAGTTTTAGGAGGGTTA 3';
- OPG-F: 5'GGGTTTTGTAATTTGAGGTTTTAGAA 3';
- OPG-R[Btn]: 5'ACTTATATCTCCTCCACCCTAAA 3';
- OPG-Seq: 5'GATAAAGGTTTGGGATATATT 3'.

Піросеквенування проводили з використанням наборів PyroMark Gold q96 reagent (Qiagen) на приладі PyroMark Q24, вміст метильованої ДНК у пробі оцінювали за допомогою програми PyroMark CPG software 2.01.

2.3.5 Біофізичні та оптичні методи дослідження

Метод оцінки рівня функціональних реакцій в порожнині рота по коливаннях величини рН ротової рідини в окремих її пробах. Запропонований в роботі [9] метод заснований на тому, що коливання величини рН (Δ pH) в окремих пробах є представницькою характеристикою нестабільності гомеорезиса і нездатності організму підтримувати кислотно-лужну рівновагу в порожнині рота.

У методі оцінюють:

- величину pH_{cp} – середнє значення pH , яке визначається за кількома (мінімум 5) заборів змішаної слини, як більш достовірне, ніж при одноразовому заборі;
- величину $1/\Delta pH$, що є зворотною величиною довірчого інтервалу відхилення величини pH від pH_{cp} , що характеризує слинний гомеостаз зубів (гомеорезіс);
- величину $\Delta pH/pH_{cp}$, пропорційну ймовірності процесу демінералізації емалі зубів.

Вимірювання pH проводилися безпосередньо після забору змішаної слини за допомогою pH -метру з плоским електродом « $pHscan 20F$ » (Bante Instruments Limited, Китай), як мінімум на п'яти зборах слини, взятих у пацієнта. За отриманими п'яти значеннями pH_i розраховується:

- середньоарифметичне значення:

$$pH_{cp} = \frac{\sum_{i=1}^n pH_i}{5}; \quad (2.8)$$

- довірчий інтервал відхилення цієї величини від середнього її значення:

$$\Delta pH = t_{5;0,95} \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^5 (\Delta pH_i)^2}{5(5-1)}}, \text{ де} \quad (2.9)$$

$t_{5;0,95}$ – коефіцієнт Стюдента для 5 вимірів і 0,95 довірчої ймовірності; ΔpH_i – відхилення значень pH_i від середнього арифметичного, тобто $pH_i - pH_{cp}$; відносний довірчий інтервал відхилення цієї величини $\Delta pH/pH_{cp}$.

Інтервали значень карієсогеності наступні:

- при високій карієсогеності (низька резистентність):

$$\Delta pH \approx 0,2 \dots 1; 1/\Delta pH \approx 1 \dots 5; \Delta pH/pH_{cp} \approx 0,03 \dots 0,15;$$

- при низькій карієсогеності (висока резистентність):

$$\Delta pH \approx 0,01 \dots 0,1; 1/\Delta pH \approx 10 \dots 100; \Delta pH/pH_{cp} \approx 0,001 \dots 0,03.$$

У процесі дослідження дані усереднювалися по групі.

Спектроколориметричний метод оцінки ступеня запалення ясен у пацієнтів заснований на зміні показників проникності і профарбування ясен розчином Шиллера-Писарева (Ш-П), що фіксуються кількісно в оптичних і колірних показниках за допомогою спектроколориметра типу «Пульсар», адаптованого для стоматологічних цілей [10].

Для оцінки запальних процесів в тканинах парадонта і слизової оболонки ясен використовують пробу Шиллера-Писарева (Ш-П), що заснована на реакції фарбування глікогену йодом в колір, який змінюється від світло-коричневого до темно-бурого залежно від ступеня запального процесу (при запаленні кількість глікогену різко зростає). За ступенем фарбування розрізняють негативну пробу (солом'яно-жовте забарвлення), слабо позитивну (світло-коричневе) і позитивну (темно-буре). Недоліком вказаного тесту є занижена його інформативність, обумовлена суб'єктивністю, неможливістю фіксації за кольором невеликих змін кількості глікогену в яснах, а отже і визначення ранніх стадій запального процесу і процесів стертого характеру, що властиве дитячому організму. При цьому неможливе проведення детального аналізу динаміки зміни запальних процесів через відсутність кількісного показника, що особливо важливо при тривалому нагляді, а також проведення планово-профілактичних заходів в дитячих шкільних і дошкільних установах. Проведені дослідження показали, що фарбування слизової парадонта при вживанні вказаного розчину можливе з двох причин. Перша пов'язана з фарбуванням ясен при високій проникності епітелію самим йодним розчином. При цьому колірні параметри ясен визначатимуться йодним розчином, проникаючим в слизову. Друга пов'язана з реакцією йоду з глікогеном, що надає темно-буре забарвлення і зміщуючи основний максимум коефіцієнта відбиття світла в область 660-700 нм. Спосіб кількісної оцінки ступеня запалення у тканинах парадонта шляхом проведення спектроколориметрії дозволяє фіксувати за кольором кількісно як найраніші стадії запалення, пов'язані з порушенням бар'єрних властивостей парадонта,

так і відстежувати кількісно динаміку розвиненого запального процесу, що супроводжується зміною в тканинах парадонта кількості глікогену, за рахунок чого стає можливим адекватним ступеню запалення використання терапевтичних і профілактичних засобів. Даний метод дозволяє відділити початковий етап запалення (порушення бар'єрного захисту) від етапу розвиненого запального процесу, коли має місце реакція йодного розчину з глікогеном, виключає виникнення суб'єктивних помилок при визначенні ступеню фарбування візуальним шляхом. Метод надає можливість кількісного відстежування динаміки розвитку запального процесу (за рахунок збереження даних дослідження) і тим самим дозволяє здійснювати вибір необхідних терапевтичних заходів при ортопедичному лікуванні.

Спектроколориметрична оцінка функціонального стану мікрокапілярного русла ясен пацієнтів базується на зміні кровонаповнення капілярів і, як наслідок, спектра відбиття яснами світла видимого діапазону після 10-хвилинного нефізіологічного жувального навантаження з використанням жувальної гумки «Orbit без цукру». Спектри відбиття світла яснами і їх колірні параметри також фіксувалися за допомогою автоматичного спектроколориметра «Пульсар» [11]. Зміни в спектрах відбиття і пов'язаних з ними колірних параметрах ясен усереднювалися по групі.

Для визначення структурно-функціонального стану кісткової тканини застосовували ультразвукову денситометрію на п'ятковій кістці за допомогою ультразвукового денситометра Osteo Sys SONOST 2000 (Корея) [324]. При цьому визначали такі показники:

- SOS (speed of sound) – швидкість поширення ультразвуку через кістку (м/с), показник, який детермінується еластичністю і щільністю кістки;
- BUA (broadband ultrasound attenuation) широкопasmове загасання (декремент) ультразвуку через кістку (дБ/МГц) – показник, який характеризує втрату інтенсивності ультразвуку в середовищі його поширення, і є відображенням не тільки щільності кістки, але і кількості, розмірів і просторової орієнтації трабекул кісткової тканини, тобто архітекtonіки кістки;

– BQI (bone quality index) – індекс якості кістки (%), показник, який розраховується програмно на основі показників SOS і BUA.

Денситометричні дослідження проводили при первинному обстеженні пацієнтів.

Оцінка показників жирового обміну у пацієнтів з пародонтизмом. За допомогою біоімпедансного аналізатора компоненту складу тіла ABC-01 «Медас» оцінювалися 4 показника, що характеризують інтенсивність обмінних процесів та вміст метаболічно активних клітин: величина основного обміну, що характеризує загальний рівень метаболічних процесів в організмі, безжирова маса, яка визначається, як різниця між масою тіла та жиром, та залежить від рівня метаболічних процесів в організмі; активна кліткова маса, що характеризує вміст в організмі метаболічно активних тканин; величина скелетно-м'язової маси, що вказує на рівень фізичного розвитку людини та також безпосередньо залежить від рівня метаболічних процесів.

2.3.6 Статистична обробка даних

Обробку результатів проводили варіаційно-статистичним методом аналізу за допомогою програми Microsoft Excel 2016. Довірчий інтервал випадкової похибки (величина, що наближається до абсолютної помилки вимірювання), при прямих вимірах визначалася як середньоквадратична помилка середньоарифметичного, помножена на коефіцієнт Стюдента. Довірча ймовірність вибиралася рівною 0.95, відповідно до рекомендацій ДСТУ для прямих вимірювань за багаторазовим спостереженням [36].

Спочатку визначали середнє арифметичне по формулі;

$$M = \frac{\sum x}{n}, \quad (2.10)$$

де M – середнє арифметичне; x – результат виміру; n – число визначень.

Потім визначали квадратичну помилку одиничного виміру:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum d^2}{n-1}}, \quad (2.11)$$

де σ – квадратична помилка; d – відмінність одиничного виміру від контролю; n – число визначень.

Після цього визначали середню арифметичну помилку:

$$m = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}, \quad (2.12)$$

де m – середня арифметична помилка; σ – квадратична помилка; n – число визначень.

Критерій вірогідності p визначали по таблиці Стьюдента – Фішера, попередньо обчисливши показник вірогідності відмінностей:

$$t = \frac{|M_1 - M_2|}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}, \quad (2.13)$$

де t – показник вірогідності відмінностей; M_1 – середнє арифметичне дослідної групи; M_2 – середнє арифметичне контрольної групи; m_1 – середня арифметична помилка дослідної групи; m_2 – середня арифметична помилка контрольної групи.

Статистичну обробку отриманих результатів, що включала тест на відхилення від рівноваги Харді-Вайнберга (РХВ) та оцінку асоціації генотипів та алелів з ризиком пародонтиту методом Пірсона χ^2 проводили з використанням програми генетичної статистики DeFinetti на сайті Інституту генетики (Мюнхен, Німеччина). Асоціації характеризувалися відношенням шансів (ВШ) з 95 % довірчим інтервалом та методом критерію згоди Пірсона χ^2 .

Матеріали розділу опубліковані в працях [1-27], наведених у додатку

А.

РОЗДІЛ 3

ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ СТОМАТОЛОГІЧНОЇ ЗАХВОРЮВАНОСТІ ТА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ З ПАРОДОНТИТОМ

Відомо, що лікування захворювань пародонту повинно бути комплексним, яке спрямоване на різні ланки патогенезу і індивідуальними з урахуванням привалювання дії тих, чи інших місцевих та загальних пародонтопатогенних факторів у кожного хворого.

Пародонтит є одним з найбільш поширених стоматологічних захворювань на глобальному рівні, що супроводжується значним негативним впливом на якість життя пацієнтів. Розуміння епідеміологічної картини цього захворювання є важливим для формулювання стратегій профілактики та лікування, а також для планування медичних та соціальних ресурсів.

Епідеміологічні дослідження дозволяють виявляти тенденції, з'ясовувати фактори ризику, а також допомагають у виявленні специфічних груп пацієнтів, що можуть потребувати особливої уваги або індивідуального підходу до лікування.

У цьому розділі проведено аналіз епідеміологічних показників пацієнтів з пародонтитом. Наша мета - забезпечити актуальну та всеосяжну картину епідеміології пародонтиту, що сприятиме ефективному плануванню та впровадженню лікувально-профелактичних заходів на всіх рівнях медичного обслуговування.

3.1 Стоматологічний статус пацієнтів з пародонтитом

Пародонтит є захворюванням, яке впливає не тільки на стан тканин пародонту, але й ширше - на загальний стоматологічний статус пацієнтів. Захворювання має важливі соціальні та економічні наслідки, оскільки може

призвести до втрати зубів і, як результат, до зниження якості життя та працездатності.

Оцінка стоматологічного статусу пацієнтів з пародонтитом є важливим елементом дослідження даного захворювання. Вона включає: аналіз стану твердих тканин зубів, стану тканин пародонту та гігієни порожнини рота.

У розділі проаналізовано стоматологічний статус пацієнтів з пародонтитом, що допоможе краще розуміти сутність цього захворювання, його вплив на стоматологічне здоров'я.

Стан твердих тканин зубів у досліджуваних пацієнтів із різним ступенем ураження тканин пародонту представлено в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Інтенсивність ураження твердих тканин зубів у пацієнтів із різним ступенем ураження тканин пародонту, $M \pm m$

Показники Група		КПВз	КПВп	К	П	В	Ускл
35-39 років	ч	12,22±1,13	13,33±1,27	1,78±0,18	9,78±1,02	1,78±0,14	0,44±0,04
	ж	11,56±1,02	13,11±1,19	0,89±0,09	10,11±0,95	2,11±0,19	0,00
40-49 років	ч	14,67±1,24	15,92±1,52	1,58±0,11	12,00±1,22	2,33±0,22	0,08±0,01
	ж	14,67±1,17	15,67±1,48	1,17±0,14	11,42±0,87	3,08±0,29	0,08±0,02
50-60 років	ч	15,81±1,49	16,38±1,66	1,94±0,21	11,06±1,12	3,38±0,31	0,31±0,08
	ж	20,20±1,74	20,20±1,92	0,40±0,07	14,60±1,31	5,20±0,42	0,00

В проведені епідеміологічних досліджень прийняли участь 267 пацієнтів з захворюваннями тканин пародонту. На першому етапі у дослідженні взяли

участь 63 пацієнта з різним ступенем розвитком захворювання пародонту в віці 35-60 років чоловічої та жіночої статі. Контрольну групу склали 11 практично здорових чоловіків та жінок такого ж віку.

Встановлено, що у обстежених нами хворих розповсюдженість карієсу зубів становила 100 %, а інтенсивність уражень у чоловіків віку 35-60 років за індексом КПВ становила від $12,22 \pm 1,13$ до $15,81 \pm 1,49$, а у жінок від $11,56 \pm 1,02$ до $20,2 \pm 1,74$. Проведені нами клінічні дослідження твердих тканин зубів свідчать, що показники КПВ зростають з віком як у чоловіків так і у жінок.

Однак, необхідно відзначити, що жінки віком 50-60 років мають значно вищі показники КПВз та КПВп, порівняно з чоловіками того ж вікового діапазону. Це може свідчити про більш виражені ураження твердих тканин зубів у жінок цього віку.

Із отриманих нами даних видно, що жінки 35-39 років мали найнижчий показник карієсу (К) порівняно з чоловіками. Проте, їхній показник пломб (П) був вищий. Це може свідчити про те, що жінки цього вікового діапазону активніше лікують свої зуби.

При цьому, показник ускладненого карієсу був найвищий у чоловіків 30-39 років. З іншого боку, жінки того ж вікового діапазону та жінки 50-60 років не мають ускладнень взагалі, що може вказувати на кращу доглядальність жінок або вчасне лікування.

Також можна припустити, що різниця в показниках між статтями та віковими групами може бути пов'язана із різницею в звичках догляду за ротовою порожниною, доступу до медичних послуг, а також соціальними та культурними факторами.

Ці дані вказують на необхідність більш детального дослідження факторів, що впливають на стан твердих тканин зубів у пацієнтів з пародонтитом, а також на розробку цільових програм для профілактики та лікування цього захворювання в різних вікових та статевих групах.

Із 63 пацієнтів з захворюваннями пародонту відібраних для поглиблених досліджень брали участь 63 пацієнти 35–60 років із різним ступенем ураження

тканин пародонту які були оглянуті на базі стоматологічної поліклініки № 1 м. Львів. Пацієнтів було поділено на різні вікові групи: 35–39, 40–49 і 50–60 років.

Оцінку стану тканин пародонту було проведено за допомогою пародонтальних та гігієнічних індексів.

У таблиці 3.2 наведено результати оцінки стану тканин пародонту у обстежених пацієнтів.

Таблиця 3.2

Стан тканин пародонту у пацієнтів із різним ступенем ураження тканин пародонту, $M \pm m$

Показники		РМА %	Індекс кровот.	Проба Ш-П
Група				
35-39 років	ч	14,57±1,25	0,26±0,06	1,27±0,12
	ж	19,59±1,76	0,75±0,09	1,39±0,14
40-49 років	ч	35,61±2,93	0,82±0,08	1,77±0,15
	ж	23,52±2,09	0,51±0,04	1,38±0,12
50-60 років	ч	30,46±2,88	0,68±0,07	1,64±0,17
	ж	23,48±2,21	0,58±0,05	1,42±0,13

Аналізуючи представлену таблицю 3.2, можна зробити декілька спостережень щодо стану тканин пародонту пацієнтів із різним ступенем ураження тканин пародонту. По-перше, звертає на себе увагу відмінність показників між чоловіками і жінками в різних вікових групах.

Так показник РМА %, який характеризує ступінь запалення ясен у жінок вікової групи 35-39 років він вищий в 1,34 рази порівняно з чоловіками, що свідчить про більш виражені запальні зміни пародонта серед жінок цієї вікової категорії. Однак, в групі 40-49 років ситуація була інакша: індекс РМА % був у чоловіків у 1,51 разів вищий, ніж у жінок. У віковій групі 50-60 років різниця стає менш виразною, але чоловіки все одно мали вищий індекс у 1,3 рази.

Інший показник - індекс кровоточивості також демонстрував деякі особливості. У віковій категорії 35-39 років жінки мали значення індексу на 0,49 вище порівняно з чоловіками. Але в групі 40-49 років і 50-60 років чоловіки мали вищий індекс на 0,31 і 0,10 відповідно.

З огляду на Пробу Шиллера-Писарева (Ш-П) можна відмітити, що в усіх вікових групах жінки мали трохи вищий показник, але ці різниці не є дуже значущими.

Причинами таких відмінностей можуть бути гормональні зміни, специфічні для жінок, а також різниця в способі життя, звичках у догляді за ротовою порожниною та інші фактори. Серед чоловіків можливі причини можуть бути пов'язані з впливом професійних факторів, або особливостями харчування та іншими аспектами їхнього життя.

Для більш глибокого розуміння причин таких відмінностей необхідне проведення додаткових досліджень.

Таблиця 3.3 демонструє дані, щодо оцінки стану гігієни ротової порожнини у обстежених пацієнтів із ураженням тканин пародонту.

Таблиця 3.3

**Стан гігієни порожнини рота у пацієнтів із різним ступенем ураження
тканин пародонту, $M \pm m$**

Показники		Silness-Loe	Stallard	З. кам
Група				
35-39 років	ч	0,90±0,08	0,78±0,07	0,77±
	ж	1,15±0,11	0,97±0,10	1,20±
40-49 років	ч	1,37±0,12	1,35±0,13	1,68±
	ж	0,97±0,09	0,84±0,07	0,98±
50-60 років	ч	1,26±0,13	1,37±0,14	1,46±
	ж	0,80±0,07	0,78±0,09	0,82±

Спостерігалось, що пацієнти жіночої статі у віці 35-39 років мали більший індекс Silness-Loe та Stallard порівняно із чоловіками того ж вікового діапазону, що може вказувати на менший рівень гігієни порожнини рота у жінок цього віку. Подібна тенденція була спостережена у показнику зубного каменю, де жінки мали значно вищий показник ніж чоловіки.

На відміну від цього, у віковій групі 40-49 років спостерігалася зовсім інша ситуація. Чоловіки мали значно вищі індекси Silness-Loe та Stallard порівняно із жінками, що свідчить про погіршення гігієни порожнини рота у чоловіків цього вікового діапазону.

У віці 50-60 років індекси Silness-Loe та Stallard у чоловіків та жінок були порівняно схожими, але чоловіки все ж мали дещо вищі показники. Це

може бути пов'язано з поступовим старінням організму та зниженням загальної імунної активності, яка впливає на стан порожнини рота.

Загалом, розбіжності у показниках стану гігієни порожнини рота між чоловіками та жінками можуть бути зумовлені рядом факторів, включаючи гормональні зміни, характеристики способу життя, а також ставлення до власного здоров'я і регулярності відвідування стоматолога.

3.2 Молекулярно-генетичні та епігенетичні порушення у пацієнтів з пародонтитом

Для формування груп ризику і розробки ефективних схем профілактичних і лікувальних заходів було важливо провести молекулярно-генетичні дослідження. Для цього оцінювався вплив поліморфних варіантів генів IL17A (-197G>A) rs2275913 (ген, що відповідальний за виробництво інтерлейкіна-17A, ключового регулятора запальних відповідей), TLR2 G>A (Arg753Gln) rs5743708 (ген, що кодує тол-подібний рецептор 2, важливий елемент вродженої імунної системи), MMP9 (8202 A>G) rs2274756 (ген, що ініціює фізіологічні процеси ремоделювання тканин через виробництво матричної металопротеїнази 9), DEFB1 rs1799946-52G>A (ген, що кодує бета-дефензін 1, молекулу, що відіграє ключову роль у природному антимікробному захисті), COX2 rs689466-1195 A>G (ген, що відповідальний за виробництво циклооксигенази 2, ферменту, що каталізує синтез простагландинів) на клінічні прояви захворювань тканин пародонту у обстежених пацієнтів.

3.2.1 Аналіз однонуклеотидних поліморфізмів генів IL17a та TLR2 у хворих на пародонтит

Пародонтит є групою запальних захворювань, обумовлених насамперед взаємодією організму господаря з мікробіомом порожнини рота під впливом факторів навколишнього середовища. Серед факторів ризику розвитку пародонтиту відзначають куріння, соціально-економічні фактори, системні запальні захворювання (діабет та інші), стрес, ожиріння та генетичні фактори [77]. Швидкість розвитку захворювання може варіювати у різних індивідуумів. Генетична схильність до захворювання більшою мірою характерна для агресивної та швидко прогресуючої форми хвороби [213]. У ряді досліджень зроблено спроби встановити зв'язок між поліморфізмом конкретних генів, генною експресією та різними формами пародонтиту. Зокрема, проведено вивчення асоціації з пародонтитом поліморфізмів генів, залучених у запальну реакцію та імунну відповідь, включаючи гени антигенів гістосумісності, антитіл класу IgG та їхніх рецепторів, а також генів молекул CD14, toll-подібних рецепторів, рецепторів вітаміну Д та інших клітинних рецепторів. Подібні дослідження також включали аналіз ролі поліморфізмів генів, що кодують металопротеїнази та інші ферменти [104]. Велика увага приділялася поліморфізму генів, що кодують про- та протизапальні цитокіни. Виявлено асоціацію хронічного та/або агресивного пародонтиту з низкою поліморфізмів у генах інтерлейкінів IL-1 α та IL-1 β , IL-2, 4, 6 та 10. Відзначено, що розподіл частот поліморфізмів може значно варіювати в різних популяціях, що не завжди дозволяє безпосередньо екстраполювати дані, отримані в одній популяції, на іншу популяцію [175]

Метою даного дослідження був пошук асоціації однонуклеотидних поліморфізмів rs2275913-197G>A гена IL17A та rs5743708 G>A (Arg753Gln) гена TLR2 з пародонтитом в українській популяції.

Нами проведено генотипування поліморфізмів rs2275913 IL17A-197G>A та rs5743708 TLR2 G>A (Arg753Gln) у групі пацієнтів з пародонтитом

різного ступеня тяжкості та у контрольній групі. У групах, що досліджувались, проаналізовано розподіл частот генотипів, відповідність їхнього розподілу рівновазі Харді-Вайнберга, а також відмінності між групами щодо розподілу частот генотипів та алелей. За обома поліморфізмами частоти розподілу генотипів відповідали теоретично розрахованим при РХВ в обох групах ($p > 0,05$; таблиці 3.4, 3.5).

Таблиця 3.4

**Розподіл та порівняння частот генотипів та алелей поліморфізму
rs2275913 IL17A–197G>A в обох групах пацієнтів**

Поліморфізм	rs2275913 IL17A–97G>A						
	1	2	3	4	5	6	7
Генотип, алель	GG	GA	AA	Алель G	Алель A	РХВ р- значення	
Випадок, частота	0,363	0,455	0,182	0,591	0,409	0,779	
Контроль, частота	0,750	0,250	0,000	0,875	0,125	0,512	
Порівняння частот	A<>G	GA<>GG	GA+AA<>GG <i>ДМ</i>	AA<>GG+GA <i>РМ</i>	–	–	
ВШ (95 % ДІ)	4,846 (1,255– 18,708)	3,750 (0,754– 18,641)	5,250 (1,093– 25,211)	10,059 (0,469– 215,558)	–	–	
χ^2 р-значення	0,015	0,098	0,031	0,054	–	–	

Примітка. ДІ – довірчий інтервал; ДМ – доміантна модель; РМ – рецесивна модель; РХВ – рівновага Харді-Вайнберга. Достовірні значення відношення шансів (95 % ДІ) та значення $p < 0,05$ виділені жирним шрифтом

Досліджувані групи відрізнялися за розподілом генотипів та алелей однонуклеотидного поліморфізму гена IL17A rs2275913–197G>A. Частота мутантного алелю А даного поліморфізму була вищою в групі хворих порівняно з контролем: 0,409 та 0,125 відповідно. Цей алель асоціювався з підвищеним ризиком розвитку пародонтиту: ВШ = 4,846 (95 % ДІ 1,255–18,708), достовірність значення χ^2 $p=0,015$. Наявність алелю А в гетеро- (GA) або гомозиготному (AA) стані визначало підвищений ризик пародонтиту, що відповідає домінантній моделі успадкування GA+AA <> GG: ВШ=5,250 (95 % ДІ 1,093–25,211), достовірність значення χ^2 $p=0,015$. Rs2275913–197G>A є найбільш вивченим промоторним поліморфізмом гена IL17A. Група хворих та контрольна групи не відрізнялися достовірно щодо розподілу частот генотипів та алелей поліморфізму rs5743708 TLR2 G>A (Arg753Gln).

Таблиця 3.5

**Розподіл та порівняння частот генотипів та алелей поліморфізму
rs5743708 TLR2 G>A (Arg753Gln) в обох групах пацієнтів**

Поліморфізм	rs5743708 TLR2 G>A (Arg753Gln)						
	Генотип, алель	GG	GA	AA	Алель G	Алель А	РХВ р-значення
Випадок, частота		0,864	0,136	0,000	0,932	0,068	0,639
Контроль, частота		0,917	0,083	0,000	0,958	0,042	0,835
Порівняння частот	A <> G	GA <> GG	GA+AA <> GG ДМ	AA <> GG+GA РМ	–	–	–
ВШ (95 % ДІ)		1,683 (0,165–17,126)	1,737 (0,160–18,802)	1,737 (0,160–18,802)	0,590 (0,011–31,786)	–	–
χ^2 р-значення		1,000	1,000	0,646	1,000	–	–

Примітка. ДІ – довірчий інтервал; ДМ – домінантна модель; РМ – рецесивна модель; РХВ – рівновага Харді-Вайнберга. Достовірні значення відношення шансів (95 % ДІ) та значення $p < 0,05$ виділені жирним шрифтом.

Частота мутантного А-алелю була низькою як у випадках захворювання, так і в контролі: 0,068 і 0,042, відповідно, $p=1,000$, ВШ=1,683 (95 % ДІ 0,165–17,126), при цьому в досліджуваних групах не було виявлено АА-гомозиготи.

Підвищена експресія IL17A відзначена при різних запальних та аутоімунних захворюваннях людини [90]. А-аллель поліморфізму rs2275913 IL17A–197G>A асоціюють з ризиком раку шлунка, виразковому коліті, серцево-судинних та інших захворюваннях [135, 220]. Мета-аналіз ролі поліморфізмів генів різних цитокінів у патогенезі пародонтиту [366] виявив слабку асоціацію поліморфізму rs2275913 IL17A–197G>A із запальною реакцією та ризиком розвитку пародонтиту. Суперечливі дані отримані у бразильській популяції: у дослідженні Zacarias та колег [294] А-аллель був пов'язаний з ризиком хронічного пародонтиту, тоді як в інших дослідженнях виявлено асоціацію А+ генотипу з відсутністю захворювання [284], або цей поліморфізм не асоціювався з патогенезом пародонтиту [318]. У нашому дослідженні виявлено достовірну асоціацію А-алелю та А+ генотипу з ризиком пародонтиту в українській популяції. TLR2 кодує toll-подібний рецептор 2, який є медіатором імунної реакції в якості рецептора пептидогліканів і ліпотьохоевої кислоти клітинної стінки грамнегативних бактерій, а також неідентифікованого фрагмента клітинної стінки *Porphyromonas gingivalis*, однієї з ключових бактерій у патогенезі пародонтиту [305]. Наразі ідентифіковано 10 toll-подібних рецепторів, що кодуються різними TLR-генами. У недавньому дослідженні виявлено асоціацію з пародонтитом двох поліморфізмів TLR2: rs1898830 в алельній, рецесивній та кодомінантній моделях успадкування та rs5743708 в алельній, домінантній та кодомінантній моделі успадкування у пацієнтів в азіатського походження, останній з яких також був об'єктом нашого дослідження [177]. У той же час rs5743708 не асоціювався окремо з хронічною або агресивною формою захворювання. Крім того, виявлено зв'язок з хронічним пародонтитом поліморфізму rs7873784 гена TLR4 в азіатській популяції. Проте у нашому дослідженні не вдалося виявити асоціацію поліморфізму rs5743708 TLR2 G>A

(Arg753Gln) з пародонтитом, що, ймовірно, пов'язано з низькою частотою А-алелю в українській популяції та необхідністю аналізу більшої кількості пацієнтів.

3.2.2 Поліморфізм генів DEFB1, MMP9 та COX2 при пародонтиті

Захворюваннями пародонту страждають, за різними оцінками, близько 20–50 % світової популяції і глобальний тягар цієї проблеми суспільної охорони здоров'я, за прогнозами, збільшиться в майбутньому через загальне старіння населення [252]. Пародонтит – це поширене хронічне деструктивне запальне захворювання, яке при неадекватному лікуванні може призвести до поступового руйнування структурних компонентів зубоопорного апарату (цементу, періодонтальної зв'язки, альвеолярної кістки, тканини ясен) та втрати зуба. Основним етіологічним фактором пошкодження пародонту є запальні та імунні реакції на мікробний наліт у ротовій порожнині та ферменти, що виділяються мікроорганізмами, такі як ліпази, протеази й нуклеази. До важливих індивідуальних причинних факторів, які можуть сприяти виникненню та посилювати перебіг пародонтиту, відносять фактори способу життя, у тому числі дієту з низьким вмістом вітаміну С та D та інших поживних мікроелементів [86], паління [270], різні системні захворювання, такі як серцево-судинні, респіраторні захворювання, остеопороз, атеросклероз чи цукровий діабет, а також генетично обумовлені особливості імунної реакції на мікроорганізми зубного нальоту. За даними близнюкових методів досліджень генетична компонента у жінок і чоловіків становить, відповідно, 39 % і 33 % від загального вкладу різних факторів у патогенез пародонтиту. Генетична схильність більшою мірою обумовлює швидко прогресуючу форму захворювання, а також ранні випадки у підлітків та юнацтва [255].

Однонуклеотидні поліморфізми є заміною/делецією/інсерцією одиночних нуклеотидів у ланцюзі ДНК, які, хоч і не завжди, призводять до заміни амінокислот у білку, що синтезується, проте можуть впливати на

функцію та експресію генів. За деякими оцінками свій внесок у мультифакторіальні захворювання, до яких належить пародонтит, можуть робити кілька десятків однонуклеотидних поліморфізмів [182]. Нещодавні дослідження виявили роль поліморфізмів генів, залучених у запальну реакцію та імунну відповідь, а також генів, що кодують ряд інших факторів, включаючи металопротеїнази, у прогресії пародонтиту та клінічному результаті даного захворювання [104, 213].

Метою даного дослідження був пошук асоціації однонуклеотидних поліморфізмів rs1799946–52G>A гена DEFB1 , rs2274756–8202 A>G гена MMP9 та rs689466–1195 A>G гена COX2 з пародонтитом в українській популяції.

Нами було проведено генотипування поліморфізмів rs1799946 DEFB1–52G>A, rs2274756 MMP9–8202 A>G та rs689466–1195 COX2 A>G у групі пацієнтів з пародонтитом та у контрольній групі. У групах, що досліджувались, проаналізовано розподіл частот генотипів, відповідність їхнього розподілу рівновазі Харді-Вайнберга (РХВ), а також відмінності між групами щодо розподілу частот генотипів та алелей. У групі пацієнтів з пародонтитом спостерігалось достовірне відхилення розподілу частот генотипів поліморфізму rs2274756 MMP9–8202 A>G від РХВ, $p=0,003$ (Таблиця 3.6). За іншими поліморфізмами частоти розподілу генотипів відповідали теоретично розрахованим за РХВ в обох групах ($p>0,05$, Таблиця 3.6, 3.7).

Таблиця 3.6

**Розподіл та порівняння частот генотипів та алелей поліморфізму
rs689466 COX2–1195 A>G та rs2274756 MMP9–8202 A>G в обох групах
пацієнтів**

Поліморфізм	rs689466 COX2–1195 A>G					
1	2	3	4	5	6	7
Генотип, алель	AA	AG	GG	Алель А	Алель G	РХВ р- значення
Випадок, частота	0,545	0,364	0,091	0,727	0,273	0,696
Контроль, частота	0,917	0,083	0,000	0,958	0,042	0,835
Порівняння частот	G<>A	AG<>AA	AG+GG<>AA <i>ДМ</i>	GG<>AA+AG <i>РМ</i>	–	–
ВШ (95 % ДІ)	8,625 (1,047– 71,083)	7,333 (0,785– 68,476)	9,167 (1,003– 83,766)	4,600 (0,199– 106,299)	–	–
χ ² р-значення	0,024	0,054	0,027	0,191	–	–
Поліморфізм	rs2274756 MMP9–8202 A>G					
Генотип, алель	AA	AG	GG	Алель А	Алель G	РХВ р- значення
Випадок, частота	0,455	0,182	0,363	0,545	0,455	0,003
Контроль, частота	0,666	0,167	0,167	0,750	0,250	0,090
Порівняння частот	G<>A	AG<>AA	AG+GG<>AA <i>ДМ</i>	GG<>AA+AG <i>РМ</i>	–	–
ВШ (95 % ДІ)	2,500 (0,834– 7,496)	1,600 (0,231– 11,082)	2,400 (0,555–10,381)	3,200 (0,525–19,495)	–	–
χ ² р-значення	0,097	0,633	0,236	0,196	–	–

Примітка. ДІ – довірчий інтервал; ДМ – домінантна модель; РМ – рецесивна модель; РХВ – рівновага Харді-Вайнберга. Достовірні значення відношення шансів (95 % ДІ) та значення $p < 0,05$ виділені жирним шрифтом

Групи, що досліджувалися, відрізнялися за розподілом генотипів та алелей однонуклеотидного поліморфізму гена COX2 rs689466–1195 A>G. Частота мутантного алелю G даного поліморфізму була вищою в групі хворих порівняно з контролем: 0,273 проти 0,042. Цей алель асоціювався з підвищеним ризиком розвитку пародонтиту в алельній моделі G vs A: $p=0,024$, відношення шансів (ВШ)=8,625 (95 % ДІ 1,047–71,083). Наявність алелю А в гетеро– (AG) або гомозиготному (GG) стані суттєво підвищувало ризик пародонтиту, що відповідає домінантній моделі успадкування AG+GG vs AA: $p=0,027$, ВШ=9,167 (95 % ДІ 1,003–83,766).

Група хворих та контрольна групи не відрізнялися достовірно щодо розподілу частот генотипів та алелей поліморфізму rs2274756 MMP9–8202 A>G. Частота G-алелю склала у випадках захворювання і в контролі, відповідно, 0,455 і 0,250, $p=0,097$, жодна з моделей асоціації з ризиком пародонтиту не була статистично значуща.

Таблиця 3.7

**Розподіл та порівняння частот генотипів та алелей поліморфізму
rs1799946 DEFB1–52G>A в обох групах пацієнтів**

Поліморфізм	rs1799946 DEFB1–52G>A					
	GG	GA	AA	Алель G	Алель А	РХВ р-значення
Випадок, частота	0,682	0,318	0,000	0,841	0,159	0,375
Контроль, частота	0,833	0,167	0,000	0,917	0,083	0,753
Порівняння частот	A<>G	GA<>GG	GA+AA <> GG ДМ	AA<>GG+GA РМ	–	–
ВШ (95 % ДІ)	2,081 (0,397–10,920)	2,333 (0,400–13,609)	2,333 (0,400–13,609)	0,677 (0,012–36,891)	–	–
ч2 р-значення	0,475	0,338	0,338	1,000	–	–

Примітка. ДІ – довірчий інтервал; ДМ – домінантна модель; РМ – рецесивна модель; РХВ – рівновага Харді-Вайнберга. Достовірні значення відношення шансів (95 % ДІ) та значення $p<0,05$ виділені жирним шрифтом

Також не виявлено відмінності між досліджуваними групами з розподілу алелів та генотипів поліморфізму rs1799946 DEFB1-52G>A: частота А-алелю склала 0,159 у групі хворих та 0,083 у контролі, $p=0,475$.

Ген COX2, також відомий як PTGS2 (простагландин ендопероксид синтаза-2), розташовується на короткому плечі 1-ї хромосоми 1q25.2-q25.3 і кодує циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2), яка бере участь у синтезі простагландинів і активується при запаленні. ЦОГ-2 експресується макрофагами, синовіоцитами, фібробластами, гладкою судинною мускулатурою, хондроцитами та ендотеліальними клітинами після специфічного індукування їх цитокінами. Відзначають підвищену експресію COX2 у тканинах ясен при пародонтиті. Протеази гінгіпаїни, що продукуються *Porphyromonas gingivalis*, одним з ключових мікроорганізмів у патогенезі пародонтиту, також можуть індукувати експресію ЦОГ-2, що робить свій внесок у розвиток запальної реакції в тканинах пародонту [250]. Раніше було показано, що одноступінчасті поліморфізми промоторної ділянки гена COX2 пов'язані з ризиком розвитку пародонтиту у пацієнтів азіатського походження, при цьому А-алель поліморфізму rs689466-1195 COX2 A>G асоціювався з ризиком переходу пародонтиту в важку хронічну форму. У пізнішому дослідженні популяції пацієнтів північно-європейського походження (Німеччина та Нідерланди) дана асоціація не підтвердилася, однак інший промоторний поліморфізм гена COX2 rs6681231 показав зв'язок із ризиком агресивного, але не хронічного пародонтиту.

У нашому дослідженні виявлено достовірну асоціацію поліморфізму rs689466-1195 COX2 A>G з ризиком розвитку пародонтиту в українській популяції. Желатиназа MMP-9 кодується геном MMP9, який розташовується на ділянці двадцятої хромосоми 20q13.12, і є представником сімейства матриксних металопротеаз – позаклітинних цинк-залежних ендопептидаз, які відіграють важливу роль у ремоделюванні та руйнуванні всіх типів білків позаклітинного матриксу. Деградація білків позаклітинного матриксу протеїназами є ключовою особливістю захворювань пародонту і може

відбуватися в результаті як життєдіяльності мікроорганізмів зубного нальоту, так і реакцій організму-господаря. Відзначають підвищення концентрації MMP-9 у рідині присесневої щілини при пародонтиті [228]. Rs2274756 асоціюють зі зміною рівня MMP-9 у сироватці при серцево-судинних захворюваннях.

У нашому дослідженні не вдалося виявити якусь асоціацію поліморфізму rs2274756 MMP9–8202 A>G з пародонтитом в українських популяції, що, ймовірно, пов'язано з необхідністю аналізу більшої кількості пацієнтів. Дефензини – це білки, секретовані імунною системою, які мають широкий спектр антимікробної активності щодо бактерій, грибків та деяких вірусів.. Спостерігалось підвищення кількості білка бета-дефензину-1 та концентрації мРНК гена DEFB1 при хронічному пародонтиті [102, 326], проте експресія DEFB1 була знижена у випадках агресивного пародонтиту та гінгівіту [102]. Поліморфізм rs1799946, який аналізується у нашому дослідженні, асоціювався зі стійким апікальним пародонтитом у бразильській популяції. Проте за даними мета-аналізу [49], лише поліморфізм DEFB1 rs1047031, але не rs1799946 DEFB1–52G>A, асоціювався з ризиком захворювань ротової порожнини, включаючи пародонтит, що збігається з результатами, отриманими в нашому дослідженні щодо поліморфізму rs1799946.

3.2.3 Епігенетичне дослідження генів RANKL та OPG при пародонтиті

Пародонтит (ПД) являє собою складне захворювання, зумовлене безліччю факторів. Ініціюється бактеріальною інфекцією, яка викликає запальну відповідь у тканинах пародонту. Це призводить до розриву зв'язку між періодонтальною зв'язкою і цементом, резорбції альвеолярної кістки і відтягування ясен [192]. Взаємозв'язок між ПД і системними метаболічними захворюваннями кісток було виявлено під час клінічних досліджень [330]. Процес резорбції пародонтальної кістки зумовлений активністю остеокластів.

Ключовими молекулами, що регулюють функції остеокластів, є рецептор-активатор ліганда ядерного фактора-кВ (RANKL), його рецептор RANK і рецептор-пастка остеопротегерин (OPG) [325]. Цей сигнальний шлях відіграє важливу роль у розвитку та підтримці періодонтальної зв'язки [184, 353]. OPG має важливе значення для гомеостатичного контролю періодонтальної зв'язки [166], а також захищає цемент від резорбції кореня [221]. Дослідження вказують на збільшення відношення RANKL/OPG у тканин пародонту при патологічних станах, таких як ПД [244]. Водночас співвідношення метильованих RANKL/OPG зменшувалося. У пародонтальних фібробластах рівні RANKL можуть підвищуватися під впливом механічних сил або бактеріальної інфекції за ПД [73], тоді як рівні OPG знижуються [80].

Нами було обстежено 51 пацієнт з різним ступенем ураження тканин пародонту. У результаті проведених досліджень у хворих із різним ступенем ураження пародонту нами виявлено зниження вмісту метильованої ДНК гена RANKL у зразках тканини, взятої з ясен, залежно від стадії пародонтиту. Результати дослідження представлено в таблиці 3.8.

Таблиця 3.8

**Вміст метильованої ДНК генів RANKL/OPG
у зразках тканини ясен (%, $M \pm m$)**

Маркери \ Групи	Норма, n=11	поч-І-ІІ ст. пародонтиту, n=23	ІІ-ІІІ ст. пародонтиту, n=17
RANKL	16,7±2,6	13,1±3,0 p<0,1	7,3±1,7 p<0,001
OPG	5,9±1,4	7,2±2,1 p>0,1	11,4±1,6 p<0,001
RANKL/OPG	2,7	1,8	0,6

Примітка. p – показник вірогідності відмінності від норми.

У хворих на пародонтит І ступеню тяжкості середнє значення вмісту метильованої ДНК гена RANKL у зразках тканини ясен становило 13,1±3,0 %,

що вірогідно не відрізнялось від вмісту метильованої ДНК гена RANKL у контрольній групі здорових пацієнтів ($16,7 \pm 2,6$). Середнє значення вмісту метильованої ДНК гена RANKL у хворих на II-III ступеню пародонтиту становило $7,3 \pm 1,7$ %. Вміст метильованої ДНК гена RANKL був достовірно нижчим у разі пародонтиту II-III ступеня ($p \leq 0,001$) (Таблиця 3.8). Зниження метилювання промотора гена свідчить про підвищення експресії цього гена, і підвищення вмісту RANKL, який стимулює остеокластогенез. Таким чином, у нашому дослідженні у пацієнтів із ПД II-III ступеню експресія гена RANKL може бути вищою, ніж у хворих із I ступенем тяжкості пародонтиту та здорових пацієнтів, що може свідчити про те, що у пацієнтів з II-III ступенем тяжкості ПД рівень остеокластогенезу є вищим, ніж у пацієнтів з I ступенем ПД. Метилювання остеопротегерину (OPG) у контрольній групі становило $5,9 \pm 1,4$ %, а в пацієнтів із першою стадією пародонтиту - $7,2 \pm 2,1$ %. Вміст метильованої ДНК у тканинах ясен у пацієнтів з пародонтитом II-III ступеня тяжкості становив $11,4 \pm 1,6$ %. Співвідношення вмісту метильованої ДНК генів RANKL/OPG у тканинах ясен у разі пародонтиту II-III ступеня тяжкості становило 0,6, що було в 3 рази нижчим, ніж у пацієнтів контрольної групи (2,7).

Остеопротегерин є антагоністом гена RANKL і блокує ланцюжок RANKL - RANK регуляції активації остеокластогенезу. Насправді важливим є співвідношення експресії генів RANKL/OPG, коливання якого в той чи інший бік призводить або до активації, або до блокування остеокластогенезу. Для оцінки можливого прогресування ПД необхідне вивчення метилювання відразу двох генів RANKL і OPG. І тут важливо визначати співвідношення між експресією цих двох генів. Найпростіше вивчення активації або блокування експресії цих генів у клінічній практиці можна здійснювати шляхом детекції їх у слині або періодонтальних кишнях за допомогою імуноферментного аналізу. Вивчення регуляції метаболізму кісткової тканини має велике значення в стоматології, тому що правильне ремоделювання кісткової тканини важливе після проведення оперативного втручання під час видалення зубів,

імплантації, «вирівнювання» зубного ряду, у разі запальних захворювань пародонту. Запальні ураження пародонту, спричинені патогенною флорою, можуть призводити до лізису кісткової тканини, руйнування зубів аж до випадіння зубів. Основний етіологічний чинник - тривалий вплив бактерій зі складу ротової флори, особливо грамнегативних анаеробів [156]. Однак бактерії не тільки спричиняють руйнування пародонтальних тканин, а й активують запальну імунну відповідь, яка також бере участь у руйнівних процесах. Таким чином, розвиток ПД пов'язаний із ланцюгом біохімічних і клітинних подій, які призводять до порушення гомеостазу сполучної та кісткової тканини [149]. Місцева запальна реакція може бути або ослаблена, або посилена різними генетичними, екологічними або способом життя факторами ризику [256]. Генетичні фактори ризику ПД, що пов'язані з реакцією господаря і мають відношення до ПД, поділяються на дві основні категорії. Перша категорія включає явні генетичні фактори, відповідальні за генетично зумовлені захворювання, що супроводжуються пародонтальними симптомами, як, наприклад, синдром Папійона-Лефевра [69] та дефіцит адгезії лейкоцитів [105]. Друга категорія включає менш очевидні генетичні впливи, які можуть не проявлятися явно, але, проте, підвищують схильність до ПД [192]. У цій групі важливу роль відіграють генетичні варіанти, що впливають на індивідуальну схильність до Pd. Серед найбільш вивчених генів - запальні цитокіни, такі як IL6, IL1, IL10 і TNF-альфа [172]. Також спостерігається зв'язок між генами, що кодують елементи тріади RANKL/RANK/OPG, і Pd [136].

Дослідження показали, що зразки ясен із зон пародонтального ураження мають підвищені рівні мРНК RANKL і низькі рівні мРНК OPG порівняно зі зразками здорових ясен [73]. Раніше також було виявлено безліч RANKL-позитивних клітин у запалених ясенних тканинах пацієнтів із хронічним пародонтитом [67]. У наших дослідженнях ми показали диференціальне метилювання генів RANKL/OPG, що може супроводжуватися підвищеною експресією RANK у моноцитах/макрофагах і ясенних клітинах і призводити

до втрати альвеолярної кістки. Надмірна активації остеокластів, можливо спричинена запаленням ясенних тканин, може передувати видимій втраті кісткової тканини.

3.3 Вплив захворювань тканин пародонту на денситометричні показники кісткових тканин організму

Відомо, що пародонтит істотно впливає на різні системи організму. При цьому у пацієнтів в організмі спостерігається підвищена загальна рідина, знижені питомий основний обмін та частка мінеральної маси м'яких тканин [19, 41, 15, 34, 22]. Суттєвий негативний вплив пародонтит має і на кістковий метаболізм в організмі [1, 18, 6]. Пародонтит в ролі метаболічного стресорного агенту може посилювати прогресування захворювань організму, які супроводжуються змінами в кістковій тканині. Альвеолярна кістка, терміни формування якої співпадають з формуванням коренів постійних зубів, дозволяє розглядати її як наймолодшу в організмі, що динамічно реагує на негативні впливи зовнішніх та внутрішніх факторів. Хоча в альвеолярній кістці процеси внутрішньої перебудови проходять більш активно, ніж в інших кістках, дистрофічно-деструктивні процеси в тканинах пародонта та обмінні процеси кісткової тканини альвеолярного гребню тісно взаємопов'язані зі структурно-функціональним станом кісткової системи в цілому, активністю метаболічних процесів та інтенсивністю внутрішнього ремоделювання кісток скелету [3, 35, 20].

Метою даного дослідження було вивчення залежності індексу якості кістки BQI від тяжкості ураження тканин пародонту для розробки оптимальної схеми їх лікування та профілактики у 63 пацієнтів з різним ступенем тяжкості пародонтиту.

На рисунках 3.1-3.5 наведено гістограми відсоткового співвідношення індексу BQI у нормі і при остеопенії для пацієнтів з різним ступенем ураження тканин пародонту.

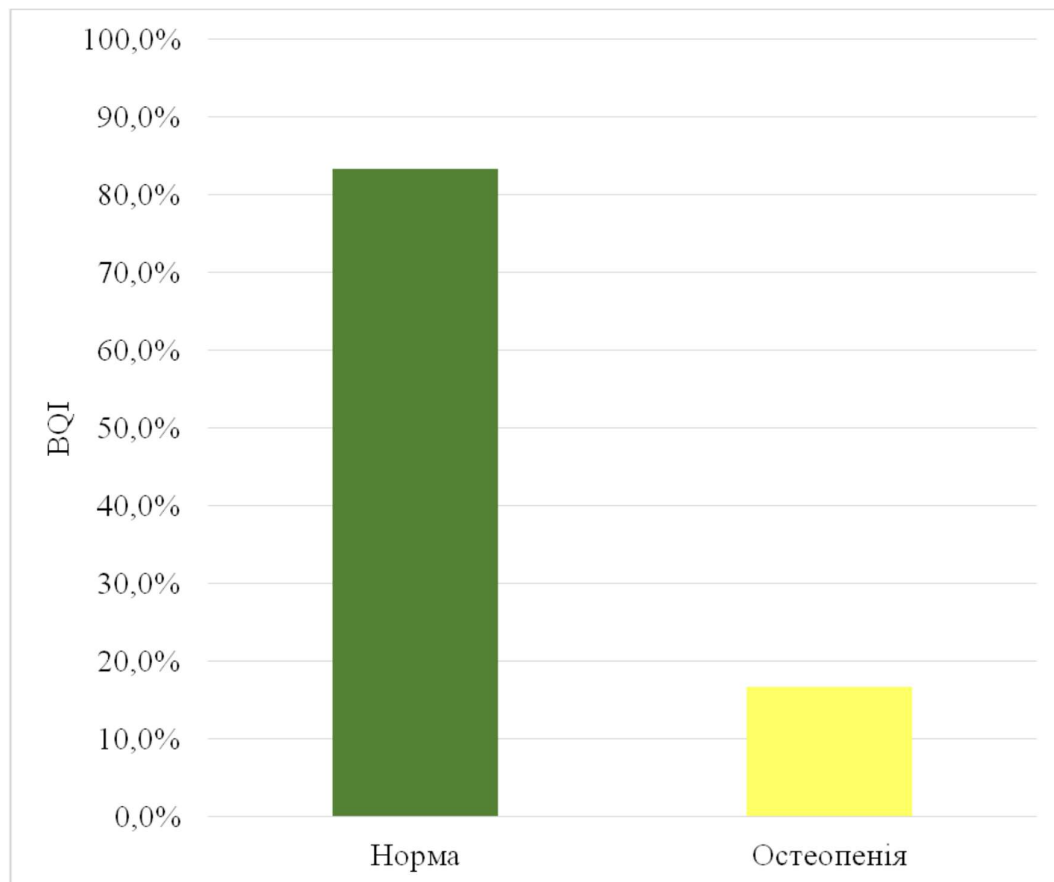


Рис. 3.1 – Відсоткове співвідношення індексу BQI у межах денситометричної норми, при остеопенії у пацієнтів з відсутністю стоматологічної патології

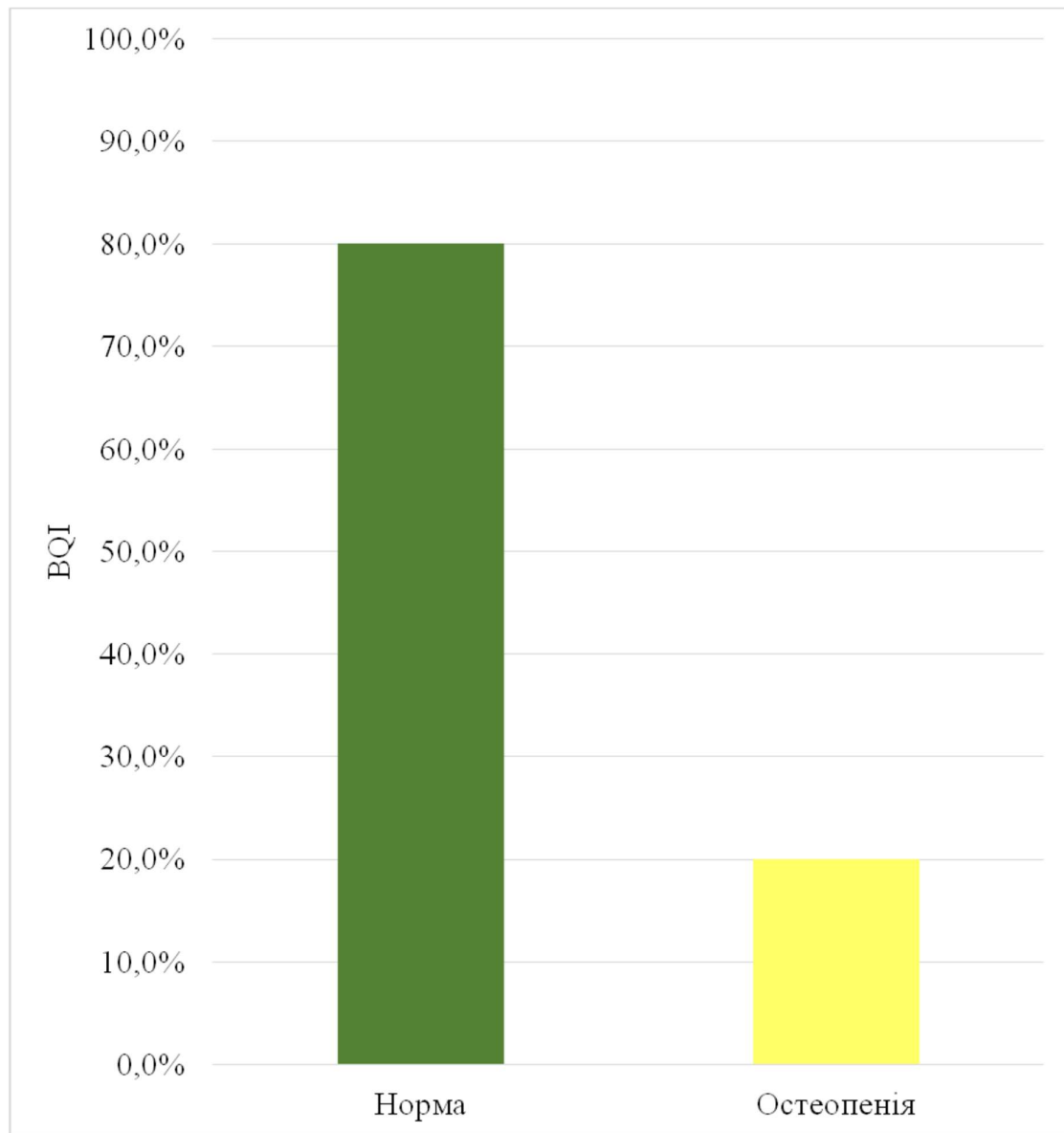


Рис. 3.2 – Відсоткове співвідношення індексу BQI у межах денситометричної норми, при остеопенії у пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом

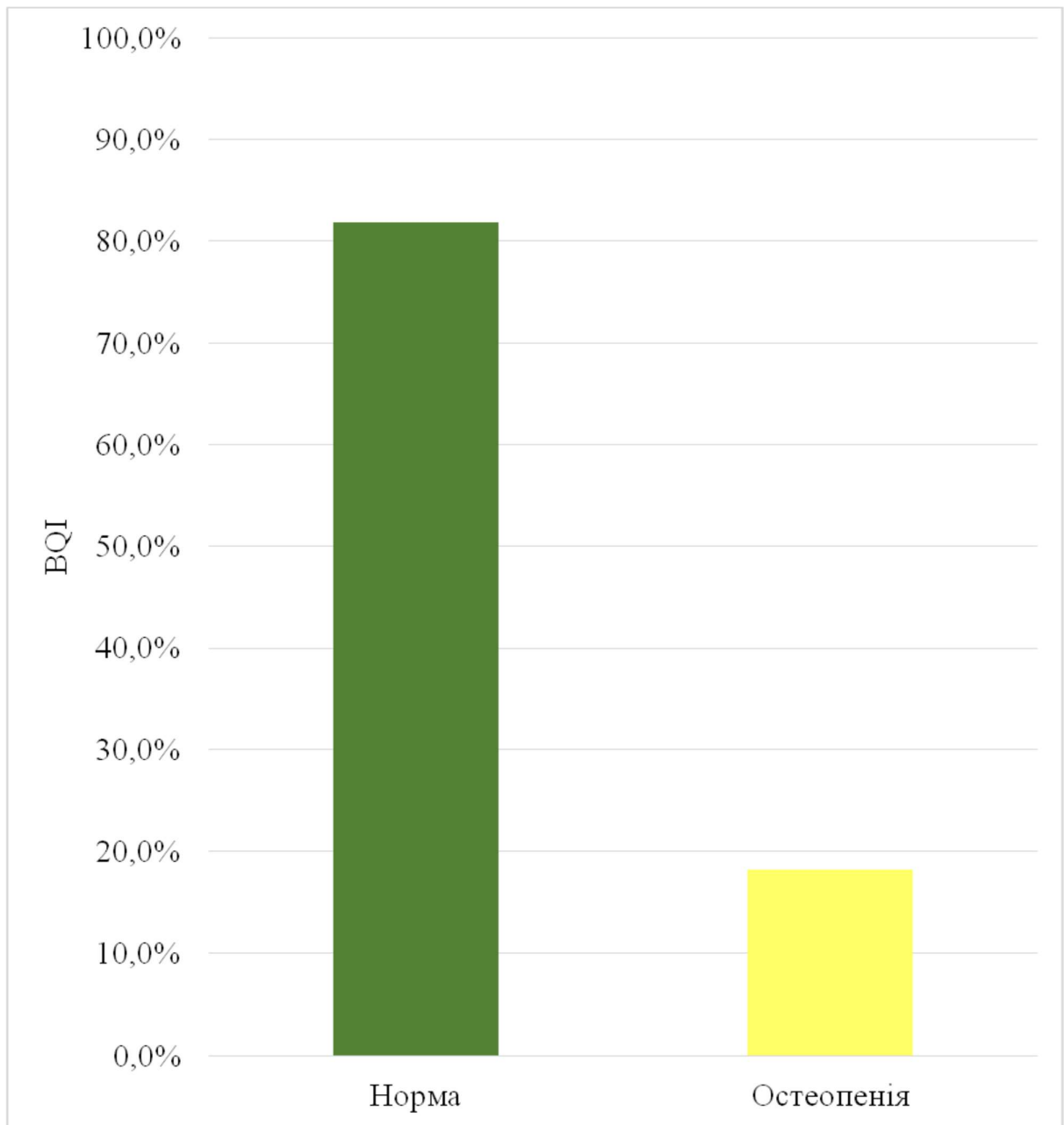


Рис. 3.3 – Відсоткове співвідношення індексу BQI у межах денситометричної норми, при остеопенії у пацієнтів початкового-1 ступеня пародонтиту

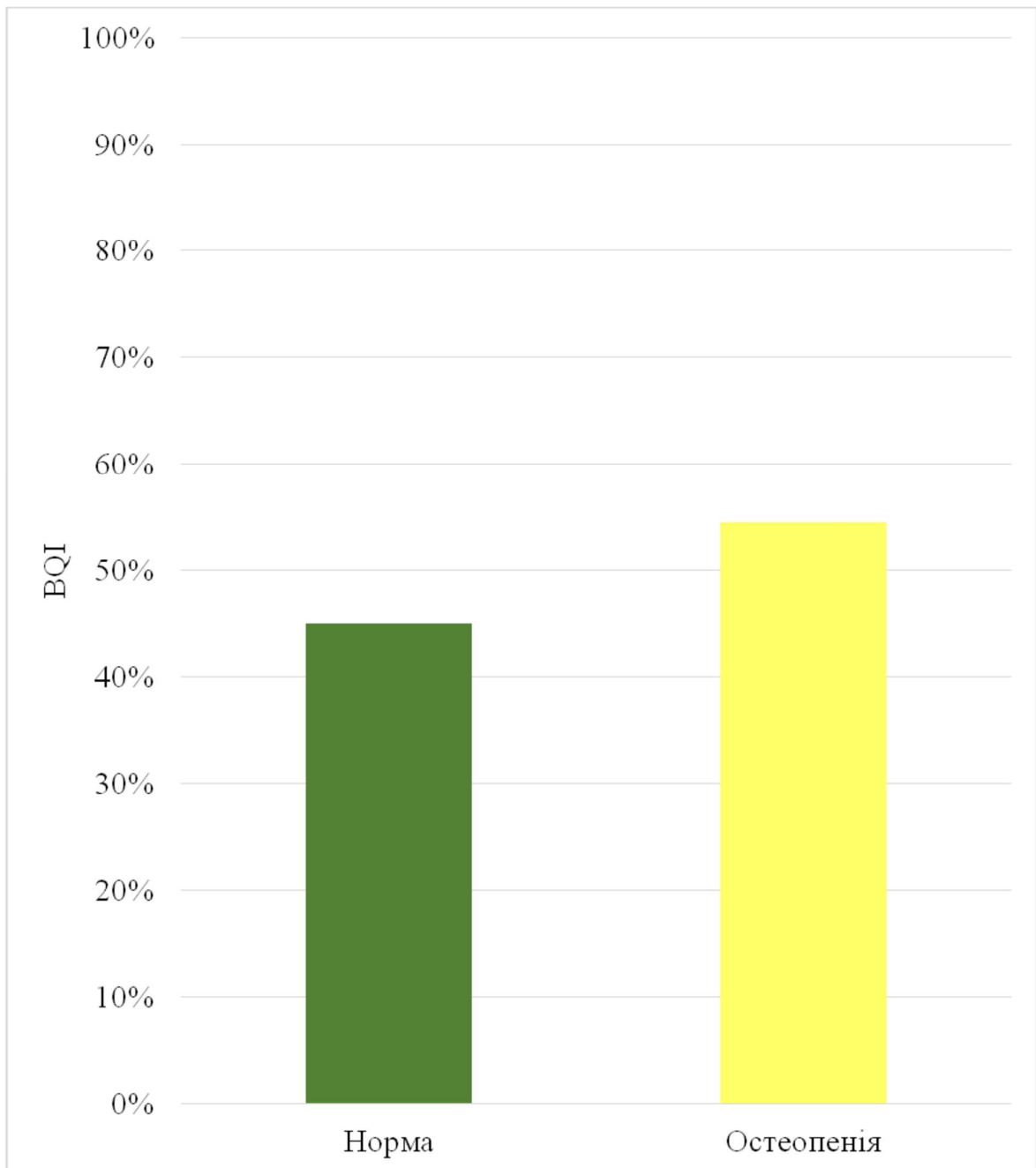


Рис. 3.4 – Відсоткове співвідношення індексу BQI у межах денситометричної норми, при остеопенії у пацієнтів 1-2 ступеня пародонтиту

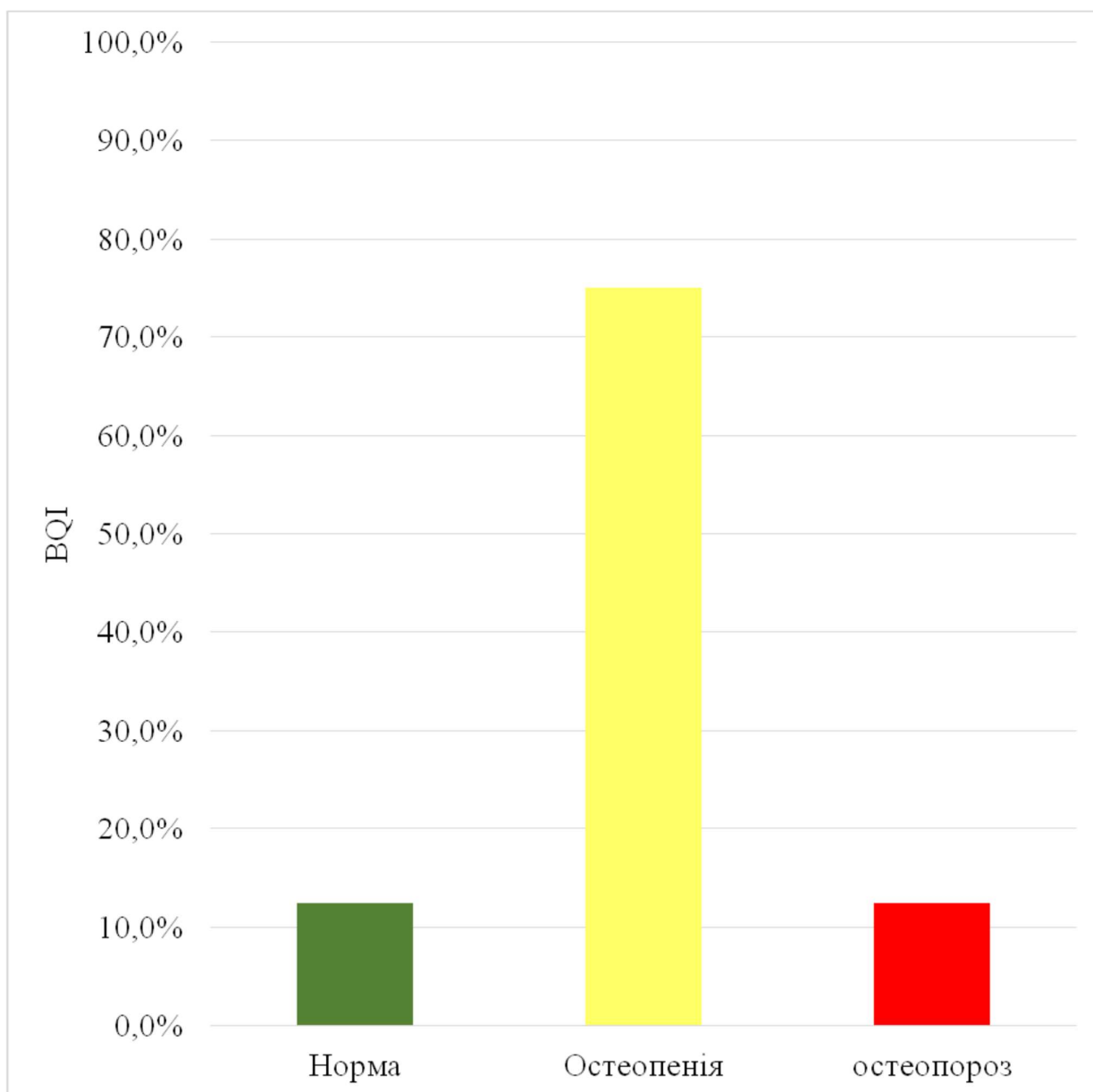


Рис. 3.5 – Відсоткове співвідношення індексу BQI у межах денситометричної норми, при остеопенії та остеопорозі у пацієнтів 2-3 ступеня пародонтиту

З отриманих результатів видно, що по мірі зростання ступеня тяжкості пародонтиту зростає відсоток пацієнтів з остеопенією кісткових тканин. Крім того, у 12,5 % пацієнтів при 2-3 ступені пародонтиту спостерігається остеопороз. У групі «стоматологічна норма» спостерігалася максимальна кількість пацієнтів (83,3 %), індекс BQI яких перебував у межах денситометричної норми, та мінімальна кількість (16,7 %) – з остеопенією.

На рисунках 3.6-3.8 наведено результати залежності показника BQI у межах норми, остеопенії та остеопорозу від ступеня пародонтиту.

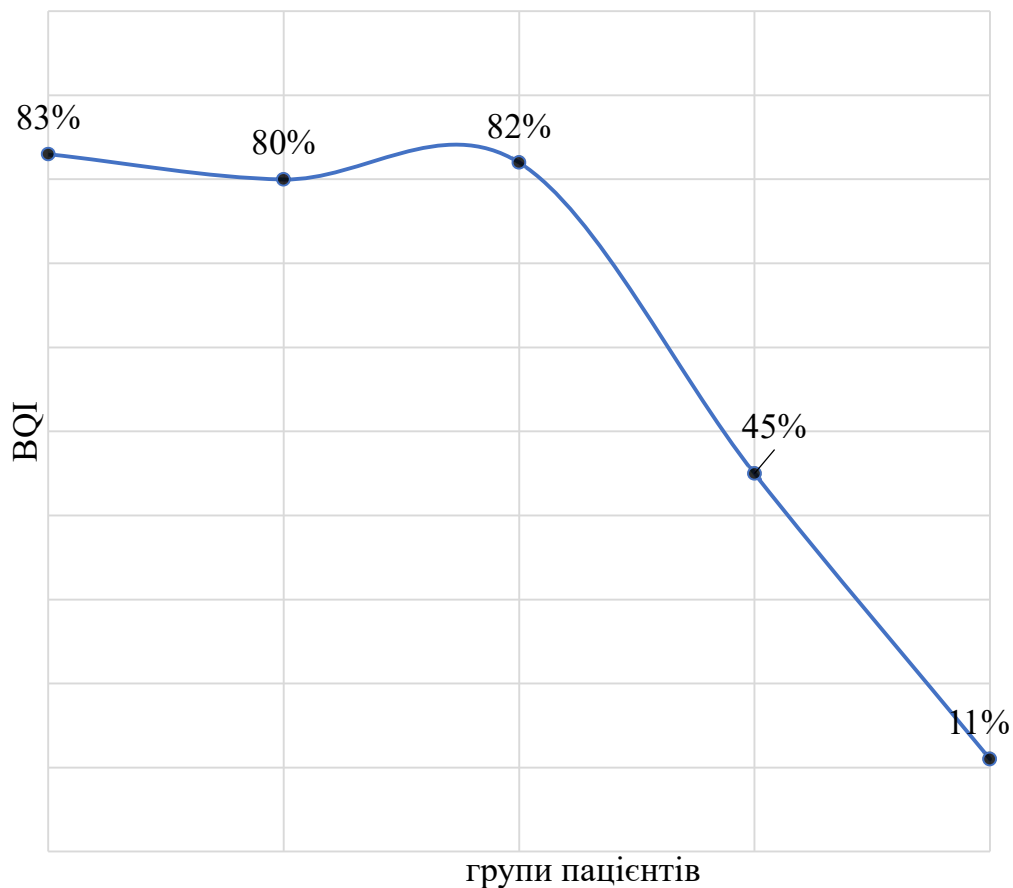


Рис. 3.6 – Відсоток показників індексу BQI, що знаходиться в межах денситометричної норми, від ступеня захворювань тканин пародонту. (група 1 – стоматологічна норма, група 2 – хронічний катаральний гінгівіт, група 3 – початковий ступінь пародонтиту, група 4 – 1-2 ступінь пародонтиту, 5 група – 2-3 ступінь пародонтиту)

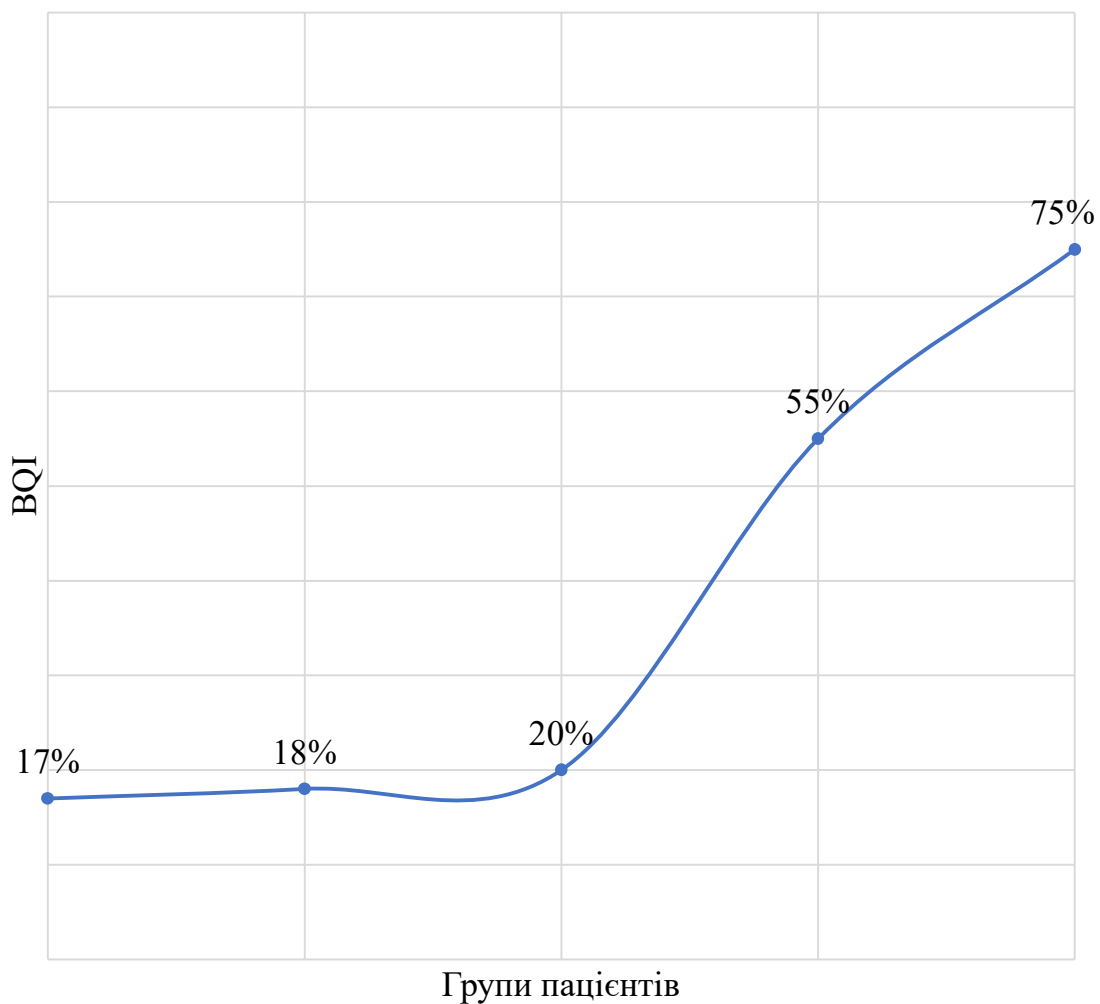


Рис. 3.7 – Відсоток показників індексу BQI, що знаходиться в межах остеопенії, від ступеня захворювань тканин пародонту.
(група 1 – стоматологічна норма, група 2 – хронічний катаральний гінгівіт, група 3 – початковий ступінь пародонтиту, група 4 – 1-2 ступінь пародонтиту, 5 група – 2-3 ступінь пародонтиту)

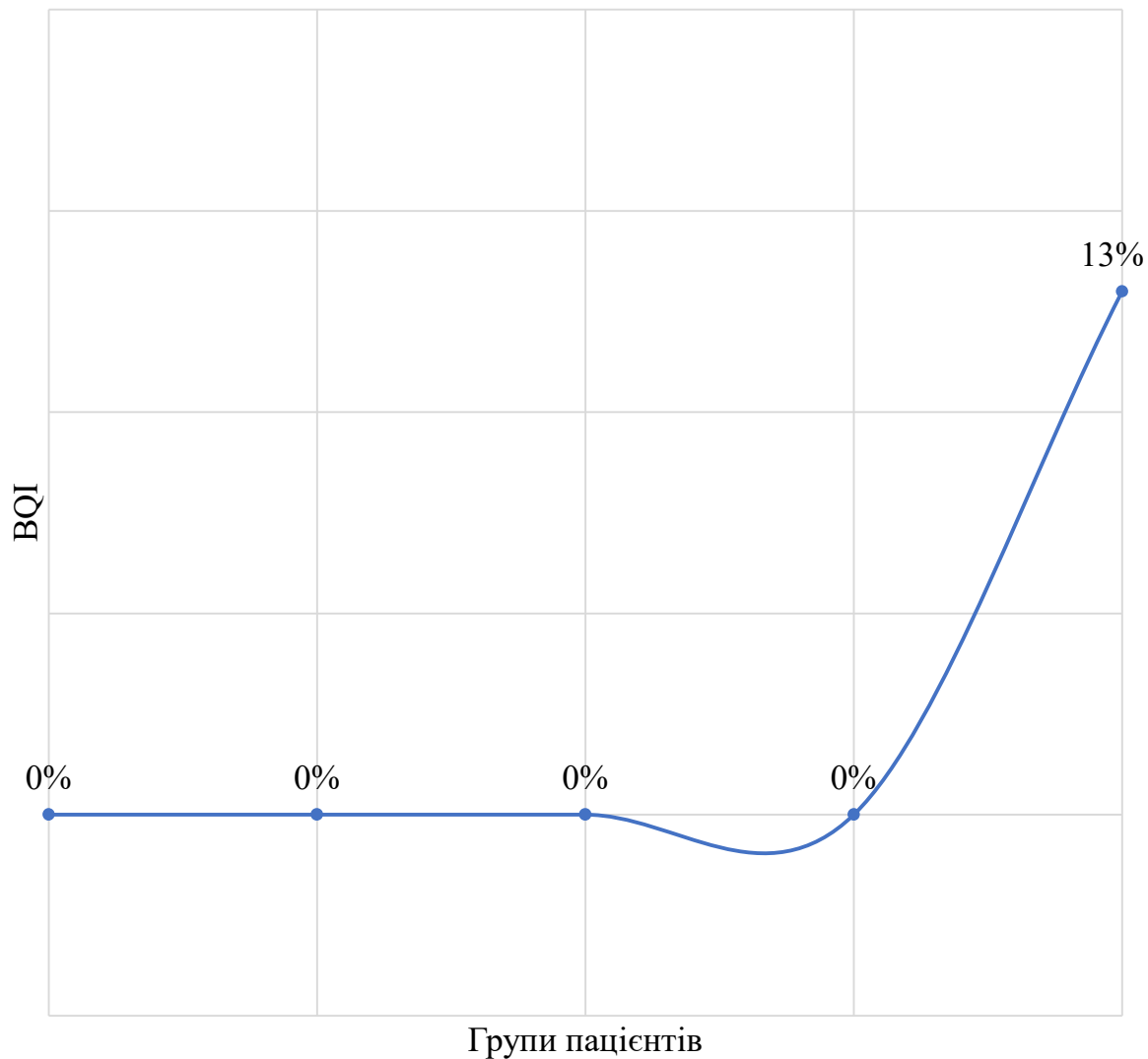


Рис. 3.8 – Відсоток показників індексу BQI, що знаходиться у межах остеопорозу, від ступеня захворювань тканин пародонту.
(група 1 – стоматологічна норма, група 2 – хронічний катаральний гінгівіт, група 3 – початковий ступінь пародонтиту, група 4 – 1-2 ступінь пародонтиту, 5 група – 2-3 ступінь пародонтиту)

3.4 Біоімпедансні показники організму у пацієнтів з різним ступенем захворювання пародонту

У структурі захворювань пародонту найпоширенішими формами патології є гінгівіт і пародонтит, в основі яких лежить запалення – типовий патологічний процес, причиною якого є зміни в організмі, які відбуваються під впливом пародонтопатогенів [31]. В патогенезі захворювань пародонту важливу роль відіграють як місцеві, так і загальні фактори. До перших відносяться мікроорганізми зубної бляшки, травматична оклюзія, надмірне споживання м'якої їжі, зміна якісного та кількісного складу слини, неякісні пломби, ортодонтичні та ортопедичні конструкції, зубощелепні аномалії тощо. До других належать такі чинники, як порушення обміну речовин, імунологічні, гормональні, судинні та метаболічні зрушення, гіпоксія та хронічна інтоксикація, порушення режиму харчування, гіподинамія, соматична патологія, [37].

Стан захисно-компенсаторних механізмів пародонтального комплексу та організму людини загалом визначає ступінь поширеності та інтенсивності запального процесу [20, 274]. Для кращого розуміння даних процесів та оцінки фізичного стану людини в цілому доцільно використовувати методи біоімпедансометрії.

Біоімпедансний аналіз (БІА) заснований на електричній провідності тканин та є одним із найпоширеніших методів діагностики при оцінці нутритивного статусу пацієнта за рахунок швидкості виконання та високої точності результатів. БІА дає можливість вивчати в рамках динамічного спостереження білковий, ліпідний та водний обміни, що відбуваються та змінюються безперервно у організмі у зв'язку з фізіологічними та патологічними процесами [14]. Даний метод застосовується в багатьох медичних сферах, зокрема в стоматології при патології твердих тканин зубів та пародонтозі.

На наш погляд, для уточнення механізму захворювання тканин пародонту і розробки в подальшому відповідних лікувально-профілактичних заходів є доцільним вивчення показників, що характеризують рівень обмінних процесів, вміст в організмі метаболічно активних клітин та стан скелетно-м'язової маси тіла.

Метою даного дослідження було вивчення ряду біоімпедансних показників, що характеризують обмінні процеси в організмі, у дорослих пацієнтів з різним ступенем захворювання пародонту.

Результати проведених досліджень біоімпедансних показників обмінних процесів у обстежених пацієнтів наведено у таблицях 3.9-3.12.

Таблиця 3.9

Біоімпедансні показники обмінних процесів в організмі у пацієнтів без стоматологічної патології, $M \pm m$

Показники	Усереднені по групі значення	Норма (сер. стат. знач.)
Питомий основний обмін (ккал/м ² /добу)	880±30 p>0,05	890
Безжирова маса (кг)	62±3,3 p>0,05	63
Активна клітинна маса (кг)	36±2 p>0,05	35
Скелетно-м'язова маса (кг)	31±2 p>0,05	31

Примітка. p – показник вірогідності відмінності від норми.

Таблиця 3.10

**Біоімпедансні показники обмінних процесів в організмі у пацієнтів,
хворих на хронічний катаральний гінгівіт, $M \pm m$**

Показники	Усереднені по групі значення	Норма (сер. стат. знач.)
Питомий основний обмін (ккал/м ² /добу)	859±31 p>0,05	890
Безжирова маса, кг	60±3,1 p>0,05	63
Активна клітинна маса (кг)	34±2 p>0,05	35
Скелетно-м'язова маса (кг)	28±2 p>0,05	31

Примітка. p – показник вірогідності відмінності від норми.

Із отриманих даних видно, що в групі пацієнтів без стоматологічної патології зазначені показники рівня метаболічних процесів достовірно не відрізнялися від середньостатистичної норми (табл. 3.9). Приблизно така ж картина спостерігалася у пацієнтів з катаральним гінгівітом (p>0,05; табл. 3.10).

Таблиця 3.11

**Біоімпедансні показники обмінних процесів в організмі у пацієнтів із
початковим - I ступенем пародонтиту, M±m**

Показники	Усереднені по групі значення	Норма (сер. стат. знач.)
Питомий основний обмін (ккал/м ² /добу)	810±29 p<0,05	890
Безжирова маса, кг	57±3 p<0,05	63
Активна клітинна маса (кг)	31±2,1 p<0,05	35
Скелетно-м'язова маса (кг)	27±1,9 p<0,05	31

Примітка. p – показник вігодності відмінності від норми.

В групі у пацієнтів з початковим-I ступенем пародонтиту відібрані біоімпедансні показники обмінних процесів були вже достовірно нижчі за середньостатистичну норму, а також за значення у пацієнтів без стоматологічної патології та у хворих на ЖКГ. Так показник питомого основного обміну у пацієнтів 3-ї групи був менше за норму на 9 %, показник безжирової маси – на 9,5 %, показник активної клітинної маси – на 11,5 %, а показник скелетно-м'язової маси – на 13 % (табл. 3.11).

Ще більш суттєві відмінності досліджуваних показників відносно норми та пацієнтів, які не мали стоматологічних захворювань, спостерігалися у пацієнтів 4-ї та 5-ї груп. Значення питомого основного обміну у осіб із I-II

ступенем пародонтиту було менше на 11 % за відповідний показник у нормі, безжирової маси – на 11 %, активної клітинної маси – на 14,3 %, скелетно-м'язової маси – на 19,4 % (табл. 3.9;3.12).

Таблиця 3.12

Біоімпедансні показники обмінних процесів в організмі у пацієнтів із I-II ступенем пародонтиту, $M \pm m$

Показники	Усереднені по групі значення	Норма (сер.стат. знач.)
Питомий основний обмін (ккал/м ² /добу)	790±32 p<0,01	890
Безжирова маса, кг	56±3,1 p<0,05	63
Активна клітинна маса (кг)	30±2,2 p<0,05	35
Скелетно-м'язова маса (кг)	25±1,3 p<0,01	31

Примітка. p – показник вірогідності відмінності від норми.

У пацієнтів, хворих на пародонтит II-III ступеня, були відмічені найгірші значення досліджуваних показників в порівнянні із середньостатистичною нормою та значеннями відповідних параметрів в інших групах пацієнтів. Питомий основний обмін у пацієнтів 5-групи був менше на 13,5 % за значення середньостатистичної норми та на 12,5 % за значення відповідного показника у пацієнтів без стоматологічної патології, безжирова маса – на 15,9 % та на

14,6 % відповідно, активна клітинна маса – на 26 % та на 28 % відповідно, а скелетно-м'язова маса – на 26 % (табл. 3.13).

Таблиця 3.13

Біоімпедансні показники обмінних процесів в організмі у пацієнтів із II-III ступенем пародонтиту, $M \pm m$

Показники	Усереднені по групі значення	Норма (сер. стат. знач.)
Питомий основний обмін (ккал/м ² /добу)	770±35 p<0,005	890
Безжирова маса, кг	53±3,6 p<0,03	63
Активна клітинна маса (кг)	26±2,5 p<0,005	35
Скелетно-м'язова маса (кг)	23±2,1 p<0,005	31

Примітка. p – показник вірогідності відмінності від норми.

Отримані результати вказують на чіткий взаємозв'язок між стоматологічним статусом та метаболічними процесами в організмі. Це дозволяє розробити відповідний комплекс профілактичних заходів для пацієнтів із захворюваннями пародонту, які включають в себе препарати та фізичні фактори впливу, що нормалізують метаболізм клітин в організмі.

Висновки до розділу 3:

– Відмічено, що у віці 35-39 років індекс РМА % у жінок був в 1,3 рази, а індекс кровоточивості в 0,49 разів вищий у порівнянні з чоловіками, але з віком у чоловіків індекс РМА % збільшувався в 1,3-1,51 рази, а індекс кровоточивості у 0,10-0,31 рази. Отримані дані свідчать про більш виражені запальні зміни пародонту серед пацієнтів зазначених вікових категорій.

– Оцінка денситометричних показників кісткової тканини пацієнтів з різним ступенем ураження пародонту свідчить про суттєвий зв'язок між ступенем захворювань тканин пародонту та процесами загального метаболізму в кісткових тканинах організму. Причому максимально процеси кісткового метаболізму в організмі були порушені у пацієнтів з 2-3 ступенем пародонтиту та мінімально – у пацієнтів з ХКГ та в нормі, що необхідно враховувати при розробці комплексної терапії при лікуванні тканин пародонту.

– Поліморфізм rs2275913–197G>A в промоторній ділянці гена IL17A, що кодує прозапальний цитокін інтерлейкін-17, асоціювався з ризиком розвитку пародонтиту в українській популяції в алельній (A vs G) і домінантній (GA+AA vs GG) моделях успадкування.

– Не вдалося виявити зв'язок із ризиком пародонтиту поліморфізму гена toll-подібного рецептора 2 rs5743708 TLR2 G>A (Arg753Gln), що може бути обумовлено низькою частотою А-алелю в українській популяції.

– Поліморфізм rs689466 -1195 A>G в промоторній ділянці гена COX2, що кодує ЦОГ-2, асоціювався з ризиком розвитку пародонтиту в алельній (G vs A алель) і домінантній (AG+GG vs AA генотип) моделях успадкування. Цей поліморфізм може бути одним з маркерів генетичної схильності до пародонтиту в українській популяції.

– Не вдалося встановити зв'язок із ризиком пародонтиту поліморфізмів гена матричної металопротеїнази-9 MMP9 rs2274756–8202 A>G та гена бета-дефензину-1 людини DEFB1 rs1799946 -52G>A.

– Показано, що біоімпедансні показники обмінних процесів в організмі корелюють зі станом тканин пародонту, що дозволяє їх використовувати при розробці комплексу профілактики для хворих із різним ступенем пародонтиту, що складається з препаратів, які стимулюють метаболічні процеси та синтез білка в організмі.

– Результати молекулярно-генетичних досліджень вказують на кореляцію між наявністю поліморфізмів rs689466 у гені COX2 та rs2275913 у гені IL17A та збільшеним ризиком розвитку пародонтиту в українській популяції. Ці генетичні маркери можуть служити не лише індикаторами генетичної схильності до пародонтиту, а й орієнтирами у плануванні індивідуалізованого лікування. Однак, аби забезпечити більш точний підхід до прогнозування ходу лікування, необхідно додатково враховувати епігенетичні зміни, які можуть модулювати активність та експресію ключових генів, таких як RANKL/OPG.

Матеріали розділу опубліковані в працях [1-2, 4-8, 21, 24], наведених у додатку А.

РОЗДІЛ 4
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ НА МОДЕЛІ
ПЕРЕКИСНОГО ПАРОДОНТИТУ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ
ТА ПРОФІЛАКТИКИ ЗАХВОРЮВАНЬ ТКАНИН ПАРОДОНТА

Відповідь на виклики сучасної стоматології вимагає неперервних наукових досліджень та внесення нововведень у методи профілактики та лікування захворювань пародонту. Тому пошук нових підходів до профілактики та лікування захворювань тканин пародонту, відіграє ключову роль у подальшому прогресі в даному напрямку. Тільки в експерименті ми можемо вивчити деякі питання патогенезу захворювання з метою розробки лікувально-профілактичних засобів для їх профілактики і лікування.

В цьому розділі представлено експериментальне обґрунтування профілактики захворювань тканин пародонту за допомогою сорбенту та комплексу препаратів. Такі дослідження допоможуть виробити нові методики профілактики та покращити якість життя пацієнтів.

З даних представлених в таблиці 1 видно, що в 2-й групі щурів, при моделюванні перекисного пародонтиту шляхом додавання у корм переокисленої олії, величина показника ступеню атрофії альвеолярного відростку достовірно збільшилась на 13,7 % ($p < 0,01$; табл. 4.1) в порівнянні з інтактною групою, що свідчить про наявність посиленних резорбційних процесів, викликаних розвитком пародонтиту.

Таблиця 4.1

Ступень атрофії альвеолярного відростку нижньої щелепи щурів при пародонтиті та лікувально-профілактичних заходах %,

№	Показники	Атрофія, %
	Групи тварин	
1	2	3
1	Інтактна	30,6±0,7

Продовження таблиці 4.1

1	2	3
2	Модель перекисного пародонтиту (МПП)	34,8±1,2 p<0,01
3	МПП + комплекс «Мінерол»	30,1±1,5 p>0,8 p ₁ <0,02
4	МПП + комплекс «Мінерол» + ЛПК	28,2±0,8 p<0,05 p ₁ <0,001

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей з інтактною групою, p₁ – показник вірогідності відмінностей з 2-ю групою «Перекисний пародонтит».

Застосування профілактичного комплексу «Мінерол» в 3-й та ЛПК в 4-й групах призвело до достовірного зниження ступеню атрофії альвеолярного відростку у даних експериментальних тварин у порівнянні з 2-ю групою на 13,5 % (p₁<0,02; табл. 1) та 19,0 % (p₁<0,001; табл. 1) відповідно. Показники в 3-й групі були на рівні інтактних тварин. В 4-й групі, якої додатково до «Мінеролу» додавали ЛПК, ступінь атрофії альвеолярного відростку була достовірно зниженою на 7,8 % навіть по відношенню до значень у інтактній групі (p<0,05; табл. 4.1).

В таблиці 4.2 узагальненні результати дослідження активності фосфатаз – маркерів резорбції та кісткоутворення і еластази – маркеру запалення в кістковій тканині пародонта щурів усіх дослідних груп.

Таблиця 4.2

**Маркери резорбції та кісткоутворення у кістковій тканині шелеп щурів
при пародонтиті та лікувально-профілактичних заходах**

№	Показники	Активність кислої фосфатази, мк-кат/кг	Активність еластази, мккат/кг	Активність лужної фосфатази, мк-кат/кг
	Групи тварин			
1	Інтактна	3,15±0,19	11,46±0,47	98,32±4,75
2	Модель перекисного пародонтиту (МПП)	4,69±0,28 p<0,001	16,74±1,22 p<0,001	42,77±2,40 p<0,001
3	МПП + комплекс «Мінерол»	4,16±0,21 p<0,002 p ₁ >0,2	15,41±0,92 p<0,001 p ₁ >0,4	73,87±3,86 p<0,001 p ₁ <0,001
4	МПП + комплекс «Мінерол» + ЛПК	3,35±0,17 p>0,5 p ₁ <0,001	12,24±0,56 p>0,3 p ₁ <0,01	87,50±5,18 p>0,2 p ₁ <0,001

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей з інтактною групою, p₁ – показник вірогідності відмінностей з 2-ю групою «Перекисний пародонтит».

Результати біохімічного аналізу в 2-й групі виявили достовірне збільшення активності еластази – маркера руйнування органічної частини кісткової тканини у альвеолярній кістці в 1,5 рази (p<0,001; табл. 4.2) порівняно з інтактною групою.

Введення профілактичного препарату «Мінерол» в 3-й групі тварин знизило активність еластази на 7,9 % (p₁>0,4; табл. 4.2) в порівнянні з 2-ю групою.

Проте в 4-й групі додаткове застосування лікувально-профілактичного комплексу сприяло достовірному зниженню деструктивних процесів в кістковій тканині пародонту дослідних щурів на 26,9 % (p₁<0,01; табл. 4.2) відносно групи з модельованим перекисним пародонтитом.

В кістковій тканині щелеп щурів у 2-й групі з перекичним пародонтитом достовірно (у 2,3 рази) знижується активність лужної фосфатази, яка є маркером остеобластів, ($p < 0,001$; табл. 4.2). При цьому достовірно (у 1,5 рази) підвищується активність кислої фосфатази, яка є маркером остеокластів, ($p < 0,001$; табл. 2) порівняно з інтактною групою.

Профілактика пародонтиту комплексом «Мінерол» в кістковій тканині щелеп щурів 3-ої групи сприяла достовірному збільшенню активності лужної фосфатази в 1,7 рази ($p_1 < 0,001$; табл. 4.2) та зниженню на 11,3 % активності кислої фосфатази у порівнянні з показниками тварин з модельованим перекичним пародонтитом.

Також встановлено, що застосування лікувально-профілактичного комплексу в кістковій тканині щелеп щурів 4-ої групи призвело до достовірного підвищення активності лужної фосфатази та зниження активності кислої фосфатази в 2 рази ($p_1 < 0,001$; табл. 4.2) та 1,4 рази ($p_1 < 0,001$; табл. 4.2) відповідно 2-ї групи.

Необхідно зазначити, що найбільша ступінь зниження деструктивних процесів в кістковій тканині пародонту щурів з перекичним пародонтитом за результатами визначення активності еластази та кислої фосфатази та нормалізація лужної фосфатази спостерігалася в 4-й групі тварин, які отримували комплекс «Мінерол» + ЛПК.

В таблиці 4.3 представлено результати аналізу деяких показників запалення та мікробного обсіменіння в слизовій оболонці порожнини рота експериментальних тварин.

У слизовій оболонці порожнини рота щурів 2-ї групи розвиток перекичного пародонтиту призвів до достовірного збільшення активності кислої фосфатази та еластази – маркерів запалення в 1,5 ($p < 0,001$; табл. 4.3) та 1,4 рази ($p < 0,001$; табл. 4.3) відповідно у порівнянні з інтактною групою. Рівень активності уреазу у тварин з перекичним пародонтитом достовірно підвищився у 1,8 рази ($p < 0,001$) в порівнянні з інтактною групою, що може

свідчити про ріст мікробного обсіменіння слизової оболонки порожнини рота (табл. 4.3).

За результатами аналізу встановлено, що в 3-й групі щурів, які отримували «Мінерол» з гігієною пастою «Мінерол», спостерігалось зниження активності кислої фосфатази на 23,0 % ($p_1 > 0,01$; табл. 4.3) та достовірне зниження активності еластази і уреазу на 16,0 % ($p_1 < 0,05$; табл. 4.3) та на 26,5 % ($p_1 < 0,01$; табл. 4.3) відповідно рівня показників у 2-ї групі тварин з модельованим перекисним пародонтитом.

Таблиця 4.3

Маркери запалення у слизовій оболонці порожнини рота щурів при пародонтиті та лікувально-профілактичних заходах

№	Показники			
	Групи тварин	Активність кислої фосфатази, мккат/кг	Активність еластази, мккат/кг	Активність уреазу, мккат/кг
1	Інтактна	24,72±1,80	67,43±1,42	0,64±0,02
2	Модель перекисного пародонтиту (МПП)	36,59±2,10 $p < 0,001$	96,76±3,86 $p < 0,001$	1,17±0,09 $p < 0,001$
3	МПП + комплекс «Мінерол»	28,19±2,11 $p > 0,2$ $p_1 > 0,01$	81,24±5,92 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	0,86±0,05 $p < 0,001$ $p_1 < 0,01$
4	МПП + комплекс «Мінерол» + ЛПК	23,50±2,0 $p > 0,6$ $p_1 < 0,001$	72,19±2,15 $0,05 < p < 0,1$ $p_1 < 0,001$	0,50±0,03 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей з інтактною групою, p_1 – показник вірогідності відмінностей з 2-ю групою «Перекисний пародонтит».

Встановлено, що додатковий прийом лікувально-профілактичного комплексу у слизовій оболонці щурів 4-ої групи призводив до достовірної нормалізації всіх біохімічних показників. Так, активність кислої фосфатази

достовірно знижувалась в 1,6 рази ($p_1 < 0,001$), уреазі – в 2,3 рази ($p_1 < 0,001$) та еластази – на 25,4 % ($p_1 < 0,001$; табл. 4.3).

Результати дослідження показників стану антиокисдантно-прооксидантної системи у слизовій оболонці порожнини рота щурів при перекисному пародонтиті та лікувально-профілактичних заходах представлені в таблиці 4.4.

Таблиця 4.4

Показники антиокисдантно-прооксидантної системиу слизовій оболонці порожнини ротащурів при пародонтиті та лікувально-профілактичних заходах

№	Показники			
	Групи тварин	Активність каталази, мкат/кг	Вміст МДА, ммоль/кг	Індекс АПІ
1	Інтактна	9,67±0,31	21,61±1,04	4,47±0,26
2	Модель перекисного пародонтиту (МПП)	7,57±0,20 $p < 0,001$	34,56±1,36 $p < 0,001$	2,19±0,14 $p < 0,001$
3	МПП + комплекс «Мінерол»	8,45±0,41 $P < 0,05$ $0,05 < p_1 < 0,1$	25,61±1,90 $0,05 < p < 0,1$ $p_1 < 0,001$	3,30±0,18 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
4	МПП + комплекс «Мінерол» + ЛПК	10,15±0,28 $p > 0,1$ $p_1 < 0,001$	23,54±1,22 $p > 0,2$ $p_1 < 0,001$	4,31±0,23 $p > 0,6$ $p_1 < 0,001$

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей з інтактною групою, p_1 – показник вірогідності відмінностей з 2-ю групою «Перекисний пародонтит».

За результатами аналізу визначено, що моделювання пародонтиту у 2-ій групі призвело до інтенсифікації процесів перекисного окиснення ліпідів в слизовій оболонці порожнини рота щурів: вміст МДА – кінцевого продукту

перекисного окислення ліпідів, достовірно підвищився у 1,6 рази ($p < 0,001$), а активність каталази при моделюванні перекисного пародонтиту достовірно знизилась на 21,7 % ($p < 0,001$) порівняно з показниками у інтактних тварин. Розрахований нами антиоксидантно-прооксидантний індекс в даній групі достовірно знизився в 2 рази ($p < 0,001$; табл. 4.4).

Встановлено, що при застосуванні профілактичного комплексу «Мінерол» в 3-й групі відмічалася тенденція до збільшення показників активності каталази до рівня значень у інтактних щурів ($p < 0,05$; табл. 4). При цьому вміст МДА достовірно зменшився на 25,9 % ($p_1 < 0,001$), а індекс АПІ достовірно збільшився в 1,5 рази ($p_1 < 0,001$; табл. 4.4) порівняно з показниками у 2-ої групи.

У слизовій оболонці порожнини рота щурів 4-ої групи, яка додатково до комплексу «Мінерол» отримувала ЛПК, зазначено стимуляцію антиоксидантної активності: активність каталази достовірно збільшилась на 34,1 % ($p_1 < 0,001$), вміст МДА достовірно знизився в 1,5 рази ($p_1 < 0,001$). Завдяки цим змінам у слизовій оболонці порожнини рота щурів 4-ої групи достовірно підвищився індекс АПІ у 1,9 рази ($p_1 < 0,001$; табл. 4.4) відносно значень у щурів з модельованою паталогією.

В сироватці крові досліджуваних тварин визначали також показники антиоксидантної функції печінки при пародонтиті та лікувально-профілактичних заходах, дані яких представлені в таблиці 4.5.

Проведений аналіз показав, що у сироватці крові 2-ої групи щурів з модельованим перекисним пародонтитом достовірно знизилась активність аланінамінотрансферази (АЛАТ) на 25,7 % ($p < 0,001$), збільшилась в 2,3 рази активність лужної фосфатази ($p < 0,001$), підвищився вміст білірубину на 28 % ($p < 0,001$), суттєво не змінився вміст холестерину ($p > 0,69$; табл. 4.5). Отримані результати свідчать про наявність процесів порушення цілостності (лужна фосфатаза, білірубін) і функцій гепатоцитів (АЛАТ) у щурів з модельованим перекисним пародонтитом.

Таблиця 4.5

Показники антитоксичної функції печінки у сироватці крові щурів при пародонтиті та лікувально-профілактичних заходах

№	Показники Групи тварин	Активність	Вміст	Вміст	Активність
		АлАТ, мккат/л	холестерину, ммоль/л	білірубину, мкмоль/л	лужної фосфатази, мкат/кг
1	Інтактна	0,444±0,012	1,48±0,10	2,43±0,06	1,38±0,07
2	Модель перекисного пародонтиту (МПП)	0,330±0,011 p<0,001	1,49±0,08 p>0,69	3,11±0,10 p<0,001	3,16±0,10 p<0,001
3	МПП + комплекс «Мінерол»	0,360±0,014 p<0,001 0,05<p ₁ <0,1	1,51±0,09 p>0,8 p ₁ >0,8	2,91±0,09 p<0,001 p ₁ >0,1	2,32±0,12 p<0,001 p ₁ <0,001
4	МПП + комплекс «Мінерол» + ЛПК	0,469±0,010 0,05<p<0,1 p ₁ <0,001	1,34±0,10 p>0,3 p ₁ >0,2	2,58±0,08 0,05<p<0,1 p ₁ <0,001	1,64±0,15 0,05<p<0,1 p ₁ <0,001

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей з інтактною групою, p₁ – показник вірогідності відмінностей з 2-ю групою «Перекишений пародонтит».

Введення препарату «Мінерол» поряд з чищенням зубів «Мінеролом» тваринам 3-ої групи викликало тенденцію наближення показників активності аланінамінотрансферази до її рівня у сироватці крові інтактних тварин. Активності лужної фосфатази у сироватці крові тварин 3-ої групи достовірно знизилась на 26,6 % (p₁<0,001). Вміст холестерину та білірубину в сироватці крові даних тварин значно не змінювались (p₁>0,1-0,8; табл. 4.5).

Додаткове застосування лікувально-профілактичного комплексу в 4-й групі щурів призвело до достовірних змін і нормалізації всіх досліджуваних показників у сироватці крові та наближення їх до рівня експериментальних тварин інтактної групи (табл. 4.5). Так, активність АлАТ підвищилася на 42,1 % ($p_1 < 0,001$), лужної фосфатази достовірно знизилася в 1,9 рази ($p_1 < 0,001$), а вміст білірубину знизився на 17,4 % ($p_1 < 0,001$; табл. 4.5), що свідчить про виражені гепатопротекторні властивості лікувально-профілактичного комплексу.

В таблиці 4.6 представлено результати дослідження показників запалення у сироватці крові щурів при моделюванні пародонтиті та лікувально-профілактичних заходах. Проведений аналіз показав, що у сироватці крові 2-й групі щурів з модельованим перекисним пародонтитом рівень активності ферменту еластази (маркеру запалення) достовірно збільшився у 1,6 рази ($p < 0,001$). В той же час активність кислої фосфатази в сироватці крові тварин з пародонтитом також достовірно збільшилася у 1,6 рази ($p < 0,001$; табл. 4.6). Отриманні данні свідчать про наявність запальних процесів в організмі тварин, які було індуковано тривалим вживанням переокисленої олії.

Таблиця 4.6

Показники запалення у сироватці крові щурів при пародонтиті та лікувально-профілактичних заходах

№	Показники	Активність кислої фосфатази, мккат/л	Активність еластази, мккат/л
	Групи тварин		
1	2	3	4
1	Інтактна	0,88±0,03	119,18±4,39

Продовження таблиці 4.6

1	2	3	4
2	Модель перекисного пародонтиту (МПП)	1,40±0,07 p<0,001	186,89±5,10 p<0,001
3	МПП + комплекс «Мінерол»	1,09±0,05 p<0,002 p ₁ <0,002	163,94±2,96 p<0,001 p ₁ <0,001
4	МПП + комплекс «Мінерол» + ЛПК	0,94±0,06 p>0,3 p ₁ <0,001	112,52±3,64 p>0,25 p ₁ <0,001

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей з інтактною групою, p₁ – показник вірогідності відмінностей з 2-ю групою «Перекисний пародонтит».

Профілактика препаратом «Мінерол» та чищення зубів пастою «Мінерол» в 3-й групі тварин сприяла достовірному зниженню активності кислоти фосфатази на 22,1 % (p₁<0,002) та еластази на 12,3 % (p₁<0,001) в сироватці щурів (табл. 4.6).

В той же час, додаткове введення лікувально-профілактичного комплексу тваринам 4-ої групи призвело до достовірного покращення досліджуваних біохімічних показників у сироватці крові (зниження у 1,5 разів кислоти фосфатази та 1,7 разів еластази (p₁<0,001)) та загальній нормалізації і наближенню цих маркерів до рівня у інтактній групі (табл. 4.6).

Висновки до розділу 4:

– Моделювання перекисного пародонтиту у щурів шляхом додавання у корм переокисленої олії сприяло підвищенню ступеня атрофії альвеолярного відростку нижньої щелепи тварин, зниженню інтенсивності процесів кісткоутворення та інтенсифікації процесів резорбції, підвищенню активності маркеру руйнування органічної частини кісткової тканини у альвеолярній кістці, індукувало розвиток системного запалення.

– У слизовій оболонці порожнини рота щурів з перекисним пародонтитом зареєстровано наявність запалення та високий рівень контамінації умовно-патогенними бактеріями.

– За показниками антитоксичної функції печінки у сироватці крові щурів з модельованим перекисним пародонтитом виявлено наявні процеси порушення цілостності і функцій гепатоцитів.

– Профілактичне застосування «Мінеролу» поряд з чищенням зубів пастою «Мінерол» попереджувало порушення у кістковій тканині альвеолярного відростку, слизовій оболонці порожнини рота та сироватці крові щурів з пародонтитом.

– Додаткове введення щурам з пародонтитом ЛПК сприяло більш вираженій пародонтопротекторної ефективності: ступень атрофії альвеолярного відростку був нижчим ніж у інтактних тварин, показники ремоделювання кістковій тканині щелеп відповідали нормальним значенням. У слизовій оболонці порожнини рота щурів під впливом «Мінеролу» та ЛПК маркери запалення, мікробного обсіменіння, перекисного окиснення ліпідів та активності антиоксидантної системи не відрізнялись від відповідного рівня у здорових щурів. Крім того, ЛПК проявив виражену гепатопротекторну дію у тварин на тлі тривалого вживання переокисленої олії.

– Порівняльне дослідження ефективності профілактичного впливу двох схем в 3-й (Перекисний пародонтит + комплекс «Мінерол») та 4-й (Перекисний пародонтит + комплекс «Мінерол» + ЛПК) групах за показниками запалення та антитоксичної функції печінки в сироватці крові, слизовій оболонці порожнини рота та маркерами ремоделювання кістковій тканині щелеп у досліджуваних щурів виявило більш виражену ефективність схеми в 4-й групі.

Матеріали розділу опубліковані в працях [9-11, 22, 23], наведених у додатку А.

РОЗДІЛ 5

КЛІНІЧНА ТА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ РОЗРОБЛЕНИХ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ РІЗНИМ СТУПЕНЕМ ТЯЖКОСТІ ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТУ

5.1 Клінічна оцінка ефективності застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу у хворих з захворюваннями пародонту різного ступеню тяжкості

Актуальність проблеми захворювань пародонту полягає в тому, що згідно епідеміологічних досліджень у людей до 40 років пародонтит відмічається у 40 % а з віком він сягає 100 %. В той же час пародонтит є одним з основних факторів, що впливає на стоматологічне здоров'я.

Захворювання тканин пародонту справляють негативний вплив на стоматологічне здоров'я пацієнтів, а саме підвищену інтенсивність карієсу зубів, значно гірший стан пародонту і гігієни порожнини рота у порівнянні з середньостатистичними показниками пацієнтів аналогічного віку по Україні.

Відповідно, розробка та впровадження ефективного лікувально-профілактичного комплексу для пацієнтів з пародонтальними захворюваннями стає важливим напрямком дослідження.

Патогенез захворювань пародонту в поточний час не зовсім вивчений, що ускладнює призначення етіо-патогенетичної терапії.

У зв'язку з цим, метою даного етапу роботи була оцінка ефективності застосування розробленого нами і апробованого в клініці лікувально-профілактичного комплексу для пацієнтів 35-60 років із різним ступенем ураження тканин пародонту.

Нами проведено дослідження ефективності запропонованого лікувально-профілактичного комплексу. Із оглянутих пацієнтів було відібрано 120 хворих з пародонтитом різного ступеню тяжкості. Пацієнтів було поділено на наступні групи:

- 1-а група – хронічний катаральний гінгівіт (29 осіб, 19 – основна група, 10 – група порівняння);
- 2-а група – поч.-І ст. пародонтиту (31 особа, 20 – основна група, 11 – група порівняння);
- 3-я група – І-ІІ ст. пародонтиту (32 особи, 19 – основна група, 13 – група порівняння);
- 4-а група – ІІ-ІІІ ст. пародонтиту (28 осіб, 17 – основна група, 11 – група порівняння).

У таблиці 5.1 наведено результати аналізу індексу КПВз у пацієнтів із хронічним катаральним гінгівітом протягом дворічного періоду спостережень. Індекс КПВз дає змогу оцінити інтенсивність каріозного процесу шляхом підсумовування кількості каріозних, пломбованих і видалених зубів.

Таблиця 5.1

Динаміка зміни індексу КПВз у пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом в процесі застосування лікувально-профілактичного комплексу, $M \pm m$

Показник Терміни	Основна група		Група порівняння	
	КПВз	Приріст	КПВз	Приріст
1	2	3	4	5
Вихідний	10,40±0,88 p>0,1	-	10,22±1,01	-

Продовження таблиці 5.1

1	2	3	4	5
Через 6 місяців	10,79±0,97 p>0,1	0,39	10,94±1,13	0,74
Через 1 рік	11,13±1,02 p>0,1	0,33	11,52±1,09	0,58
Через 2 роки	11,44±1,05 p>0,1	0,31	11,74±1,17	0,22
Приріст за 2 роки	-	1,03	-	1,54

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей від групи порівняння.

На початку дослідження у пацієнтів основної групи індекс КПВз дорівнював 10,40±0,88, тоді як у групі порівняння – 10,22±1,01. Різниця між групами була статистично незначущою (p>0,1), що вказувало на приблизно однаковий рівень початкового стоматологічного статусу обстежених осіб.

Упродовж першого півріччя в основній групі індекс КПВз зростав на 0,39, тоді як у групі порівняння – на 0,74, що свідчить про більш виражене зростання каріозного процесу без використання розробленого лікувально-профілактичного комплексу. Подібна різниця зберігалася і через рік: у основній групі приріст становив 0,33, тоді як у групі порівняння – 0,58.

Після двох років від початку дослідження загальний приріст каріозних уражень в основній групі (1,03) був суттєво меншим, ніж у групі порівняння (1,54).

$$\text{КПЕ} = 100 - \frac{1,03 \times 100}{1,54} = 32,70 \%$$

Розрахований показник карієспрофілактичної ефективності досягнув 32,70 %, що означає зниження приросту карієсу більш як на третину порівняно з пацієнтами, яким не проводили аналогічний комплекс заходів. Можливим поясненням такої різниці є запальні зміни ясен при катаральному гінгівіті, який легко піддається контролю за умови застосування лікувально-профілактичного комплексу.

У таблиці 5.2 продемонстровано динаміку змін індексу РМА (цифровий показник запальної реакції в яснах) та рівня кровоточивості ясен у пацієнтів із хронічним катаральним гінгівітом під час застосування лікувально-профілактичного комплексу.

Таблиця 5.2

**Стан тканин пародонту у пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом
в процесі профілактики, $M \pm m$**

Показник		РМА %	Кровоточивість
1	2	3	4
Основна група	Вихідний	20,17±2,07 p>0,1	0,56±0,04 p>0,1
	Через 6 місяців	8,18±0,76 p<0,001	0,48±0,05 p<0,001
	Через 1 рік	8,40±0,94 p<0,001	0,64±0,7 p<0,001
	Через 2 роки	8,69±0,86 p<0,001	0,55±0,07 p<0,001

Продовження таблиці 5.2

1	2	3	4
Група порівняння	Вихідний	20,22±1,95	0,57±0,06
	Через 6 місяців	13,91±1,26	1,05±0,09
	Через 1 рік	18,63±1,75	1,40±0,12
	Через 2 роки	19,92±2,21	1,59±0,15

Примітка: р – показник вірогідності відмінностей від групи порівняння.

На початку дослідження індекс РМА в обох групах був майже однаковим (20,17±2,07 в основній групі та 20,22±1,95 у групі порівняння). Через 6 місяців в основній групі РМА знизився до 8,18±0,76 ($p < 0,001$), у той час як у групі порівняння, котрі проводили, санацію порожнини рота, професійну гігієну та призначали лікувально-профілактичні зубні пасти – лише до 13,91±1,26. Різниця при визначенні індексу РМА стала ще помітнішою через рік і залишалася статистично значущою до кінця другого року спостереження (8,69±0,86 проти 19,92±2,21).

Індекс кровоточивості ясенних сосочків мав аналогічну динаміку: у вихідному стані показники обох груп були зіставними, проте вже до кінця першого півріччя в основній групі кровоточивість ясенних сосочків знизилася (0,48±0,05), тоді як у групі порівняння, навпаки, зросла (1,05±0,09). До другого року різниця залишалася істотною на користь пацієнтів, які отримували лікувально-профілактичний комплекс.

У таблиці 5.3 відображено рівень гігієни порожнини рота, визначений за індексами Silness-Loe та Stallard. Ці показники дозволяють вивчити, наскільки ефективно пацієнти здійснюють щоденний догляд за зубами і яснами.

На початку дослідження обидві групи мали подібні результати: $1,05 \pm 0,15$ за Silness-Loe в основній групі проти $1,03 \pm 0,12$ у групі порівняння, та $1,03 \pm 0,07$ проти $1,01 \pm 0,09$ за індексом Stallard відповідно ($p > 0,1$). За півроку застосування лікувально-профілактичного комплексу показники в основній групі знизилися більш ніж удвічі (до $0,49 \pm 0,06$ за Silness-Loe та $0,61 \pm 0,04$ за Stallard), тоді як у групі порівняння спостерігали помірне зростання або незначні коливання.

Наприкінці другого року рівень гігієни в основній групі залишався набагато кращим по відношенню до групи порівняння, що свідчить про довготривалу ефективність комплексу заходів.

Таблиця 5.3

Стан гігієни порожнини рота у пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом в процесі профілактики, $M \pm m$

Група		Показник	
		Silness-loe	Stallard
1	2	3	4
Основна група	Вихідний	$1,05 \pm 0,15$ $p > 0,1$	$1,03 \pm 0,07$ $p > 0,1$
	Через 6 місяців	$0,49 \pm 0,06$ $p < 0,001$	$0,61 \pm 0,04$ $p < 0,001$
	Через 1 рік	$0,52 \pm 0,05$ $p < 0,001$	$0,68 \pm 0,04$ $p < 0,1$
	Через 2 роки	$0,49 \pm 0,05$ $p < 0,001$	$0,73 \pm 0,06$ $p < 0,05$

Продовження таблиці 5.3

1	2	3	4
Група порівняння	Вихідний	1,03±0,12	1,01±0,09
	Через 6 місяців	1,07±0,10	1,38±0,13
	Через 1 рік	1,17±0,12	1,53±0,15
	Через 2 роки	1,21±0,18	1,78±0,18

Примітка: р – показник вірогідності відмінностей від групи порівняння.

Нами проведено вивчення ефективності застосування лікувально-профілактичного комплексу у 31 пацієнтів із початковим та І ступенем тяжкості пародонтиту.

У таблиці 5.4 відображено результат змін інтенсивності карієсу (індексу КПВз) у пацієнтів із початковим та І ступенем тяжкості пародонтиту. На початку дослідження обидві групи мали майже ідентичний рівень індексу КПВз (10,80±0,96 в основній групі та 10,74±1,06 у групі порівняння).

Таблиця 5.4

Динаміка зміни індексу КПВз у пацієнтів з пародонтитом поч.-І ступеню тяжкості в процесі застосування лікувально-профілактичного комплексу, $M \pm m$

Показник Терміни	Основна група		Група порівняння	
	КПВз	Приріст	КПВз	Приріст
Вихідний	10,80±0,96 p>0,1	-	10,74±1,06	-
Через 6 місяців	11,21±1,10 p>0,1	0,41	11,32±1,11	0,58
Через 1 рік	11,55±1,13 p>0,1	0,34	11,76±1,16	0,44
Через 2 роки	11,88±1,17 p>0,1	0,32	12,27±1,23	0,51
Приріст за 2 роки	-	1,08	-	1,53

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей від групи порівняння.

Упродовж перших шести місяців спостереження зростання індексу КПВз у пацієнтів, яким проводили додаткові лікувально-профілактичні заходи, становило 0,41, тоді як у контрольній групі – 0,58. Така різниця у темпах приросту карієсу підтвердилася й через рік, коли приріст в основній групі склав 0,34, а у контрольній – 0,44. Через два роки загальний приріст індексу КПВз у групі пацієнтів із застосуванням комплексу виявився суттєво нижчим (1,08), ніж у контрольній групі (1,53).

$$\text{КПЕ} = 100 - \frac{1,08 \times 100}{1,53} = 29,42 \%$$

Відповідно, показник карієспрофілактичної ефективності досягнув 29,42 %, що можна вважати доволі позитивним результатом для даної категорії осіб.

У таблиці 5.5 наведено результати динаміку індексу РМА та рівень кровоточивості у пацієнтів в процесі профілактики. За вихідними даними обидві групи мали схожий ступінь вираженості запального процесу: 21,24±2,11 проти 21,30±2,08 за РМА.

Таблиця 5.5

**Стан тканин пародонту у пацієнтів з пародонтитом поч.-І ступеню
тяжкості в процесі профілактики, М±m**

Показник		РМА %	Кровоточивість
1	2	3	4
Основна група	Вихідний	21,24±2,11 p>0,1	0,58±0,06 p>0,1
	Через 6 місяців	8,57±0,82 p<0,001	0,50±0,04 p<0,001
	Через 1 рік	8,81±0,97 p<0,001	0,65±0,8 p<0,001
	Через 2 роки	9,12±0,84 p<0,001	0,57±0,05 p<0,001

Продовження таблиці 5.5

1	2	3	4
Група порівняння	Вихідний	21,30±2,08	0,56±0,07
	Через 6 місяців	14,53±1,32	1,04±0,10
	Через 1 рік	19,60±1,95	1,39±0,14
	Через 2 роки	20,98±2,32	1,61±0,16

Примітка: р – показник вірогідності відмінностей від групи порівняння.

Через шість місяців застосування лікувально-профілактичного комплексу у пацієнтів дослідної групи відзначено суттєве зниження РМА до $8,57 \pm 0,82$ ($p < 0,001$), що більш ніж у півтора раза краще, ніж у контрольній групі, де показник становив $14,53 \pm 1,32$. Подібна різниця збереглася й після року спостережень, а наприкінці другого року в дослідній групі індекс РМА коливався у межах $9,12 \pm 0,84$, тоді як у контрольній – сягав $20,98 \pm 2,32$. Майже дворазова перевага щодо зниження запального процесу у яснах свідчить про стійкий вплив профілактичних заходів.

Схожа тенденція спостерігалася й щодо кровоточивості ясен. У початковому стані показники в обох групах були приблизно однаковими ($0,58 \pm 0,06$ та $0,56 \pm 0,07$). Однак вже через півроку в дослідній групі вони знизилися до $0,50 \pm 0,04$, тоді як у контрольній, навпаки, підвищилися до $1,04 \pm 0,10$. Через рік і два роки ці розбіжності ставали ще виразнішими, що підтверджує можливість ефективного запобігання прогресуванню пародонтиту.

Таблиця 5.6 репрезентує динаміку змін стану гігієни порожнини рота у пацієнтів із початковим та І ступенем тяжкості пародонтиту в процесі профілактичних заходів.

Уже за шість місяців проведення комплексу профілактичних заходів у дослідній групі помітно знизилися обидва показники: Silness-Loe до $0,50 \pm 0,05$, а Stallard до $0,63 \pm 0,06$ ($p < 0,001$). Водночас у контрольній групі за той же час обидва індекси, навпаки, продемонстрували зростання ($1,08 \pm 0,12$ та $1,43 \pm 0,12$).

Таблиця 5.6

Стан гігієни порожнини рота у з пародонтитом поч.-І ступеню тяжкості в процесі профілактики, $M \pm m$

Група		Показник	
		Silness-loe	Stallard
1	2	3	4
Основна група	Вихідний	$1,02 \pm 0,11$ $p > 0,1$	$1,03 \pm 0,09$ $p > 0,1$
	Через 6 місяців	$0,50 \pm 0,05$ $p < 0,001$	$0,63 \pm 0,06$ $p < 0,001$
	Через 1 рік	$0,52 \pm 0,05$ $p < 0,001$	$0,70 \pm 0,07$ $p < 0,1$
	Через 2 роки	$0,49 \pm 0,04$ $p < 0,001$	$0,75 \pm 0,08$ $p < 0,05$

Продовження таблиці 5.6

1	2	3	4
Група порівняння	Вихідний	1,04±0,10	1,05±0,10
	Через 6 місяців	1,08±0,12	1,43±0,12
	Через 1 рік	1,19±0,15	1,59±0,14
	Через 2 роки	1,23±0,21	1,86±0,16

Примітка: р – показник вірогідності відмінностей від групи порівняння.

Подальший моніторинг через рік і два роки підтвердив позитивну динаміку в пацієнтів, які регулярно отримували лікувально-профілактичний комплекс. Наприкінці другого року Silness-Loe в дослідній групі повернувся до 0,49±0,04, а Stallard – до 0,75±0,08, тоді як у контрольній групі ці показники продовжували залишатися на рівні 1,23±0,21 та 1,86±0,16 відповідно.

Нами проведено вивчення ефективності застосування лікувально-профілактичного комплексу у 32 пацієнтів із I-II ступенем тяжкості пародонтиту.

У таблиці 5.7 показано динаміку змін індексу КПВз у пацієнтів із пародонтитом I-II ступеня тяжкості в процесі застосування лікувально-профілактичного комплексу.

На етапі вихідного обстеження показники індексу КПВз були майже однаковими в обох групах: 14,45±1,32 в основній групі та 14,57±1,27 у групі порівняння, що підтверджується відсутністю статистично значущих відмінностей ($p > 0,1$).

Таблиця 5.7

Динаміка зміни індексу КПВз у пацієнтів з пародонтитом I-II ступеню тяжкості в процесі застосування лікувально-профілактичного комплексу, $M \pm m$

Показник Терміни	Основна група		Група порівняння	
	КПВз	Приріст	КПВз	Приріст
Вихідний	14,45±1,32 p>0,1	-	14,57±1,27	-
Через 6 місяців	14,98±1,41 p>0,1	0,53	15,33±1,52	0,76
Через 1 рік	15,43±1,48 p>0,1	0,45	15,88±1,60	0,55
Через 2 роки	15,86±1,55 p>0,1	0,43	16,54±1,64	0,66
Приріст за 2 роки	-	1,41	-	1,97

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей від групи порівняння.

Упродовж перших шести місяців у групі, де застосовували розроблений лікувально-профілактичний комплекс, приріст індексу КПВз становив 0,53, у той час як у групі порівняння він сягав 0,76. Подібна відмінність зберігалася і через рік (0,45 проти 0,55), а також через два роки (0,43 проти 0,66). Як наслідок, сумарний приріст інтенсивності карієсу за весь період у пацієнтів основної групи (1,41) був помітно нижчим, ніж у групі порівняння (1,97).

$$\text{КПЕ} = 100 - \frac{1,41 \times 100}{1,97} = 28,48 \%$$

Отриманий показник карієспрофілактичної ефективності (КПЕ) у межах 28,48 % свідчив про суттєве зниження темпів каріозного ураження завдяки регулярному використанню лікувально-профілактичного комплексу, особливо з огляду на те, що пацієнти мали вже сформовані ознаки I–II ступеня деструктивних змін у пародонті.

Таблиця 5.8 репрезентує стан тканин пародонту у пацієнтів із пародонтитом I–II ступеня тяжкості на різних етапах профілактики, зокрема за показниками індексу РМА та рівнем кровоточивості. Ці параметри є ключовими для виявлення запальних реакцій у яснах і оцінки ефективності вжитих заходів щодо їх зменшення.

Таблиця 5.8

**Стан тканин пародонту у пацієнтів з пародонтитом I–II ступеню
тяжкості в процесі профілактики, M±m**

Показник		РМА %	Кровоточивість
1	2	3	4
Основна група	Вихідний	25,55±2,43 p>0,1	0,62±0,06 p>0,1
	Через 6 місяців	10,66±1,09 p<0,001	0,53±0,05 p<0,001
	Через 1 рік	10,94±1,13 p<0,001	0,70±0,9 p<0,001
	Через 2 роки	11,31±1,21 p<0,001	0,61±0,06 p<0,001

Продовження таблиці 5.8

1	2	3	4
Група порівняння	Вихідний	25,74±2,65	0,63±0,07
	Через 6 місяців	17,92±1,73	1,15±0,11
	Через 1 рік	23,77±2,15	1,53±0,13
	Через 2 роки	25,37±2,56	1,74±0,17

Примітка: р – показник вірогідності відмінностей від групи порівняння.

Уже через 6 місяців у групі з використанням лікувально-профілактичного комплексу індекс РМА знизився до $10,66 \pm 1,09$ ($p < 0,001$), тоді як у групі порівняння – лише до $17,92 \pm 1,73$. Подібна істотна різниця зберігалася і після року спостережень, а на кінець дворічного періоду в основній групі РМА залишався на рівні $11,31 \pm 1,21$, у той час як у групі порівняння знову досяг майже початкових значень ($25,37 \pm 2,56$).

Паралельно спостерігалась аналогічна динаміка кровоточивості: у вихідному стані показник в обох групах мало відрізнявся ($0,62 \pm 0,06$ проти $0,63 \pm 0,07$), проте вже через півроку у пацієнтів основної групи він суттєво зменшився ($0,53 \pm 0,05$), а в групі порівняння зріс ($1,15 \pm 0,11$). Протягом усього терміну дослідження така полярність змін зберігалася, що підтверджує результативність призначеного комплексу профілактики для стабілізації та покращення стану тканин пародонту.

Таблиця 5.9 відображає динаміку змін стану гігієни порожнини рота у пацієнтів із пародонтитом I–II ступеня тяжкості в процесі профілактичних заходів, оцінену за допомогою індексів Silness-Loe та Stallard. У межах

стоматологічних досліджень ці індекси широко використовуються для визначення ступеня гігієни зубів і ясен, а також наявності м'якого нальоту, який є головним чинником у розвитку запальних та каріозних процесів.

За шість місяців використання лікувально-профілактичного комплексу значення індексу Silness-Loe в основній групі знизилися до $0,56 \pm 0,07$ ($p < 0,001$), а індексу Stallard – до $0,66 \pm 0,05$ ($p < 0,001$). Водночас у групі порівняння обидва показники, навпаки, зросли ($1,22 \pm 0,14$ і $1,52 \pm 0,15$ відповідно). Така різниця в динаміці зберігалася і протягом усього наступного періоду спостережень: через два роки в основній групі індекси Silness-Loe та Stallard утримувалися на досить низькому рівні ($0,55 \pm 0,06$ та $0,78 \pm 0,06$), у той час як у групі порівняння показували подальше зростання ($1,37 \pm 0,16$ та $1,96 \pm 0,21$).

Таблиця 5.9

Стан гігієни порожнини рота у з пародонтитом I-II ступеню тяжкості в процесі профілактики, $M \pm m$

Показник		Silness-loe	Stallard
1	2	3	4
Основна група	Вихідний	$1,14 \pm 0,12$ $p > 0,1$	$1,08 \pm 0,09$ $p > 0,1$
	Через 6 місяців	$0,56 \pm 0,07$ $p < 0,001$	$0,66 \pm 0,05$ $p < 0,001$
	Через 1 рік	$0,58 \pm 0,06$ $p < 0,001$	$0,73 \pm 0,08$ $p < 0,1$
	Через 2 роки	$0,55 \pm 0,06$ $p < 0,001$	$0,78 \pm 0,06$ $p < 0,05$

Продовження таблиці 5.9

1	2	3	4
Група порівняння	Вихідний	1,17±0,11	1,12±0,12
	Через 6 місяців	1,22±0,14	1,52±0,15
	Через 1 рік	1,33±0,14	1,68±0,17
	Через 2 роки	1,37±0,16	1,96±0,21

Примітка: р – показник вірогідності відмінностей від групи порівняння.

Також було проведено вивчення ефективності застосування лікувально-профілактичного комплексу у 28 пацієнтів із II-III ступенем тяжкості пародонтиту.

Таблиця 5.10 репрезентує динаміку зміни індексу КПВз у пацієнтів з пародонтитом II-III ступеня тяжкості в процесі застосування лікувально-профілактичного комплексу.

Протягом перших шести місяців приріст у групі з лікувально-профілактичними заходами склав 0,68, тоді як у групі порівняння – 0,91. Подібне співвідношення зберігалось і через рік (0,59 проти 0,68) та два роки (0,51 проти 0,79).

$$\text{КПЕ} = 100 - \frac{1,78 \times 100}{2,38} = 25,46 \%$$

Таким чином, загальний приріст КПВз за весь період спостереження у пацієнтів основної групи (1,78) виявився нижчим, ніж у групі порівняння (2,38). Це відобразилося у показникові карієспрофілактичної ефективності, який становив 25,46 %. Хоча це дещо менше, ніж у груп із легшими формами

пародонтиту, результат все одно вказує на можливість суттєвого впливу лікувально-профілактичного комплексу навіть за умови наявності прогресуючої та більш вираженої деструкції тканин пародонта.

Таблиця 5.10

Динаміка зміни індексу КПВз у пацієнтів з пародонтитом II-III ступеню тяжкості в процесі застосування лікувально-профілактичного комплексу, $M \pm m$

Показник	Основна група		Група порівняння	
	КПВз	Приріст	КПВз	Приріст
Терміни				
Вихідний	18,18±1,76 p>0,1	-	18,05±1,82	-
Через 6 місяців	18,86±1,82 p>0,1	0,68	18,96±1,91	0,91
Через 1 рік	19,45±1,71 p>0,1	0,59	19,64±1,89	0,68
Через 2 роки	19,96±1,88 p>0,1	0,51	20,43±1,98	0,79
Приріст за 2 роки	-	1,78	-	2,38

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей від групи порівняння.

У таблиця 5.11 відображено результати дослідження стану тканин пародонту у пацієнтів з пародонтитом II–III ступеня тяжкості в процесі профілактики, відображений за індексом РМА та показником кровоточивості.

Упродовж перших шести місяців у групі пацієнтів які отримували лікувально-профілактичний комплекс вдалося суттєво знизити показник РМА до $13,66 \pm 1,44$, у той час як у групі порівняння він зменшився лише до $23,75 \pm 2,09$. Подальше річне та дворічне спостереження підтвердило, що в основній групі показник РМА, хоч і трохи коливався ($14,02 \pm 1,38$ – $14,51 \pm 1,47$), усе ж залишався більш ніж удвічі нижчим від вихідних значень. У групі порівняння натомість відбувалося повернення до початкових або навіть вищих значень (до $33,23 \pm 3,19$).

Таблиця 5.11

Стан тканин пародонту у пацієнтів з пародонтитом II–III ступеню тяжкості в процесі профілактики, $M \pm m$

Показник		РМА %	Кровоточивість
1	2	3	4
Основна група	Вихідний	$33,14 \pm 3,08$ $p > 0,1$	$0,66 \pm 0,07$ $p > 0,1$
	Через 6 місяців	$13,66 \pm 1,44$ $p < 0,001$	$0,57 \pm 0,06$ $p < 0,001$
	Через 1 рік	$14,02 \pm 1,38$ $p < 0,001$	$0,74 \pm 0,8$ $p < 0,001$
	Через 2 роки	$14,51 \pm 1,47$ $p < 0,001$	$0,65 \pm 0,05$ $p < 0,001$

Продовження таблиці 5.11

1	2	3	4
Група порівняння	Вихідний	33,70±3,55	0,67±0,06
	Через 6 місяців	23,75±2,09	1,21±0,13
	Через 1 рік	31,20±2,96	1,61±0,18
	Через 2 роки	33,23±3,19	1,83±0,18

Примітка: р – показник вірогідності відмінностей від групи порівняння.

Кровоточивість також виявилася більш контрольованою в основній групі. Якщо у вихідному стані вона була приблизно однаковою (0,66±0,07 проти 0,67±0,06), то вже за півроку у групі з профілактичним втручанням показник знизився до 0,57±0,06, а в групі порівняння суттєво зріс (1,21±0,13). За підсумками дворічного терміну кровоточивість у контрольних пацієнтів сягала 1,83±0,18, натомість в основній групі залишалася майже на рівні вихідних значень (0,65±0,05).

Таблиця 5.12 репрезентує зміни стану гігієни порожнини рота у пацієнтів із пародонтитом II–III ступеня тяжкості в процесі профілактичних заходів, що визначався за індексами Silness-Loe та Stallard. Дані цих індексів є безпосереднім маркером якості щоденної гігієни, а також успішності професійних профілактичних заходів.

Вихідний рівень Silness-Loe і Stallard у двох групах був майже однаковим (1,20±0,13 і 1,19±0,10 проти 1,25±0,13 і 1,21±0,13). Через півроку в основній групі обидва показники суттєво зменшилися (Silness-Loe – до

0,54±0,06, Stallard – до 0,68±0,07, $p<0,001$), що вказує на покращення гігієнічного статусу та зменшення кількості патогенного нальоту. У групі порівняння відмічалися протилежні тенденції: індекси зростали (1,30±0,12 та 1,63±0,16), демонструючи погіршення рівня гігієни порожнини рота.

Подальше дослідження, аж до кінця другого року, у пацієнтів, які отримували лікувально-профілактичний комплекс, показники залишалися на доволі низькому рівні (0,53–0,57 за Silness-Loe та 0,77–0,83 за Stallard), тоді як у групі порівняння вони неухильно збільшувалися (до 1,46±0,14 і 2,10±0,20).

Таблиця 5.12

Стан гігієни порожнини рота у з пародонтитом II-III ступеню тяжкості в процесі профілактики, $M\pm m$

Група		Показник	Silness-loe	Stallard
		1	2	3
Основна група	Вихідний		1,20±0,13 $p>0,1$	1,19±0,10 $p>0,1$
	Через 6 місяців		0,54±0,06 $p<0,001$	0,68±0,07 $p<0,001$
	Через 1 рік		0,57±0,05 $p<0,001$	0,77±0,07 $p<0,1$
	Через 2 роки		0,53±0,05 $p<0,001$	0,83±0,08 $p<0,05$

Продовження таблиці 5.12

1	2	3	4
Група порівняння	Вихідний	1,25±0,13	1,21±0,13
	Через 6 місяців	1,30±0,12	1,63±0,16
	Через 1 рік	1,41±0,15	1,80±0,16
	Через 2 роки	1,46±0,14	2,10±0,20

Примітка: р – показник вірогідності відмінностей від групи порівняння.

Аналіз даних, наведених у таблицях 5.1–5.12, свідчить про помітну ефективність розробленого лікувально-профілактичного комплексу за всіма основними показниками стоматологічного здоров'я – індексом КПВз, РМА, рівнем кровоточивості ясен та індексами гігієни (Silness-Loe, Stallard). У пацієнтів із хронічним катаральним гінгівітом та початковим – I ступенем тяжкості пародонтиту спостерігалось найбільш виражене зниження каріозного приросту і запальних явищ: карієспрофілактична ефективність тут сягала 30–33 %, а показник РМА знижувався у 2–2,5 раза від вихідного рівня. Схожим чином покращувалися й гігієнічні індекси, що знизилися приблизно в 2–3 рази порівняно з початковими даними. При цих формах пародонтальної патології профілактичні заходи продемонстрували помітну результативність.

У групі з I–II ступенем ураження тканин пародонта ефективність застосовуваного комплексу також виявилася високою, хоч і дещо нижчою, ніж при катаральному гінгівіті. Карієспрофілактичний показник перебував у межах 28–29 %, а динаміка зниження РМА та кровоточивості свідчила про значне стримування запальних процесів. Гігієнічні індекси при цьому під впливом лікувально-профілактичного комплексу покращувалися у 2 рази й

зберігалися на низькому рівні протягом двох років, тоді як у групі порівняння вони неухильно зростали.

Найменш значні зміни спостережувались в пацієнтів з II–III ступенем тяжкості пародонтиту. Тут приріст карієсу (індексу КПВз) гальмувався приблизно на 25–26 %, а показник РМА через півроку знижувався майже утричі, проте надалі частково зростав. Водночас рівень гігієнічних індексів у цих хворих при застосуванні комплексу також залишався набагато кращим, ніж у групі порівняння, що вказує на доцільність регулярної профілактики навіть на пізніх стадіях захворювання.

Таким чином, загальний порівняльний аналіз між групами з різною вираженістю пародонтиту доводить, що у пацієнтів із катаральним гінгівітом та початковою/легкою стадією пародонтиту результати були найкращими: більш ніж 30 % зниження приросту каріозного процесу та в рази менші прояви запалення ясен. При збільшенні ступеня тяжкості пародонтиту (I–II та II–III ступені) досягти такого ж рівня успіху складніше, оскільки деструктивні зміни є глибшими та вимагають тривалішого й багатокомпонентного втручання. Проте навіть у цих групах показник інтенсивності карієсу та запалення, порівняно з відсутністю профілактичних заходів, засвідчив беззаперечну ефективність систематичного застосування запропонованого комплексу.

Одним із найбільш інформативних клінічних критеріїв оцінки стану тканин пародонту є пародонтологічне зондування, яке дає можливість визначити наявність пародонтальних кишень, їхню глибину, а відтак – об'єктивізувати ступінь деструктивних змін у пародонті. Вимірювання глибини пародонтальних кишень має важливе значення як для первинної діагностики, так і для контролю ефективності проведених лікувально-профілактичних заходів у динаміці спостереження.

У таблиці 5.13 наведено результати аналізу показників пародонтологічного зондування у досліджуваних групах до лікування та через 2 роки після його завершення.

Таблиця 5.13

**Аналіз пародонтологічного зондування у досліджуваних групах, мм
(M±m)**

Терміни Групи	Глибина пародонтальних кишень, мм	
	До лікування	Через 2 роки після лікування
Група порівняння, n=11	4,87±0,18	5,19±0,22 p ₁ >0,25
Група 1 Хронічний катаральний гінгівіт, n=12	4,09±0,18 p>0,25	3,34±0,15 p<0,001 p ₁ <0,001
Група 2 Поч.- Іст. пародонтиту, n=12	4,02 ± 0,20 p>0,3	2,89±0,18 p<0,001 p ₁ <0,001
Група 3 І-Іст. пародонтиту, n=13	6,21±0,28 p<0,001	5,56±0,21 p>0,25 p ₁ >0,1
Група 4 ІІ-ІІІст. пародонтиту, n=17	6,44±0,19 p<0,02	4,79±0,26 p>0,25 p ₁ <0,05

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей від групи порівняння; p₁ – показник вірогідності відмінностей від вихідного рівня;

Встановлено, що до початку лікування глибина пародонтальних кишень у пацієнтів із запальними та запально-деструктивними захворюваннями пародонту коливалася в межах від 4,02±0,20 мм до 6,44±0,19 мм, що свідчило про наявність клінічно значущих змін пародонта, вираженість яких зростала відповідно до ступеня тяжкості патологічного процесу.

Найменші вихідні значення показника пародонтологічного зондування спостерігалися у пацієнтів із хронічним катаральним гінгівітом та початково-I ступенем тяжкості пародонтиту – $4,09 \pm 0,18$ мм та $4,02 \pm 0,20$ мм відповідно, і статистично не відрізнялися від групи порівняння ($p > 0,25$ та $p > 0,3$). У пацієнтів із більш вираженими формами ураження пародонта – I–II та II–III ступеня тяжкості – глибина пародонтальних кишень до лікування була достовірно більшою і становила $6,21 \pm 0,28$ мм та $6,44 \pm 0,19$ мм відповідно, що відображало прогресування деструктивних змін у пародонті.

Через 2 роки після проведеного лікування в основних групах відзначали позитивну динаміку показників пародонтологічного зондування. Так, у пацієнтів із хронічним катаральним гінгівітом глибина зондування зменшилася до $3,34 \pm 0,15$ мм, а у хворих із початково-I ступенем тяжкості пародонтиту – до $2,89 \pm 0,18$ мм; в обох випадках зміни були статистично значущими порівняно з вихідним рівнем ($p_1 < 0,001$). Крім того, через 2 роки ці показники були достовірно нижчими порівняно з групою порівняння ($p < 0,001$), що свідчило про виражений позитивний вплив запропонованого лікувально-профілактичного комплексу.

У пацієнтів із пародонтитом I–II ступеня тяжкості через 2 роки глибина пародонтальних кишень зменшилася з $6,21 \pm 0,28$ мм до $5,56 \pm 0,21$ мм. Незважаючи на позитивну тенденцію до зниження показника, внутрішньогрупові зміни не досягали статистичної значущості ($p_1 > 0,1$), а відмінності порівняно з групою порівняння також були недостовірними ($p > 0,25$). У групі пацієнтів із II–III ступенем тяжкості пародонтиту спостерігалася більш виражене зменшення глибини пародонтальних кишень – з $6,44 \pm 0,19$ мм до $4,79 \pm 0,26$ мм, що супроводжувалося статистично значущою різницею порівняно з вихідним рівнем ($p_1 < 0,05$). Водночас у групі порівняння через 2 роки після лікування показник не лише не зменшився, а й мав тенденцію до зростання – з $4,87 \pm 0,18$ мм до $5,19 \pm 0,22$ мм ($p_1 > 0,25$), що вказувало на недостатню стабілізацію пародонтального статусу без застосування розробленого комплексу.

Таким чином, аналіз результатів пародонтологічного зондування показав, що застосування лікувально-профілактичного комплексу сприяло зменшенню глибини пародонтальних кишень, причому найбільш виражений клінічний ефект спостерігався у пацієнтів із хронічним катаральним гінгівітом, початково-I ступенем та II–III ступенем тяжкості пародонтиту. Отримані дані підтверджують доцільність тривалого диспансерного спостереження та диференційованого підходу до підтримувального лікування залежно від ступеня тяжкості ураження пародонта.

Важливим інтегральним показником, що характеризує ступінь ураження тканин пародонта, є індекс Russell (PI), який відображає вираженість запально-деструктивних змін у пародонті. На відміну від показників запалення, даний індекс дозволяє оцінити не лише активність патологічного процесу, а й ступінь ураження опорних структур зуба. У зв'язку з тим, що хронічний катаральний гінгівіт є запальним захворюванням без деструкції тканин пародонта, пацієнти цієї групи були виключені з оцінки індексу Russell.

У таблиці 5.14 наведено результати визначення індексу Russell у досліджуваних групах до лікування та через 2 роки спостереження. Встановлено, що до лікування значення індексу PI у хворих на пародонтит коливалися від $4,20 \pm 0,21$ до $7,70 \pm 0,31$ ум. од., що відображало зростання тяжкості деструктивних процесів відповідно до ступеня розвитку захворювання.

У групі порівняння вихідне значення індексу Russell становило $4,19 \pm 0,22$ ум. од., а через 2 роки зросло до $5,54 \pm 0,18$ ум. од. ($p_1 > 0,2$), що свідчило про відсутність стійкої стабілізації патологічного процесу. У пацієнтів із початково-I ступенем тяжкості пародонтиту індекс PI до лікування дорівнював $4,20 \pm 0,21$ ум. од., а через 2 роки становив $4,63 \pm 0,15$ ум. од. При цьому показник достовірно відрізнявся як від групи порівняння ($p < 0,002$), так і від вихідного рівня ($p_1 < 0,001$), що свідчило про необхідність подальшого підтримувального лікування і динамічного контролю навіть у пацієнтів із відносно початковими формами деструктивного ураження пародонта.

Таблиця 5.14

Оцінка індексу Russela у досліджуваних групах, мм ($M \pm m$)

Групи	Терміни	Індекс РІ	
		До лікування	Через 2 роки після лікування
Група порівняння, n=11		4,19±0,22	5,54±0,18 p ₁ >0,2
Група 2 Поч.- Іст. пародонтиту, n=12		4,20±0,21 p<0,02	4,63±0,15 p<0,002 p ₁ <0,001
Група 3 І-Шст. пародонтиту, n=13		6,18±0,21 p<0,02	3,07±0,16 p<0,002 p ₁ <0,001
Група 4 ІІ-ІІІст. пародонтиту, n=17		7,70±0,31 p<0,02	7,03±0,20 p<0,001 p ₁ >0,1

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей від групи порівняння; p₁ – показник вірогідності відмінностей від вихідного рівня;

Найбільш виражене зниження індексу Russell спостерігалось у пацієнтів із пародонтитом І–ІІ ступеня тяжкості: з 6,18±0,21 ум. од. до 3,07±0,16 ум. од. через 2 роки після лікування. Отримані зміни були статистично достовірними як відносно групи порівняння (p<0,002), так і відносно вихідного стану (p₁<0,001), що вказувало на суттєве обмеження прогресування деструктивних процесів у тканинах пародонта під впливом розробленого комплексу.

У групі пацієнтів із ІІ–ІІІ ступенем тяжкості пародонтиту індекс Russell до лікування був найвищим і становив 7,70±0,31 ум. од. Через 2 роки він знизився до 7,03±0,20 ум. од. Хоча показник залишався достовірно вищим порівняно з групою порівняння (p<0,001), внутрішньогрупові зміни не були

статистично значущими ($p_1 > 0,1$), що, ймовірно, пов'язано з більш глибокими та тривалими структурними змінами в тканинах пародонта у даної категорії хворих.

Отже, аналіз індексу Russell показав, що ефективність лікувально-профілактичного комплексу щодо зниження вираженості деструктивних змін у пародонті була найбільш переконливою у пацієнтів із пародонтитом I–II ступеня тяжкості, тоді як при більш тяжких формах захворювання отримані результати свідчили насамперед про стабілізацію клінічного перебігу та стримування подальшого прогресування патологічного процесу.

Для ілюстрації клінічної інформативності проведених досліджень наведено виписку з амбулаторної карти хворої.

Виписка з амбулаторної карти хворої № 87.920.

Пацієнтка Б., 44 років, звернулася зі скаргами на кровоточивість ясен під час чищення зубів, біль у яснах та неприємний запах із рота. Під час об'єктивного обстеження встановлено, що ясенні сосочки та крайова частина ясен були гіперемійованими, набряклими, при зондуванні легко кровоточили. Також відзначалась наявність зубних відкладень, пародонтальних кишень глибиною від 4 до 10 мм та рухливість зубів I–II ступеня.

На підставі клінічних даних було встановлено діагноз: генералізований пародонтит, II–III ступеня тяжкості, хронічний перебіг.

Пародонтальна карта пацієнтки до лікування (рис. 5.1) наочно відображала значну поширеність патологічного процесу, наявність глибоких пародонтальних кишень, ознак активного запалення та функціональної неспроможності опорного апарату зубів. Пародонтальна карта після лікування (рис. 5.2) використовувалася для динамічної оцінки змін клінічного стану тканин пародонта та документування ефективності проведених лікувально-профілактичних заходів.

Наведений клінічний приклад підтверджує високу діагностичну цінність пародонтологічного зондування та індексної оцінки стану пародонта, а також демонструє необхідність комплексного і диференційованого підходу до

лікування пацієнтів із генералізованим пародонтитом залежно від ступеня тяжкості патологічного процесу.

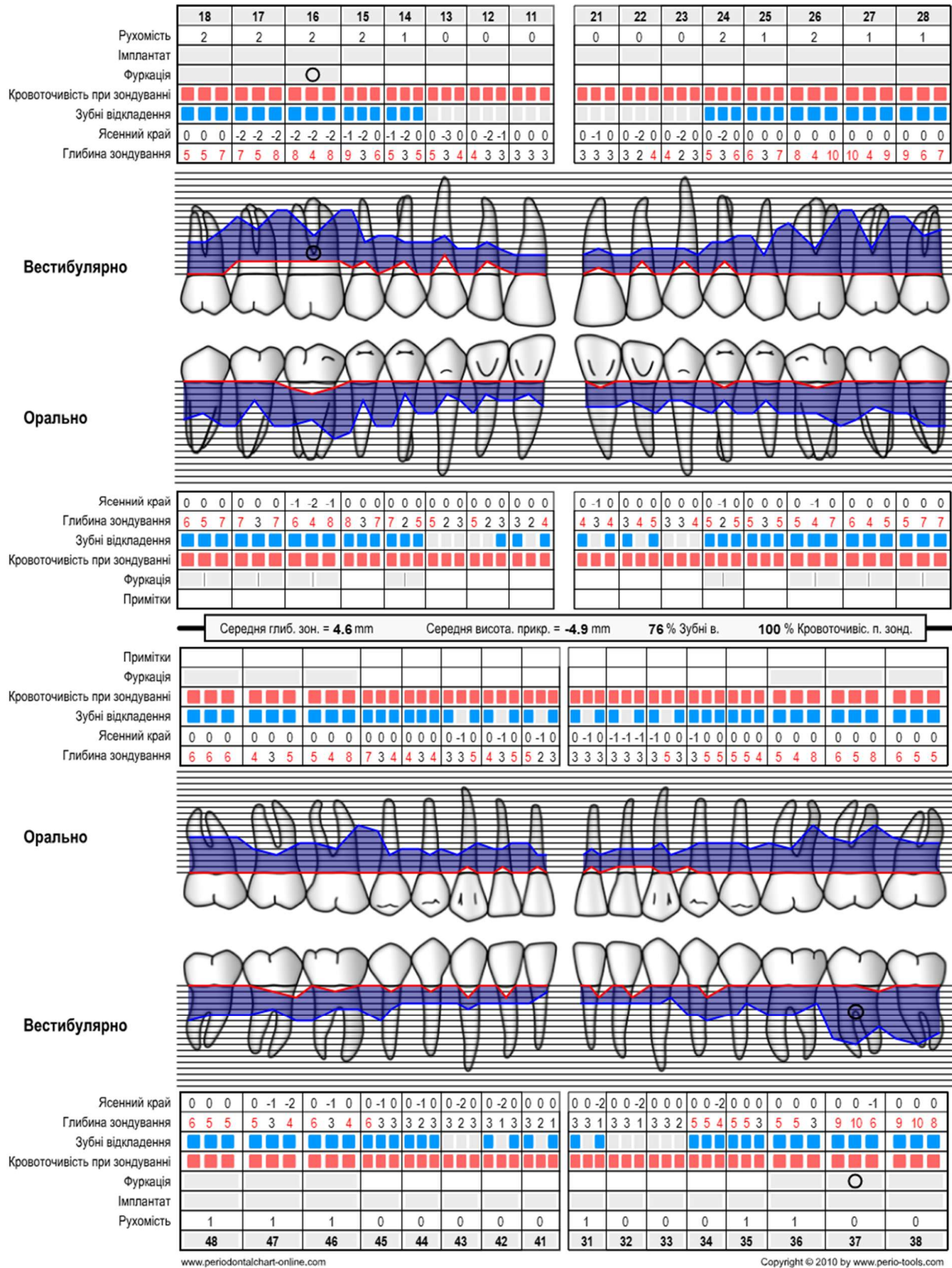


Рис. 5.1. Пародонтальна карта пацієнтки Б. до лікування.

5.2 Оцінка біохімічних показників ротової рідини пацієнтів із різним ступенем ураження тканин пародонту в процесі лікувально-профілактичних заходів

Аналіз біохімічних показників ротової рідини може слугувати індикатором різних стоматологічних захворювань, зокрема пародонтиту. Такі показники включають різні біологічно активні речовини, які відіграють ключову роль у процесах запалення, відновлення тканин та інших біохімічних реакцій.

Лікувально-профілактичні заходи, розроблені для пацієнтів з пародонтитом, можуть суттєво впливати на ці біохімічні показники, що, в свою чергу, впливає на загальну ефективність лікування. Отже, критично важливо провести детальну оцінку цих взаємодій, а також визначити, як різні ступені ураження тканин пародонту можуть впливати на результати лікування.

Була проведена оцінка біохімічних показників ротової рідини пацієнтів з різним ступенем ураження тканин пародонту в процесі лікувально-профілактичних заходів.

Нами проведено вивчення ефективності запропонованого нами лікувально-профілактичного комплексу у хворих з хронічним катаральним гінгівітом.

У таблиці 5.15 наведено результати дослідження активності еластази – одного з ключових ферментів, що бере участь у запальних процесах ясен. Еластаза продукується переважно сегментоядерними нейтрофілами і здатна ініціювати каскад руйнівних реакцій у тканинах, активуючи перехід проколагенази в колагеназу.

Таблиця 5.15

Активність еластази у ротовій рідині пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом на етапах лікування, мккат/л ($M \pm m$)

Групи	Терміни	Активність еластази, мккат/л			
	Вихідний	Через 1 місяць	Через 6 місяців	Через 1 рік	
Референтні значення норми	0,42±0,03				
Група порівняння	1,79±0,20 p<0,001	0,98±0,09 p<0,001 p ₁ <0,001	1,41±0,17 p<0,001 p ₁ >0,1	1,58±0,04 p<0,001 p ₁ >0,1	
Основна група	2,15±0,24 p<0,001 p ₂ >0,1	0,57±0,06 p<0,1 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	0,54±0,08 p>0,1 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	0,72±0,04 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей з показником в нормі;
 p₁ – показник вірогідності відмінностей по відношенню до вихідного показника;
 p₂ – показник вірогідності відмінностей між групою порівняння та основною.

Аналіз вихідних даних засвідчив, що в обох групах пацієнтів (основній і порівняння) з хронічним катаральним гінгівітом активність еластази була достовірно вищою (p<0,001) порівняно з референтними значеннями норми. У групі порівняння цей показник перевищував значення норми в середньому в 4,3 рази, а в основній – приблизно у 5,1 рази. Така виражена гіперактивність ферменту свідчить про високий рівень локального запалення та про активне залучення нейтрофілів, що, імовірно, зумовлено наявністю яскраво вираженої гінгівіточної реакції та мікробної контамінації.

Через 1 місяць після лікування відзначалося помітне зниження активності еластази в обох групах, однак у пацієнтів, які додатково до базової терапії застосовували лікувально-профілактичні заходи – гігієна зубною

пастою «Lacalut Alpin» вранці та увечері протягом 30 днів, препарати – Біотрит-С – 1 місяць, Віталонг – 1 місяць, гель «Квертулідон» 10 днів аплікації на ніч, цей показник зменшився більш суттєво: з початкового рівня приблизно в 3,8 рази. У групі порівняння на тлі базової терапії це зниження було менш вираженим (у 1,8 рази), що, ймовірно, пов'язано з відсутністю додаткового впливу розробленого ЛПК на локальні запальні процеси.

Через 6 місяців у групі порівняння активність еластази знову зросла, досягаючи рівня, що у 3,3–3,4 рази перевищував референтні значення норми ($p < 0,001$). В основній групі активність ферменту, навпаки, нормалізувалася ($p > 0,1$) та залишалася майже вчотири рази нижчою від вихідних значень, що свідчить про стійкий протизапальний ефект застосованої схеми лікування до складу якої входила гігієна зубною пастою «Lacalut Flora» з 30 - 60 день профілактики.

Через один рік у групі порівняння на тлі проведення базової терапії активність еластази практично повернулася до показників, наближених до вихідних ($p_1 > 0,1$). В основній групі пацієнтів в умовах додаткового застосування ЛПК хоча й спостерігалася незначне підвищення (у 1,3 рази від показників 6 місяців), однак рівень ферменту залишався достовірно нижчим від вихідного ($p_1 < 0,001$). На нашу думку, настільки відчутна відмінність пов'язана з продовженням дії профілактичного комплексу препаратів Біотрит-С, Віталонг, гель «Квертулідон» та гігієна зубними пастами «Lacalut Alpin» і «Lacalut Flora», які гальмують надмірну активацію нейтрофілів та зменшують інтенсивність протеолітичних реакцій.

У таблиці 5.16 представлені дані щодо активності кислої фосфатази – ще одного ензиму, який є маркером запального процесу та вивільняється переважно під час лізису клітин у вогнищі ураження у ротовій рідині осіб з хронічним катаральним гінгівітом. На вихідному етапі в обох групах спостерігалися значно підвищені показники, що вказує на пошкодження тканин ясен та наявність активного запалення.

Таблиця 5.16

Активність кислої фосфатази у ротовій рідині пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом на етапах лікування, мккат/л ($M \pm m$)

Терміни Групи	Активність кислої фосфатази, мккат/л			
	Вихідний	Через 1 місяць	Через 6 місяців	Через 1 рік
Референтні значення норми	0,78±0,06			
Група порівняння	2,53±0,31 p<0,001	1,21±0,09 p<0,01 p ₁ <0,001	2,13±0,19 p<0,001 p ₁ >0,1	2,48±0,12 p<0,001 p ₁ >0,1
Основна група	3,05±0,27 p<0,001 p ₂ >0,5	0,94±0,08 p>0,5 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	0,65±0,07 p>0,5 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	1,00±0,03 p<0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей з показником в нормі;
p₁ – показник вірогідності відмінностей по відношенню до вихідного показника;
p₂ – показник вірогідності відмінностей між групою порівняння та основною.

У групі порівняння активність кислої фосфатази перевищувала значення норми приблизно в 3,2 рази (p<0,001), а в основній групі – в 3,9 рази (p<0,001). Така різниця може бути пов'язана з поширеністю запальних реакцій, стимульованих бактеріальною колонізацією та імунними механізмами, характерними для катарального гінгівіту.

Через 1 місяць лікування у пацієнтів обох груп відзначалося суттєве зниження активності кислої фосфатази, проте в основній групі воно було більш вираженим (у 3,2 рази від вихідного рівня; p<0,001, а у групі порівняння у 2,0 рази), що підтверджує високу ефективність застосованого ЛПК – Біотрит-

С, Віталонг, гель «Квертулідон» та гігієна зубною пастою «Lacalut Alpin» за умов хронічного катарального гінгівіту.

Через 6 місяців у групі порівняння активність ферменту знову зростала (порівняно з одержаними даними через 1 місяць), фактично повернувшись до високих показників ($p_1 > 0,1$). В основній групі показник наближався до контрольних значень і залишався в межах, подібних до норми ($p > 0,5$).

Через один рік активність кислій фосфатази у групі на тлі застосування ЛПК - Біотрит-С, Віталонг, гель «Квертулідон» та гігієна зубними пастами «Lacalut Alpin» і «Lacalut Flora», зросла незначно (у півтора рази від даних за 6 місяців), проте залишався достовірно нижчим від вихідного ($p_1 < 0,001$). У групі порівняння, навпаки, показник був близьким до базового рівня, що свідчить про рецидив запалення або недостатній довгостроковий ефект стандартної терапії.

Таблиця 5.17 демонструє рівень малонового діальдегіду (МДА) – продукту перекисного окиснення ліпідів, який є важливим маркером інтенсивності вільнорадикальних процесів та пошкодження біомембран. На початку дослідження в обох групах хворих спостерігався високий рівень МДА порівняно з показниками норми, що вказує на активацію ПОЛ та оксидантного стресу при хронічному катаральному гінгівіті.

У групі порівняння вміст МДА перевищував норму у 2 рази ($p < 0,001$), в основній – приблизно в 1,6 рази ($p < 0,01$). Через 1 місяць проведення лікувально-профілактичної терапії препаратами – Біотрит-С, Віталонг, гель «Квертулідон» та гігієна зубною пастою «Lacalut Alpin» в основній групі пацієнтів відбулося істотне (на 31 %) зниження вмісту МДА у ротовій рідині порівняно з вихідним показником ($p_1 < 0,05$), тоді як у групі порівняння цей маркер зменшився в середньому на 27,8 % ($p < 0,05$), але без очевидної тенденції до нормалізації ($p_1 < 0,1$).

Таблиця 5.17

Вміст МДА у ротовій рідині пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом на етапах лікування, ммоль/л ($M \pm m$)

Терміни Групи	Вміст МДА, ммоль/л			
	Вихідний	Через 1 місяць	Через 6 місяців	Через 1 рік
Референтні значення норми	0,18±0,01			
Група порівняння	0,36±0,04 p<0,001	0,26±0,03 p<0,05 p ₁ <0,1	0,31±0,03 p<0,002 p ₁ >0,4	0,34±0,02 p<0,001 p ₁ >0,1
Основна група	0,29±0,03 p<0,01 p ₂ >0,1	0,20±0,02 p>0,1 p ₁ <0,05 p ₂ >0,1	0,16±0,01 p>0,1 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	0,20±0,01 p>0,1 p ₁ <0,01 p ₂ <0,001

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей з показником в нормі;
 p₁ – показник вірогідності відмінностей по відношенню до вихідного показника;
 p₂ – показник вірогідності відмінностей між групою порівняння та основною.

Через 6 місяців у групі «Основна» МДА практично сягнув рівня здорових осіб (p>0,1), що свідчить про виражений антиоксидантний ефект і, ймовірно, пов'язано зі зменшенням інтенсивності місцевого запалення та покращенням трофіки тканин ясен на тлі застосування ЛПК. У групі порівняння, навпаки, МДА залишався підвищеним (p<0,002) і був близьким до вихідного рівня (p₁>0,4), що дозволяє припустити повернення запального процесу до початкових проявів або недостатній контроль вільнорадикальних реакцій.

Через рік у пацієнтів основної групи з хронічним катаральним гінгівітом застосування ЛПК – Біотрит-С, Віталонг, гель «Квертулідон» та гігієна зубними пастами «Lacalut Alpin» і «Lacalut Flora», рівень МДА мало змінився,

підтверджуючи стабілізацію тканинних процесів і низьку активність ПОЛ ($p_1 < 0,01$). У групі порівняння показник знову повернувся до високих значень ($p_1 > 0,1$), що корелює з прогресуванням чи рецидивом гінгівіту, котрий без додаткової профілактичної підтримки має тенденцію до ускладнення.

Результати таблиці 5.18 характеризують активність каталази – ключового ферменту антиоксидантного захисту, який забезпечує знешкодження надлишку перекисів водню у порожнині рота. На вихідному рівні в обох групах (порівняння та основній) спостерігалось достовірне зниження ($p < 0,001$) цього показника порівняно з нормою, що свідчить про виражений дисбаланс оксидантно-антиоксидантних процесів при хронічному катаральному гінгівіті.

Таблиця 5.18

Активність каталази у ротовій рідині пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом на етапах лікування, мкат/л ($M \pm m$)

Терміни	Активність каталази, мкат/л			
	Вихідний	Через 1 місяць	Через 6 місяців	Через 1 рік
Групи				
Референтні значення норми	0,23±0,02			
Група порівняння	0,12±0,01 $p < 0,001$	0,16±0,02 $p < 0,05$ $p_1 < 0,1$	0,13±0,01 $p < 0,001$ $p_1 > 0,1$	0,14±0,01 $p < 0,001$ $p_1 > 0,1$
Основна група	0,14±0,01 $p < 0,001$ $p_2 > 0,1$	0,21±0,02 $p > 0,1$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,1$	0,25±0,093 $p > 0,1$ $p_1 > 0,5$ $p_2 > 0,1$	0,20±0,01 $p > 0,1$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей з показником в нормі;
 p_1 – показник вірогідності відмінностей по відношенню до вихідного показника;
 p_2 – показник вірогідності відмінностей між групою порівняння та основною.

Через 1 місяць у групі з ЛПК (Біотрит-С, Віталонг, гель «Квертулідон» та гігієна зубною пастою «Lacalut Alpin») активність каталази істотно зросла й набула значень, близьких до контрольних ($p > 0,1$). Імовірно, це пов'язано зі зниженням рівня місцевого запалення та активацією резистентних механізмів слизової порожнини рота. У групі порівняння на тлі базової терапії хоч і відзначалося певне підвищення показників, проте вони лишалися достовірно нижчими за значення норми ($p < 0,05$).

Через 6 місяців у групі основна каталазна активність досягала і навіть дещо перевищувала контрольний рівень ($p_1 > 0,5$), що засвідчує відновлення антиоксидантного бар'єра в порожнині рота під впливом препаратів що входять до застосованого комплексу – Біотрит-С, Віталонг, гель «Квертулідон» за умов хронічного катарального гінгівіту. В групі порівняння активність ферменту фактично не мала вірогідного підвищення ($p_1 > 0,1$), вказуючи на нестабільний ефект основного базового лікування без додаткових профілактичних заходів у осіб з хронічним катаральним гінгівітом.

Через рік у групі пацієнтів із застосуванням ЛПК (Біотрит-С, Віталонг, гель «Квертулідон» та гігієна зубними пастами «Lacalut Alpin» і «Lacalut Flora»), активність каталази була дещо нижчою, ніж на попередньому етапі дослідження (6 місяців), однак залишалася істотно вищою від вихідної ($p_1 < 0,001$). У групі порівняння показник практично не відрізнявся від вихідного ($p_1 > 0,1$), підтверджуючи недостатність довготривалої стабілізації антиоксидантної системи при стандартному лікуванні хронічного катарального гінгівіту.

Лізоцим вивчається як маркер антимікробного захисту у ротовій порожнині. Таблиця 5.19 показує, що на вихідному етапі активність лізоциму в обох групах пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом була достовірно ($p < 0,001$) нижчою за показники референтних значень норми, приблизно у 2,4–2,6 рази. Такий дефіцит свідчить про знижену здатність тканин ясен протидіяти умовно-патогенній мікрофлорі на тлі патології.

Таблиця 5.19

Активність лізоциму у ротовій рідині пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом на етапах лікування, од/л (M±m)

Терміни Групи	Активність лізоциму, од/л			
	Вихідний	Через 1 місяць	Через 6 місяців	Через 1 рік
Референтні значення норми	158±13			
Група порівняння	69±8 p<0,001	71±9 p<0,001 p ₁ >0,1	65±5 p<0,001 p ₁ >0,1	70±5 p<0,001 p ₁ >0,1
Основна група	62±7 p<0,001 p ₂ >0,1	109±12 p<0,01 p ₁ <0,01 p ₂ <0,02	142±13 p>0,1 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	142±10 p>0,1 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей з показником в нормі;
p₁ – показник вірогідності відмінностей по відношенню до вихідного показника;
p₂ – показник вірогідності відмінностей між групою порівняння та основною.

Вже через 1 місяць лікування у пацієнтів основної групи відзначалося достовірне (p<0,01) підвищення активності лізоциму у 1,8 рази від вихідного рівня, що тісно корелює зі зменшенням запалення та антибактеріальною дією проведення гігієни порожнини рота зубною пастою «Lacalut Alpin» та додаткове вживання препаратів – Біотрит-С, Віталонг, та нанесення на ясна геля «Квертулідон». При цьому, у групі порівняння цей показник залишався значно нижчим від показників норми (p<0,001), що свідчить про недостатнє проведення тільки базового лікування за умов хронічного катарального гінгівіту.

Через 6 місяців у групі основна активність лізоциму нормалізувалася та не відрізнялася від значень здорових осіб (p>0,1), підтверджуючи позитивний

вплив профілактичного комплексу. Натомість у групі порівняння даний фермент фактично не підвищувався ($p_1 > 0,1$), свідчачи про тривале збереження мікробної агресії та менш ефективний імунзахист на тлі катарального гінгівіту.

Через рік у пацієнтів основної групи в якості застосування ЛПК (Біотрит-С, Віталонг, гель «Квертулідон» та гігієна зубними пастами «Lacalut Alpin» і «Lacalut Flora»), показник лізоциму залишився на високому рівні, близькому до контрольних значень. У осіб групи порівняння активність лізоциму залишилась на показниках, характерних для початкового стану, підкреслюючи важливість системного використання додаткових профілактичних заходів.

У таблиці 5.20 узагальнено показники активності уреазу – ферменту, що продукується низкою умовно-патогенних мікроорганізмів і який може слугувати індикатором бактеріального обсіменіння тканин пародонта. На вихідному етапі у ротовій рідині пацієнтів обох дослідних груп з хронічним катаральним гінгівітом активність уреазу перевищувала значення норми більш ніж у 2 рази ($p < 0,001$), що вказує на суттєву бактеріальну колонізацію ротової порожнини.

Через 1 місяць у пацієнтів групи порівняння яким була проведена базова терапія за протоколом спостерігалось часткове зниження показника (з $0,183 \pm 0,017$ до $0,102 \pm 0,09$ мккат/л), проте він все ще залишався підвищеним ($p < 0,01$ відносно значень норми). Водночас у основній групі активність уреазу знизилася помітніше – майже в 1,9 рази порівняно з вихідним рівнем ($p_1 < 0,001$), що свідчить про ефективніше пригнічення патогенної мікрофлори під впливом лікувально-профілактичного комплексу – (зубна паста «Lacalut Alpin», Біотрит-С, Віталонг, гель «Квертулідон»).

Таблиця 5.20

Активність уреазі у ротовій рідині пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом на етапах лікування, мккат/л ($M \pm m$)

Терміни Групи	Активність уреазі, мккат/л			
	Вихідний	Через 1 місяць	Через 6 місяців	Через 1 рік
Референтні значення норми	0,065±0,008			
Група порівняння	0,183±0,017 p<0,001	0,102±0,09 p<0,01 p ₁ <0,001	0,164±0,015 p<0,001 p ₁ >0,1	0,180±0,012 p<0,001 p ₁ >0,1
Основна група	0,151±0,014 p<0,001 p ₂ >0,1	0,080±0,007 p>0,01 p ₁ <0,001 p ₂ >0,69	0,072±0,009 p>0,1 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	0,078±0,006 p>0,01 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей з показником в нормі;
p₁ – показник вірогідності відмінностей по відношенню до вихідного показника;
p₂ – показник вірогідності відмінностей між групою порівняння та основною.

Через 6 місяців у групі порівняння рівень уреазі фактично повернувся до вихідних показників ($p_1 > 0,1$), підтверджуючи нестійкий вплив стандартного лікування за протоколом. В основній групі активність ферменту стабільно залишалася на рівні, наближеному до значень норми ($p > 0,1$), що дає підставу говорити про підтримання адекватної мікробіологічної чистоти та низького рівня умовно-патогенних агентів.

Через рік спостерігалась аналогічна тенденція: у групі «Основна» активність уреазі залишалася близькою до контролю ($p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$), тоді

як у групі «Порівняння» цей показник фактично не змінився ($p_1 > 0,1$) порівняно з вихідним. Отже, застосування ЛПК (Біотрит-С, Віталонг, гель «Квертулідон» та гігієна зубними пастами «Lacalut Alpin» і «Lacalut Flora»), виявилось ефективним засобом протидії надмірній бактеріальній контамінації при хронічному катаральному гінгівіті.

Одним із показників виступає ступінь дисбіозу для оцінки мікробіологічного балансу (табл. 5.21). На вихідному етапі у хворих обох груп з хронічним катаральним гінгівітом цей показник перевищував значення норми приблизно у 5,7–6,3 рази ($p < 0,001$), що свідчить про глибоке порушення мікробіоценозу в яснах.

Таблиця 5.21

Ступень дисбіозу у ротовій рідині пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом на етапах лікування, ум. од. (M±m)

Терміни Групи	Ступень дисбіозу, ум. од.			
	Вихідний	Через 1 місяць	Через 6 місяців	Через 1 рік
Референтні значення норми	1,03±0,02			
Група порівняння	6,44±0,71 $p < 0,001$	3,49±0,28 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	6,13±0,49 $p < 0,001$ $p_1 > 0,1$	6,51±0,32 $p < 0,001$ $p_1 > 0,1$
Основна група	5,92±0,46 $p < 0,001$ $p_2 > 0,6$	1,78±0,14 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	1,23±0,08 $p < 0,05$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	1,20±0,09 $p < 0,05$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей з показником в нормі;
 p_1 – показник вірогідності відмінностей по відношенню до вихідного показника;
 p_2 – показник вірогідності відмінностей між групою порівняння та основною.

Через 1 місяць спостерігалось зниження орального дисбіозу в групі порівняння майже в 1,8 рази, а в основній групі – у 3,3 рази ($p < 0,001$ порівняно з вихідним). Така різниця знову підтверджує роль лікувально-профілактичного комплексу (Біотрит-С, Віталонг, гель «Квертулідон» та зубна паста «Lacalut Alpin»), у відновленні мікробного гомеостазу, оскільки надає кращий протимікробний і протизапальний ефект.

Через 6 місяців від початку лікування рівень орального дисбіозу в групі «Порівняння» повернувся майже до вихідних значень ($p_1 > 0,1$), перевищуючи значення норми в 6 разів ($p < 0,001$). Натомість у групі «Основна» показник ступеня дисбіозу зменшився у 4,8 рази від вихідного рівня, наближаючись до значень, притаманних здоровим пацієнтам ($p < 0,05$, $p_1 < 0,001$).

Через 12 місяців після лікування у пацієнтів основної групи спостерігалось лише незначне підвищення показника порівняно з попереднім етапом спостереження, тоді як у групі порівняння СД майже не змінився і залишався на високому рівні. Таким чином, дані свідчать про те, що додаткове застосування ЛПК (Біотрит-С, Віталонг, гель «Квертулідон» та зубні паста «Lacalut Alpin» і «Lacalut Flora»), створює довгострокові умови для підтримання нормального мікробного балансу і запобігання рецидиву катарального гінгівіту.

У таблиці 5.22 подано результати розрахунку антиоксидантно-прооксидантного індексу (АПІ) для оцінки балансу між процесами перекисного окиснення ліпідів і механізмами антиоксидантного захисту у пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом. За нормальних умов високі значення АПІ свідчать про переважання або адекватний рівень антиоксидантної активності, тоді як знижені – про посилення вільнорадикальних процесів.

Таблиця 5.22

**Показник антиоксидантно-прооксидантного індексу у ротовій рідині
пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом на етапах лікування,
ум.од. (M±m)**

Терміни Групи	Індекс АПІ, ум.од.			
	Вихідний	Через 1 місяць	Через 6 місяців	Через 1 рік
Референтні значення норми	12,8±0,9			
Група порівняння	3,32±0,30 p<0,001	6,20±0,57 p<0,001 p ₁ <0,001	4,19±0,38 p<0,001 p ₁ >0,2	4,19±0,30 p<0,001 p ₁ >0,2
Основна група	4,35±0,38 p<0,001 p ₂ >0,2	10,50±0,93 p<0,1 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	14,70±1,10 p<0,01 p ₁ <0,002 p ₂ <0,001	10,00±0,65 p>0,4 p ₁ <0,002 p ₂ <0,001

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей з показником в нормі;
p₁ – показник вірогідності відмінностей по відношенню до вихідного показника;
p₂ – показник вірогідності відмінностей між групою порівняння та основною.

Аналіз вихідних показників продемонстрував суттєве зниження АПІ в обох групах пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом порівняно з показниками норми (p<0,001). У групі порівняння цей індекс був майже у 3,9 разів меншим за контрольні значення, у основній групі – майже в 2,9 разів. Така різниця, ймовірно, зумовлена тим, що в частини пацієнтів могла відрізнятися індивідуальна реактивність і ступінь запальної відповіді.

Після 1 місяця проведення базової терапії показник АПІ у групі порівняння збільшився приблизно в 1,9 рази (p<0,001 порівняно з вихідним), проте все ще лишався істотно нижчим від показників норми. У осіб основної групи спостерігалось більш виражене підвищення – у 2,4 рази (p₁<0,001), що свідчить про суттєве зниження оксидантного навантаження та посилення

антиоксидантного захисту внаслідок застосування ЛПК (Біотрит-С, Віталонг, гель «Квертулідон» та зубна паста «Lacalut Alpin»).

Через 6 місяців від початку лікування у пацієнтів групи порівняння на тлі проведення базової терапії індекс АПІ залишався приблизно в 3,1 рази нижчим від референтних значень норми ($p < 0,001$), тоді як в основній групі він не лише досяг, а й перевищив контрольний рівень ($p > 0,4$), підкреслюючи довготривалий антиоксидантний ефект розробленого комплексу.

Через рік в основній групі на тлі застосування ЛПК (Біотрит-С, Віталонг, гель «Квертулідон» та зубні пасти «Lacalut Alpin» і «Lacalut Flora»), хоч і відзначали деяке зниження АПІ порівняно з 6-тим місяцем (з $14,70 \pm 1,63$ до $10,00 \pm 0,65$ ум. од.), однак зменшення було статистично достовірно вищим за вихідний рівень ($p_1 < 0,002$). У групі порівняння показник повернувся майже до проміжних значень та лишався істотно нижчим, ніж у здорових пацієнтів. Така динаміка вказує на необхідність комплексної профілактики, аби запобігти прогресуванню чи рецидивам хронічного катарального гінгівіту.

Проведені біохімічні дослідження ротової рідини пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом свідчать про підвищення маркерів запалення – збільшення активності кислої фосфатази у 3,2-3,9 рази, активності еластази у 4,3-5,1 рази та показника ПОЛ – вмісту малонового діальдегіду у 2 рази; знижений антиоксидантний захист – зниження активності каталази у 1,6-1,9 та зменшення антиоксидантно-прооксидантного індексу у 2,9-3,9 рази, підвищення ступеня мікробного обсіменіння в порожнині рота – збільшення у 2 рази активності уреаз, зниження рівня неспецифічної резистентності – зниження у 2,4-2,6 рази лізоцимної активності, суттєве збільшення орального дисбіозу – підвищення ступеня дисбіозу у 5,7-6,3 рази.

На тлі розробленої схеми лікування хронічного катарального гінгівіту до складу якої входило: проведення гігієни порожнини рота зубною пастою «Lacalut Alpin» 30 діб та «Lacalut Flora» із 31-60 день, вживання препаратів: Біотрит-С – 1 місяць (по 1 таблетці 3 рази на день після їжі) та Віталонг – 1 місяць (по 2 таблетки 3 рази на день до їжі), аплікації на ясна гелем

«Квертулідон» на ніч 10 діб, фіксували позитивні зміни біохімічних показників у ротовій рідині пацієнтів. Так, у порожнині рота пацієнтів за умов хронічного катарального гінгівіту у динаміці лікування встановлено зниження інтенсивності запалення (за активністю еластази та кислої фосфатази, процесів пероксидації ліпідів (за умістом МДА) із одночасною активацією антиоксидантного захисту (за активністю каталази та антиоксидантно-прооксидантним індексом), підвищення неспецифічного антимікробного захисту (за активністю лізоциму), зменшення мікробної контамінації (за активністю уреаз) та зниження ступеню орального дисбіозу.

Отримані результати дослідження свідчать про протизапальну, антимікробну, антиоксидантну, адаптогенну, антистресову, імуностимулюючу, пародонтопротекторну ефективність розробленого лікувально-профілактичного комплексу для лікування хронічного катарального гінгівіту.

Наступним етапом наших досліджень було вивчення активності еластази у ротовій рідині пацієнтів в за умов хронічного генералізованого пародонтиту початкового ступеня та I ступеня тяжкості. Еластаза залишається одним із найважливіших ферментів запального каскаду, що відповідає за пошкодження тканин пародонта через активацію колагенази та руйнування білково-полісахаридних комплексів. У таблиці 5.23 наведена динаміка змін цього ферменту у процесі лікування.

На вихідному рівні у пацієнтів групи порівняння активність цього ферменту зростала в 4,7 рази ($p < 0,001$), а в основній групі – у 5,2 рази ($p < 0,001$) щодо референтних значень норми. Висока еластазна активність у ротовій рідині підтверджує високу активність нейтрофілів і виражений запальний процес навіть за відносно початкових проявів пародонтиту.

Таблиця 5.23

Активність еластази у ротовій рідині пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом початкового ступеня та I ступеня тяжкості на етапах лікування, мккат/л ($M \pm m$)

Терміни	Активність еластази, мккат/л			
	Вихідний	Через 1 місяць	Через 6 місяців	Через 1 рік
Групи				
Референтні значення норми	0,42±0,03			
Група порівняння	2,0±0,20 p<0,001	1,40±0,10 p<0,001 p ₁ <0,001	1,60±0,14 p<0,001 p ₁ >0,1	1,87±0,13 p<0,001 p ₁ >0,6
Основна група	2,20±0,24 p<0,001 p ₂ >0,5	0,64±0,05 p<0,002 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	0,50±0,04 p>0,1 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	0,76±0,05 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей з показником в нормі;
 p₁ – показник вірогідності відмінностей по відношенню до вихідного показника;
 p₂ – показник вірогідності відмінностей між групою порівняння та основною.

Через 1 місяць від початку лікування в основній групі пацієнтів активність еластази знизилася у 3,4 рази (p₁<0,001), що в декілька разів більше, ніж у пацієнтів групи порівняння (де зниження становило 1,4 рази; p₁<0,001). Ймовірно, саме застосування ЛПК – «Інулін», «Біотрит плюс», зубна паста «Meridol» та ополіскувач «Meridol» забезпечило потужніший протизапальний вплив, дозволяючи швидше купірувати активну фазу запального процесу.

Аналіз ротової рідини проведений через 6 місяців у групі порівняння показав, що досліджуваний фермент підвищився на 14,2 % (p₁>0,1 відносно даних 1-го місяця дослідження), тоді як в основній групі пацієнтів на тлі застосування ЛПК – «Інулін», «Біотрит плюс», зубна паста «Meridol» та

ополіскувач «Meridol» залишався на рівні, близькому до референтних значень норми ($p > 0,1$).

На завершальному етапі спостережень через 12 місяців у пацієнтів основної групи на тлі застосування ЛПК «Інулін», «Біотрит плюс», зубна паста «Meridol» та ополіскувач «Meridol» спостерігалась незначна тенденція до підвищення активності еластази, але вона була у 2,8 рази нижчою за цифрові дані початкового стану ($p_1 < 0,001$). Водночас у спостережуваних пацієнтів групи порівняння де була проведена базова терапія за протоколом відбувалося повернення показників до початкових значень ($p_1 > 0,6$).

Таблиця 5.24 подає результати визначення активності кислій фосфатази – маркера запалення та деструкції тканин, що вивільняється під час ушкодження клітин. На початку лікування активність кислій фосфатази у ротовій рідині пацієнтів з початковим пародонтитом та 1 ступенем тяжкості у основній групі перевищувала норму у 4,9 рази ($p < 0,001$), а в групі порівняння у 3,8 рази ($p < 0,001$) що підтверджує наявність запального процесу у порожнині рота.

Через 1 місяць від початку лікування у пацієнтів основної групи після проведення лікувально-профілактичних заходів препаратами «Інулін», «Біотрит плюс» та застосування зубної паста «Meridol» й ополіскувача «Meridol» активність кислій фосфатази мала статистично значуще зниження на 51,8 % ($p_1 < 0,001$), а у пацієнтів групи порівняння на тлі основної базової терапії за протоколом на 48,1 % ($p_1 < 0,001$).

Наступний аналіз ротової рідини проведений у пацієнтів групи порівняння через 6 та 12 місяців від початку лікування показав, що активність досліджуваного ферменту сягала даних початкового рівня ($p_1 > 0,1$), що підтверджує недостатню стійкість результатів стандартного підходу лікування пацієнтів з початковим пародонтитом та 1 ступенем тяжкості.

Таблиця 5.24

Активність кислої фосфатази у ротовій рідині пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом початкового ступеня та I ступеня тяжкості на етапах лікування, мккат/л ($M \pm m$)

Терміни Групи	Активність кислої фосфатази, мккат/л			
	Вихідний	Через 1 місяць	Через 6 місяців	Через 1 рік
Референтні значення норми	0,78±0,06			
Група порівняння	2,97±0,21 p<0,001	1,54±0,10 p<0,01 p ₁ <0,001	2,45±0,17 p<0,001 p ₁ >0,1	2,78±0,16 p<0,001 p ₁ >0,1
Основна група	3,20±0,25 p<0,001 p ₂ >0,5	1,26±0,10 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	0,88±0,06 p>0,25 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	0,96±0,08 p>0,1 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей з показником в нормі;
p₁ – показник вірогідності відмінностей по відношенню до вихідного показника;
p₂ – показник вірогідності відмінностей між групою порівняння та основною.

При цьому, у основній групі пацієнтів які додатково до базової терапії отримували лікувально-профілактичний комплекс («Інулін», «Біотрит плюс», зубна паста «Meridol» та ополіскувач «Meridol») активність КФ була у 3,6 рази (p₁<0,001) нижчою за дані вихідних значень, та майже сягала референтних значень норми (p>0,25). Через 1 рік після початку лікування активність КФ у пацієнтів основної групи мала не значне підвищення, але була вірогідно нижчою відносно початкових даних.

Слід відзначити, що у міжгруповому порівнянні активність кислої фосфатази у ротовій рідині пацієнтів основної групи на тлі додаткового застосування ЛПК («Інулін», «Біотрит плюс», зубна паста «Meridol» та ополіскувач «Meridol») була вірогідно вищою за показники групи порівняння на усіх етапах спостереження (p₂<0,05 – p₂<0,001), що підкреслює ефективність розробленого комплексу у стримуванні хронічного запалення.

У таблиці 5.25 узагальнені зміни у ротовій рідині пацієнтів умісту малонового діальдегіду – ключового продукту перекисного окиснення ліпідів, який вказує на інтенсивність вільнорадикальних процесів у тканинах. У початковому стані у пацієнтів обох спостережуваних груп з початковим пародонтитом I-го ступеню тяжкості уміст МДА у ротовій рідині був статистично значуще збільшеним у групі порівняння в 2,2 рази ($p<0,001$) та 1,8 рази у основній групі ($p<0,001$), відносно даних референтних значень норми, що характерно для активного запального процесу у порожнині рота.

Таблиця 5.25

Вміст МДА у ротовій рідині пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом початкового ступеня та I ступеня тяжкості на етапах лікування, ммоль/л ($M\pm m$)

Терміни	Вміст МДА, ммоль/л			
	Вихідний	Через 1 місяць	Через 6 місяців	Через 1 рік
Групи				
Референтні значення норми	0,18±0,01			
Група порівняння	0,39±0,02 $p<0,001$	0,30±0,02 $p<0,001$ $p_1<0,02$	0,35±0,03 $p<0,001$ $p_1>0,3$	0,40±0,02 $p<0,001$ $p_1>0,7$
Основна група	0,33±0,03 $p<0,001$ $p_2>0,1$	0,24±0,02 $p<0,001$ $p_1<0,02$ $0,05<p_2<0,01$	0,17±0,01 $p>0,4$ $p_1<0,001$ $p_2<0,001$	0,21±0,02 $p>0,2$ $p_1<0,002$ $p_2<0,001$

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей з показником в нормі;
 p_1 – показник вірогідності відмінностей по відношенню до вихідного показника;
 p_2 – показник вірогідності відмінностей між групою порівняння та основною.

Через 1 місяць після додаткового застосування лікувально-профілактичного комплексу («Інулін», «Біотрит плюс», зубна паста «Meridol» та ополіскувач «Meridol») рівень МДА вірогідно знижувався на 27,3 % відносно вихідних значень ($p_1 < 0,02$), тоді як у порівняльній групі – на 27,0 % ($p_1 < 0,02$) по відношенню до значень вихідного рівня.

Надалі, через 6 місяців спостережень у ротовій рідині пацієнтів основної групи фіксували нормалізацію показника ПОЛ – рівень МДА був зниженим відносно початкового терміну на 48,5 % ($p_1 < 0,001$), та сягав показників норми ($p > 0,4$). При цьому, у пацієнтів із початковим пародонтитом I-го ступеню тяжкості групи порівняння де була проведена тільки основна базова терапія за протоколом рівень МДА мав невірогідне зниження на 10,2 % ($p_1 > 0,3$), що може свідчити про неповне відновлення проксидантно-антиоксидантного балансу при стандартному лікуванні за протоколом.

На завершальному етапі досліджень (через 12 місяців) у основній групі пацієнтів уміст МДА у ротовій рідині із початковим пародонтитом та пародонтитом I-го ступеню тяжкості на тлі додаткового застосування лікувально-профілактичних заходів – (зубна паста «Meridol» та ополіскувач «Meridol», «Інулін», «Біотрит плюс», сягав близьких значень до норми ($p > 0,2$). Водночас у пацієнтів групи порівняння рівень МДА знову мав підвищення, наближаючись до вихідних даних ($p_1 > 0,7$).

Необхідно відзначити, що у міжгруповому порівнянні рівень МДА у ротовій рідині пацієнтів основної групи в умовах додаткового застосування лікувально-профілактичного комплексу («Інулін», «Біотрит плюс», зубна паста «Meridol» та ополіскувач «Meridol») на усіх етапах спостереження був вірогідно вищим ($p_2 < 0,001$) за дані пацієнтів групи порівняння, де була проведена основна базова терапія за протоколом. Таким чином, ці зміни дають підставу припускати, що відсутність адекватної підтримувальної профілактики призводить до рецидиву оксидантного пошкодження і відповідного відновлення запального процесу.

У таблиці 5.26 наведені результати аналізу у ротовій рідині пацієнтів ферменту каталази – одного із основних компонентів антиоксидантного захисту, що інактивує перекис водню. Цей антиоксидантний фермент повинен підтримувати стійкий рівень активності для попередження перекисного стресу в тканинах пародонта.

Таблиця 5.26

Активність каталази у ротовій рідині пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом початкового ступеня та І ступеня тяжкості на етапах лікування, мкат/л (M±m)

Терміни Групи	Активність каталази, мкат/л			
	Вихідний	Через 1 місяць	Через 6 місяців	Через 1 рік
Референтні значення норми	0,23±0,02			
Група порівняння	0,10±0,01 p<0,001	0,13±0,01 p<0,05 p ₁ <0,05	0,11±0,01 p<0,001 p ₁ >0,5	0,12±0,01 p<0,001 p ₁ >0,2
Основна група	0,09±0,007 p<0,001 p ₂ >0,4	0,16±0,01 p<0,002 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	0,22±0,02 p>0,7 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	0,19±0,01 p>0,1 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей з показником в нормі;
p₁ – показник вірогідності відмінностей по відношенню до вихідного показника;
p₂ – показник вірогідності відмінностей між групою порівняння та основною.

У результаті проведеного аналізу даних ротової рідини пацієнтів з початковим пародонтитом та пародонтитом І-го ступеню тяжкості з'ясувалося, що на вихідному етапі спостережень, у пацієнтів обох груп активність ферменту першої ланки антиоксидантного захисту – каталази була

статистично значуще зниженою за норму у 2,3–2,5 рази ($p < 0,001$), що підтверджує високу інтенсивність перекисних процесів при початкових формах пародонтиту I-го ступеню тяжкості.

В якості додаткового застосування ЛПК («Інулін», «Біотрит плюс», зубна паста «Meridol» та ополіскувач «Meridol») у ротовій рідині пацієнтів основної групи вже через 1 місяць від початку лікування каталазна активність суттєво зросла на 77,7 % ($p_1 < 0,001$) відносно цифрових даних початкового рівня, тоді як у групі порівняння на тлі застосування тільки основної базової терапії за протоколом була підвищенна на 30,0 % ($p_1 < 0,05$).

Через 6 місяців спостереження у пацієнтів основної групи у ротовій рідині з початковим пародонтитом та пародонтитом I-го ступеню тяжкості активність досліджуваного ферменту сягала показників референтних значень норми ($p > 0,7$), тоді як у групі порівняння була істотно нижчою за показники норми ($p < 0,001$) і відповідала показникам вихідного терміну дослідження ($p_1 > 0,5$).

На віддаленому етапі досліджень через 12 місяців у ротовій рідині пацієнтів основної групи на тлі додаткового застосування ЛПК («Інулін», «Біотрит плюс», зубна паста «Meridol» та ополіскувач «Meridol») за умов початкового пародонтиту спостерігалось помірне зменшення досліджуваного показника, але він лишався на 111, 0 % ($p_1 < 0,001$) вищим, ніж на початку лікування. У ротовій рідині пацієнтів на тлі проведення основної базової терапії за протоколом (група порівняння) каталазна активність не зазнала суттєвих змін порівняно з вихідним рівнем ($p_1 > 0,2$), що підтверджує недостатність базової терапії для відновлення антиоксидантного потенціалу пародонта у довготривалій перспективі.

Таблиця 5.27 узагальнює стан балансу між прооксидантними та антиоксидантними процесами у ротовій рідині пацієнтів з початковим пародонтитом та пародонтитом I-го ступеню тяжкості, який віддзеркалює антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ) розрахований за співвідношенням активності каталази до умісту МДА.

Таблиця 5.27

Показник антиоксидантно-прооксидантного індексу у ротовій рідині пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом початкового ступеня та І ступеня тяжкості на етапах лікування, ум.од. (M±m)

Терміни Групи	Індекс АПІ, ум.од.			
	Вихідний	Через 1 місяць	Через 6 місяців	Через 1 рік
Референтні значення норми	12,8±0,9			
Група порівняння	2,56±0,21 p<0,001	4,33±0,37 p<0,001 p ₁ <0,001	3,14±0,27 p<0,001 p ₁ >0,1	3,0±0,24 p<0,001 p ₁ >0,2
Основна група	2,72±0,23 p<0,001 p ₂ >0,6	6,67±0,43 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	12,94±1,0 p>0,8 p ₁ <0,002 p ₂ <0,001	9,04±0,56 p<0,002 p ₁ <0,002 p ₂ <0,001

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей з показником в нормі;
p₁ – показник вірогідності відмінностей по відношенню до вихідного показника;
p₂ – показник вірогідності відмінностей між групою порівняння та основною.

У вихідному стані обидві групи пацієнтів з початковим пародонтитом та пародонтитом І-го ступеню тяжкості характеризувалися статистично значущим зниженим індексом: у 5,0-4,7 рази нижчим відносно референтних значень норми, що свідчить про знижений антиоксидантний захист і перевагу перекисних процесів у ротовій порожнині пацієнтів.

У пацієнтів групи порівняння на тлі проведення основної терапії за протоколом через 1 місяць у ротовій рідині спостерігалось лише часткове збільшення АПІ у 1,7 рази, (p₁<0,001), тоді як у основній групі пацієнтів на тлі додаткового призначення ЛПК («Інулін», «Біотрит плюс», зубна паста

«Meridol» та ополіскувач «Meridol») – у 2,5 рази ($p_1 < 0,001$), відносно показників початкового рівня. Надалі, через 6 місяців на фоні додаткового застосування ЛПК у основній групі АПІ сягав референтних значень норми та був вірогідно підвищеним щодо даних вихідного рівня ($p > 0,8$; $p_1 < 0,002$). Водночас, у пацієнтів групи порівняння цей індекс мав підвищення на 22,6 % ($p_1 > 0,1$).

Надалі, у віддаленому етапі спостереження (через 12 місяців) у ротовій рідині пацієнтів основної групи, які додатково отримували ЛПК («Інулін», «Біотрит плюс», зубна паста «Meridol» та ополіскувач «Meridol»), хоч і відзначався певний спад (із $12,94 \pm 1,0$ до $9,04 \pm 0,56$ ум. од.), однак він залишався істотно вищим, ніж на вихідному етапі ($p_1 < 0,001$). Одночасно у групі порівняння цей індекс практично сягав даних до початку лікування ($p_1 > 0,2$). Отже, динаміка зміни АПІ підтверджує, що застосування лікувально-профілактичного комплексу («Інулін», «Біотрит плюс», зубна паста «Meridol» та ополіскувач «Meridol») у пацієнтів з початковим пародонтитом та пародонтитом I ступеня тяжкості впливає на регуляцію оксидантного статусу і сприяє підтриманню належного рівня антиоксидантного захисту.

Наступним етапом нашої роботи було визначення у ротовій рідині пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом початкового ступеня та I ступеня тяжкості активності лізоциму та активності уреаз, за співвідношенням активності уреаз до лізоциму розраховували ступінь дисбіозу. Результати цих біохімічних визначень узагальнені у таблицях 5.26 – 5.28.

Таблиця 5.28 відображає рівень лізоциму – маркера неспецифічного антимікробного захисту ротової порожнини. Зниження цього показника призводить до підвищення ризику колонізації слизової умовно-патогенними бактеріями та загострення запальних реакцій.

Таблиця 5.28

Активність лізоциму у ротовій рідині пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом початкового ступеня та I ступеня тяжкості на етапах лікування, од/л ($M \pm m$)

Терміни Групи	Активність лізоциму, од/л			
	Вихідний	Через 1 місяць	Через 6 місяців	Через 1 рік
Референтні значення норми	158±13			
Група порівняння	64±5 p<0,001	66±5 p<0,001 p ₁ >0,8	59±4 p<0,001 p ₁ >0,5	61±4 p<0,001 p ₁ >0,7
Основна група	57±4 p<0,001 p ₂ >0,3	93±7 p<0,001 p ₁ <0,01 p ₂ <0,002	140±10 p>0,3 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	135±11 p>0,2 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей з показником в нормі;
 p₁ – показник вірогідності відмінностей по відношенню до вихідного показника;
 p₂ – показник вірогідності відмінностей між групою порівняння та основною.

На вихідному рівні у пацієнтів обох груп активність лізоциму була достовірно нижчою (p<0,001) за референтні значення норми – в середньому у 2,4–2,7 рази, що підтверджує порушення місцевого імунного захисту. Після 1-го місяця застосування ЛПК («Інулін», «Біотрит плюс», зубна паста «Meridol» та ополіскувач «Meridol») у основній групі пацієнтів цей маркер підвищився на 63,1 % від вихідного (p₁<0,01), натомість у пацієнтів групи порівняння на тлі проведення базової терапії залишався істотно зниженим (p₁>0,8).

Через 6 місяців у основній групі пацієнтів в якості додаткового застосування ЛПК («Інулін», «Біотрит плюс», зубна паста «Meridol» та ополіскувач «Meridol») активність лізоциму нормалізувалась і не відрізнялася від референтних значень норми ($p > 0,3$), що підкреслює ефективність даного комплексу для імунокорекції. Водночас у групі порівняння активність маркера неспецифічного імунітету залишалась фактично на тому ж низькому рівні на усіх етапах досліджень ($p_1 > 0,8$; $p_1 > 0,5$; $p_1 > 0,7$).

Через 1 рік позитивна тенденція зберігалася у пацієнтів основної групи на тлі додаткового застосування ЛПК («Інулін», «Біотрит плюс», зубна паста «Meridol» та ополіскувач «Meridol») де активність лізоциму підтримувалася на рівні референтних значень норми, тоді як у групі порівняння досліджуваній показник знову був істотно нижчим ($p < 0,001$), підтверджуючи ризики повторних запальних загострень. У міжгруповому порівнянні активність лізоциму у ротовій рідині пацієнтів основної групи на тлі додаткового застосування лікувально-профілактичного комплексу («Інулін», «Біотрит плюс», зубна паста «Meridol» та ополіскувач «Meridol») була вірогідно збільшеною відносно групи порівняння ($p_2 < 0,001$) де пацієнтам була проведена тільки основна базова терапія за протоколом.

У таблиці 5.29 наведено динаміку активності уреазі – ферменту, що вказує на ступінь мікробного навантаження. На вихідному рівні у ротовій рідині пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом початкового ступеня та I ступеня тяжкості її показники були в обох групах значно підвищеними (у 3,0 – 2,8 рази; $p < 0,001$), свідчаючи про виражену бактеріальну контамінацію.

Таблиця 5.29

Активність уреазу у ротовій рідині пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом початкового ступеня та І ступеня тяжкості на етапах лікування, мккат/л ($M \pm m$)

Терміни Групи	Активність уреазу, мккат/л			
	Вихідний	Через 1 місяць	Через 6 місяців	Через 1 рік
Референтні значення норми	0,065±0,005			
Група порівняння	0,197±0,014 p<0,001	0,142±0,010 p<0,01 p ₁ <0,01	0,172±0,015 p<0,001 p ₁ >0,2	0,210±0,014 p<0,001 p ₁ >0,5
Основна група	0,180±0,013 p<0,001 p ₂ >0,4	0,108±0,008 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01	0,074±0,005 p>0,25 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	0,088±0,005 p<0,002 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей з показником в нормі;
p₁ – показник вірогідності відмінностей по відношенню до вихідного показника;
p₂ – показник вірогідності відмінностей між групою порівняння та основною.

Через 1 місяць після проведення основної базової терапії у пацієнтів групи порівняння спостерігалось часткове зниження уреазної активності на 27,9 % (p₁<0,001), але вона все одно залишалася достовірно більшою за референтні значення норм у 2,2 рази (p<0,01). При цьому у основній групі пацієнтів під впливом ЛПК («Інулін», «Біотрит плюс», зубна паста «Meridol» та ополіскувач «Meridol») цей показник зменшився на 40,0 % (p₁<0,001), від вихідного рівня (p₁<0,001), що є більшим прогресом в контексті пригнічення бактеріальних агентів.

У пацієнтів групи порівняння через 6 місяців після початку лікування активність уреазу у ротовій рідині знову наближалася до вихідних значень

($p_1 > 0,2$), у той час, як у спостережуваних пацієнтів основної групи була у 2,24 рази ($p_1 < 0,001$) зниженою відносно даних початкового стану та залишалася близькою до значень норми ($p > 0,25$). Така різниця ймовірно пояснюється відсутністю в стандартному протоколі додаткових засобів, що тривало контролюють мікробну флору.

На завершальному етапі досліджень (через 12 місяців) у основній групі пацієнтів, де застосовували ЛПК («Інулін», «Біотрит плюс», зубна паста «Meridol» та ополіскувач «Meridol»), активність уреаз практично не змінилася відносно 6-го місяця спостереження та була близькою до референтних показників норми ($p_2 < 0,001$). Але, у групі порівняння цей фермент тримався на рівнях, подібних до вихідних ($p_1 > 0,5$). Отже, регулярне використання лікувально-профілактичного комплексу («Інулін», «Біотрит плюс», зубна паста «Meridol» та ополіскувач «Meridol») здатне перешкоджати надмірній бактеріальній колонізації пародонтальних тканин.

Таблиця 5.30 демонструє інтегральний показник мікробного дисбалансу – ступінь дисбіозу, який відображає взаємодію між захисними факторами (лізоцим, інші антимікробні білки) та патогенною-умовно-патогенною мікрофлорою. До лікування у пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом початкового ступеня та I ступеня тяжкості обох груп СД у 7,2–7,4 рази ($p < 0,001$) перевищував референтні значення норми ($1,03 \pm 0,01$).

Після 1 місяця лікування у пацієнтів основної групи зниження цього показника було у 2,7 рази ($p_1 < 0,001$), а у групі порівняння в 1,4 рази ($p_1 < 0,002$), щодо даних початкового стану. Через 6 місяців від початку лікування у групі порівняння на тлі проведення базової терапії спостерігався рецидив дисбіозу майже до вихідного рівня ($p_1 > 0,7$), тоді як у основній групі за умов застосування композиції препаратів («Інулін», «Біотрит плюс», зубна паста «Meridol» та ополіскувач «Meridol») він залишався близьким до показників норми ($p < 0,02$) та був у 6,0 рази зниженим відносно значень вихідного рівня ($p_1 < 0,001$).

Таблиця 5.30

Ступень дисбіозу у ротовій рідині пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом початкового ступеня та I ступеня тяжкості на етапах лікування, ум. од. (M±m)

Терміни Групи	Ступень дисбіозу, ум. од.			
	Вихідний	Через 1 місяць	Через 6 місяців	Через 1 рік
Референтні значення норми	1,03±0,01			
Група порівняння	7,48±0,68 p<0,001	5,23±0,30 p<0,001 p ₁ <0,002	7,09±0,51 p<0,001 p ₁ >0,7	8,36±0,52 p<0,001 p ₁ >0,3
Основна група	7,69±0,52 p<0,001 p ₂ >0,8	2,82±0,18 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	1,28±0,10 p<0,02 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	1,58±0,11 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей з показником в нормі;
p₁ – показник вірогідності відмінностей по відношенню до вихідного показника;
p₂ – показник вірогідності відмінностей між групою порівняння та основною.

Протягом року аналогічна тенденція зберігалася: у основній групі на тлі застосування ЛПК («Інулін», «Біотрит плюс», зубна паста «Meridol» та ополіскувач «Meridol») ступінь дисбіозу зростав несуттєво, але не перевищував показників здорових осіб більш у 1,5 рази. Водночас у групі порівняння ступень дисбіозу був стабільно високим та не демонстрував позитивної динаміки (p₁>0,3). Таким чином, аналіз проведених досліджень ротової рідини свідчить про високу спроможність застосованого лікувально-профілактичного комплексу («Інулін», «Біотрит плюс», зубна паста «Meridol» та ополіскувач «Meridol») значно знижувати бактеріальну контамінацію у

порожнині рота пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом початкового ступеня та І ступеня тяжкості.

Проведений аналіз біохімічного дослідження ротової рідини пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом початкового ступеня та І ступеня тяжкості свідчить про зниження антиоксидантної системи захисту – зменшення активності каталази у 2,3 – 2,5 рази та одночасне зниження антиоксидантно-прооксидантного індексу у 4,7 – 5,0 рази, збільшення рівня малонового діальдегіду у 2,2 рази – показника пероксидації ліпідів і маркера запалення, зниження антимікробного захисту – зменшення лізоциму у 2,7 рази, збільшення мікробної контамінації – збільшення уреазної активності у 2,7 – 3,0 рази та підвищення ступеня дисбіозу у 7,0 – 7,4 рази, посилення запального процесу у порожнині рота – збільшення активності кислій фосфатази у 3,8 – 4,1 рази й активності еластази у 4,7– 5,2 рази.

Застосування розробленого лікувально профілактичного комплексу для лікування хронічного генералізованого пародонту початкового ступеня та І ступеня тяжкості до якого входять препарати – «Інулін», «Біотрит плюс», та проведення гігієни порожнини рота зубною пастою «Meridol» та ополіскувачем «Meridol» приводить до нормалізації біохімічних показників ротової рідини, а також покращує клінічний стан ротової порожнини пацієнтів.

У свою чергу розроблена схема лікування сприяє підвищенню антиоксидантного захисту, зменшення процесів запалення та перекисного окислення ліпідів, зниженню мікробного обсіменіння та тлі збільшення місцевої неспецифічної реактивності, зниження ступеня орального дисбіозу.

Таким чином, розроблений ЛПК чинить виражену антиоксидантну, антибактеріальну, імуностимулюючу, пародонтопротекторну, протизапальну дію.

Таблиця 5.31 відображає динаміку показників активності еластази – одного з провідних ферментів запального каскаду, що синтезується переважно сегментоядерними нейтрофілами. В умовах запального ураження пародонта І–

II ступеня тяжкості підвищена активність еластази вказує на інтенсивну імунну відповідь та посилення руйнівних процесів у тканинах (зокрема, колагенових структур).

Таблиця 5.31

Активність еластази у ротовій рідині пацієнтів з пародонтитом I-II ступеню тяжкості на етапах лікування, мккат/л ($M \pm m$)

Терміни	Активність еластази, мккат/л			
	Вихідний	Через 1 місяць	Через 6 місяців	Через 1 рік
Групи				
Референтні значення норми	0,42±0,03			
Група порівняння	2,32±0,19 p<0,001	1,65±0,11 p<0,001 p ₁ <0,002	1,97±0,12 p<0,001 p ₁ >0,2	2,20±0,17 p<0,001 p ₁ >0,7
Основна група	2,48±0,22 p<0,001 p ₂ >0,6	0,76±0,05 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	0,45±0,03 p>0,5 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	0,58±0,03 p<0,002 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей з показником в нормі;
p₁ – показник вірогідності відмінностей по відношенню до вихідного показника;
p₂ – показник вірогідності відмінностей між групою порівняння та основною.

На вихідному етапі дослідження в обох групах пацієнтів із пародонтитом I-II ступеня тяжкості (основній і порівняння) спостерігали рівень еластази, що у 5,5–5,9 разів перевищував референтні значення норми (p<0,001). Така виражена гіперактивація ферменту свідчить про високий ступінь інфільтрації тканин нейтрофілами та про розгорнуту фазу запального процесу у ротовій порожнині спостережуваних пацієнтів.

В результаті проведеного біохімічного дослідження ротової рідини через 1 місяць після лікування з'ясувалося, що в основній групі, де пацієнти додатково застосовували лікувально-профілактичні заходи (процедури ВВЧ, гель «Квертулідон», дієтична добавка «Мінерол», зубна паста «Мінерол», «Ортомол Імун»), активність еластази знизилася в 3,3 рази ($p_1 < 0,001$) від вихідних величин, що є помітно кращим результатом у порівнянні із групою порівняння (зменшення в 1,4 рази; $p_1 < 0,001$). Такий істотний ефект, ймовірно, пояснюється поєднанням базового лікування з комплексною дією ЛПК, який гальмує надмірну активацію нейтрофілів та зменшує вираженість запальних реакцій порожнини рота.

Як свідчить із наведених даних таблиці, що під впливом основної базової терапії за протоколом (група порівняння) через 6 місяців від початку лікування у ротовій рідині пацієнтів відзначено тенденцію до повернення активності еластази до високих значень ($p_1 > 0,2$ порівняно з вихідним рівнем), тоді як у пацієнтів основної групи в умовах застосування ЛПК (процедури ВВЧ, гель «Квертулідон», дієтична добавка «Мінерол», зубна паста «Мінерол», «Ортомол Імун») еластазна активність наближалася до показників референтних значень норми ($p > 0,2$; $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$). Згідно з цими даними, застосування ЛПК сприяє більш стійкому контролю запального процесу.

Під впливом лікувально-профілактичної терапії (процедури ВВЧ, гель «Квертулідон», дієтична добавка «Мінерол», зубна паста «Мінерол», «Ортомол Імун») у пацієнтів основної групи через рік від початку лікування активність еластази хоч і дещо підвищилася відносно показників попереднього терміну (через 6 місяців), однак залишалася в 4,3 рази нижчою за вихідні значення ($p_1 < 0,001$). У групі порівняння показник що вивчався суттєво не відрізнявся від вихідних значень ($p_1 > 0,7$). Слід відзначити, що у динаміці профілактики показники активності еластази основної групи були вірогідно вищими відносно даних групи порівняння ($p_2 < 0,001$). Отже, можна припустити, що додаткове застосування ЛПК (процедури ВВЧ, гель

«Квертулідон», дієтична добавка «Мінерол», зубна паста «Мінерол», «Ортомол Імун») є важливим чинником підтримання антизапального захисту тканин пародонта на тривалий період.

Показники кислої фосфатази (табл. 5.32) ілюструють ступінь запалення та клітинної деструкції у тканинах пародонта. Високі значення цього ферменту вказують на інтенсивні процеси ушкодження клітинного матриксу, що характерно для періоду загострення або активного прогресування пародонтиту.

Таблиця 5.32

Активність кислої фосфатази у ротовій рідині пацієнтів з пародонтитом I-II ступеню тяжкості на етапах лікування, мккат/л ($M \pm m$)

Терміни	Активність кислої фосфатази, мккат/л			
	Вихідний	Через 1 місяць	Через 6 місяців	Через 1 рік
Групи				
Референтні значення норми	0,78±0,06			
Група порівняння	3,12±0,22 p<0,001	2,08±0,15 p<0,01 p ₁ <0,001	2,80±0,19 p<0,001 p ₁ >0,1	2,97±0,12 p<0,001 p ₁ >0,1
Основна група	3,32±0,25 p<0,001 p ₂ >0,5	1,72±0,12 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	0,70±0,07 p>0,4 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	0,85±0,03 p>0,3 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей з показником в нормі;
p₁ – показник вірогідності відмінностей по відношенню до вихідного показника;
p₂ – показник вірогідності відмінностей між групою порівняння та основною.

На початку дослідження активність кислої фосфатази (рН 4,8) у ротовій рідині пацієнтів із пародонтитом I–II ступеня тяжкості в обох групах була достовірно підвищеною (у 4,0–4,2 рази, $p < 0,001$) порівняно з референтними показниками норми. Це свідчить про наявність активного запального фону, що супроводжується інтенсивною клітинною інфільтрацією і руйнуванням тканин.

Проведений аналіз через 1 місяць після лікування пацієнтів основної групи що включали процедури ВВЧ, гель «Квертулідон», дієтична добавка «Мінерол», зубна паста «Мінерол», «Ортомол Імун» продемонстрував суттєвіше зниження активності цього ферменту (на 48,2 %; $p_1 < 0,001$), тоді як у пацієнтів групи порівняння цей показник хоч і зменшився на 33,3 % ($p_1 < 0,001$), проте залишався істотно вищим за показники референтних значень норми ($p < 0,001$). При цьому статистично підтверджено перевагу застосування ЛПК у пацієнтів основної групи над базовим протоколом лікування (група порівняння; $p_2 < 0,05$).

Через півроку у основній групі пацієнтів активність кислої фосфатази нормалізувалася ($p > 0,7$) та сягала референтних значень норми, що може бути підтверджено комплексним впливом ЛПК (процедури ВВЧ, гель «Квертулідон», дієтична добавка «Мінерол», зубна паста «Мінерол», «Ортомол Імун») на перебіг запалення, а в групі порівняння цей показник зростав у напрямку вихідних значень ($p_1 > 0,1$), що свідчить про недостатність застосування базової терапії для лікування запальних процесів пародонта.

Надалі, через 12 місяців після лікування нами встановлено, що у основній групі пацієнтів з пародонтитом I–II ступеня тяжкості хоч і фіксували певне збільшення показника ($p > 0,3$ порівняно із значеннями норми), однак він був у 3,9 рази нижчим за вихідні значення ($p_1 < 0,001$), що слугує про ефективність розробленої схеми лікування даної патології. У спостережуваних пацієнтів групи порівняння активність кислої фосфатази поверталася майже до початкового рівня ($p_1 > 0,1$), свідчачи про відсутність тривалої стабілізації запального процесу при стандартному базовому лікуванні за протоколом.

Результати аналізу біохімічних досліджень ротової рідини, у міжгруповому порівнянні показали, що додаткове призначення до основної базової терапії ЛПК – процедури ВВЧ, гель «Квертулідон», дієтична добавка «Мінерол», зубна паста «Мінерол», «Ортомол Імун», дає стійкий протизапальний ефект на різних етапи спостереження (через 1 та 12 місяців), порівнянно із значеннями групи порівняння.

Таблиця 5.33 демонструє у ротовій рідині пацієнтів з пародонтитом I–II ступеня тяжкості вміст малонового діальдегіду (МДА) – ключової сполуки в оцінці перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). Підвищення вмісту МДА зазвичай свідчить про посилення вільнорадикальних процесів й відображує ступінь оксидантного стресу в тканинах пародонта.

Таблиця 5.33

Вміст МДА у ротовій рідині пацієнтів з пародонтитом I–II ступеню тяжкості на етапах лікування, ммоль/л ($M \pm m$)

Терміни Групи	Вміст МДА, ммоль/л			
	Вихідний	Через 1 місяць	Через 6 місяців	Через 1 рік
Референтні значення норми	0,18±0,01			
Група порівняння	0,43±0,04 p<0,001	0,33±0,03 p<0,001 p ₁ <0,1	0,38±0,03 p<0,001 p ₁ >0,4	0,42±0,02 p<0,001 p ₁ >0,6
Основна група	0,45±0,03 p<0,001 p ₂ >0,1	0,28±0,02 p<0,001 p ₁ <0,05 p ₂ >0,2	0,17±0,01 p>0,4 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	0,20±0,01 p>0,1 p ₁ <0,01 p ₂ <0,001

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей з показником в нормі;
p₁ – показник вірогідності відмінностей по відношенню до вихідного показника;
p₂ – показник вірогідності відмінностей між групою порівняння та основною.

На вихідному етапі досліджень у пацієнтів обох груп з пародонтитом I–II ступеня тяжкості уміст МДА був значно підвищеним (у 2,5 рази; $p < 0,001$ – у основній, та у 2,3 рази; $p < 0,001$ у групі порівняння) по відношенню до референтних значень норми, що вказує на виражені процеси перекисного окиснення ліпідів у період активного запалення у тканинах пародонта.

Вже через 1 місяць досліджень у ротовій рідині пацієнтів на фоні проведення лікуально-профілактичних заходів – процедури ВВЧ, гель «Квертулідон», дієтична добавка «Мінерол», зубна паста «Мінерол», «Ортомол Імун» відзначалося суттєве зниження умісту МДА (на 37,0 % від вихідного рівня, $p_1 < 0,05$), що свідчить про зменшення вільнорадикального ушкодження. При цьому, у осіб групи порівняння на тлі проведення базової терапії також відбувалося зниження, проте воно було менш вираженим на 37,0 % і недовготривалим ($p_1 < 0,1$).

На наступному етапі дослідження через 6 місяців уміст МДА в основній групі практично відповідав контрольним значенням ($p > 0,6$), підкреслюючи протективний вплив лікуально-профілактичного комплексу на перебіг оксидантного стресу та запалення. Водночас, у ротовій рідині пацієнтів групи порівняння показник залишався на високому рівні ($p < 0,001$ щодо референтних даних норми).

На завершальному етапі спостережень (через 12 місяців) проведення лише основного базового стоматологічного лікування у пацієнтів групи порівняння показало, що рівень МДА повернувся до значень, близьких до первинних ($p_1 > 0,6$), що може свідчити про рецидивний характер запально-деструктивних процесів без достатньої профілактичної підтримки. В свою чергу у пацієнтів основної групи уміст МДА дещо підвищився, однак був вірогідно нижчим за вихідний рівень ($p_1 < 0,01$). Отже, додаткове проведення процедури ВВЧ та застосування геля «Квертулідон», дієтичної добавки «Мінерол», зубної пасти «Мінерол» та «Ортомол Імун», сприяє суттєвому

зниженню і збереженню маркера запалення та показника (ПОЛ) - рівня МДА на низькому рівні.

У таблиці 5.34 узагальнено визначення у ротовій рідині пацієнтів із пародонтитом I–II ступеня тяжкості основного показника АОС у динаміці проведеного лікування.

Таблиця 5.34

Активність каталази у ротовій рідині пацієнтів з пародонтитом I–II ступеню тяжкості на етапах лікування, мкат/л ($M \pm m$)

Терміни Групи	Активність каталази, мкат/л			
	Вихідний	Через 1 місяць	Через 6 місяців	Через 1 рік
Референтні значення норми	0,23±0,02			
Група порівняння	0,09±0,01 p<0,001	0,11±0,01 p<0,001 p ₁ <0,1	0,12±0,01 p<0,001 p ₁ >0,1	0,08±0,01 p<0,001 p ₁ >0,1
Основна група	0,07±0,01 p<0,001 p ₂ >0,2	0,14±0,02 p<0,002 p ₁ <0,001 p ₂ >0,2	0,24±0,09 p>0,7 p ₁ <0,001 p ₂ >0,001	0,21±0,01 p>0,4 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей з показником в нормі;
p₁ – показник вірогідності відмінностей по відношенню до вихідного показника;
p₂ – показник вірогідності відмінностей між групою порівняння та основною.

Наведені результати визначення активності каталази до лікування показують, що активність вивчаемого ферменту у пацієнтів групи порівняння та основної групи були нижчі за показники норми у 2,5 та 3,2 рази (p<0,001), відповідно, що підтверджує дисбаланс у системі «антиоксиданти – вільні радикали» при пародонтиті I–II ступеня тяжкості.

Після 1 місяця лікування в основній групі в умовах додаткового застосування геля «Квертулідон», дієтичної добавки «Мінерол», зубної пасти «Мінерол», «Ортомол Імун» та проведення процедури ВВЧ, спостерігалось у 2 рази підвищення активності каталази ($p_1 < 0,01$). Однак, під впливом базової терапії у пацієнтів групи порівняння хоча й відбувався певний приріст ($p < 0,01$), проте загальний рівень залишався недостатнім для ефективного знешкодження перекисів.

Через 6 місяців від початку лікування у основній групі активність антиоксидантного ферменту сягала показників референтних значень норми ($p > 0,7$), що, ймовірно, зумовлено довготривалим впливом застосування геля «Квертулідон», дієтичної добавки «Мінерол», зубної пасти «Мінерол», «Ортомол Імун» та проведення процедури ВВЧ на антиоксидантний статус. Але, у групі порівняння досліджуваній антиоксидантний фермент залишався статистично значуще нижчим за показники норми ($p < 0,001$) і майже не змінився ($p_1 > 0,1$) від попереднього періоду спостереження.

Надалі, через 12 місяців дослідження від початку лікування в основній групі пацієнтів пародонтитом I–II ступеня тяжкості за умов додаткового застосування геля «Квертулідон», дієтичної добавки «Мінерол», зубної пасти «Мінерол», «Ортомол Імун» та проведення процедури ВВЧ активність каталази дещо знизилася, проте залишалася достовірно вищою у 3 рази ($p_1 < 0,001$) за вихідний термін. Проте, проведення пацієнтам базової терапії (група порівняння) практично не мало впливу на активність ферменту – активність каталази відповідала вихідним значенням ($p_1 > 0,1$). Отже, застосування ЛПК дає змогу відновлювати й підтримувати антиоксидантний потенціал пародонтальних тканин у тривалій перспективі.

Таблиця 5.35 відображає зміни активності лізоциму у динаміці лікування – невід’ємного компонента місцевого протимікробного й імунного захисту. Адекватний рівень лізоциму в ротовій порожнині пацієнтів з пародонтитом I–II ступеню тяжкості запобігає надмірному розмноженню

умовно-патогенних бактерій і є одним з чинників резистентності слизової оболонки порожнини рота.

Таблиця 5.35

Активність лізоциму у ротовій рідині пацієнтів з пародонтитом I-II ступеню тяжкості на етапах лікування, од/л ($M \pm m$)

Терміни	Активність лізоциму, од/л			
	Вихідний	Через 1 місяць	Через 6 місяців	Через 1 рік
Групи				
Референтні значення норми	158±13			
Група порівняння	59±4 p<0,001	64±5 p<0,001 p ₁ >0,1	66±6 p<0,001 p ₁ >0,1	56±5 p<0,001 p ₁ >0,1
Основна група	55±7 p<0,001 p ₂ >0,1	98±12 p<0,01 p ₁ <0,01 p ₂ <0,02	151±13 p>0,1 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	149±10 p>0,1 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей з показником в нормі;
p₁ – показник вірогідності відмінностей по відношенню до вихідного показника;
p₂ – показник вірогідності відмінностей між групою порівняння та основною.

У вихідному стані, у хворих з пародонтитом I-II ступеню тяжкості обох спостережуваних груп рівень лізоциму був низьким (в 2,8–2,9 рази нижче референтних значень норми; p<0,001), що може пояснювати підвищену схильність до бактеріальної контамінації та підтримання запальних реакцій в тканинах пародонта.

Вже через 1 місяць від початку проведення терапії лікувально-профілактичним комплексом – застосування геля «Квертулідон», дієтичної добавки «Мінерол», зубної пасти «Мінерол», «Ортомог Імун» та проведення процедури ВВЧ у пацієнтів з пародонтитом I-II ступеню тяжкості спостерігалось вірогідне зростання активності лізоциму у 1,8 рази (p<0,001),

тоді як у групі порівняння цей показник фактично не змінився був підвищений тільки на 8,5 % ($p_1 > 0,1$), залишаючись значно нижчим за референтні значення норми ($p < 0,001$).

У якості проведення лікувально-профілактичних заходів у основній групі пацієнтів із пародонтитом I-II ступеню тяжкості через 6 місяців активність маркера неспецифічного імунітету нормалізувалась, результати аналізу сягали значень норми ($p > 0,1$, $p_1 < 0,001$). У той час, у пацієнтів групи порівняння яким була проведена основна стоматологічна терапія за протоколом суттєвих покращень досліджуваного ферменту не спостерігалось ($p < 0,001$ щодо значень норми).

На тлі застосування застосування геля «Квертулідон», дієтичної добавки «Мінерол», зубної пасти «Мінерол», «Ортомол Імун» та проведення процедури ВВЧ у ротовій рідині пацієнтів основної групи через 12 місяців після лікування цей показник продовжував утримуватися на рівні, референтних значень норми ($p > 0,1$; $p_1 < 0,001$) відображаючи збереження належного імунного бар'єра. При цьому, у групі порівняння на фоні проведення стоматологічної базової терапії активність досліджуваного маркера була зниженою, не досягла нормальних значень ($p < 0,001$) та була нижчою за аналогічні показники, визначені у початковому стані, що говорить про зниження місцевої неспецифічної реактивності у ротовій порожнині пацієнтів за умов пародонтиту I-II ступеню тяжкості.

Надалі, у наших дослідженнях ми проаналізували вплив розробленого лікувально-профілактичного комплексу (геля «Квертулідон», дієтичної добавки «Мінерол», зубної пасти «Мінерол», «Ортомол Імун» та проведення процедури ВВЧ) на активність уреаз – ферменту, що його продукують низка умовно-патогенних мікроорганізмів у пацієнтів із пародонтитом I-II ступеню тяжкості у динаміці спостереження (таблиця 5.36).

Із представлених даних таблиці свідчить, що в умовах пародонтиту І-ІІ ступеню тяжкості у пацієнтів на вихідному рівні активність уреазі обох груп у 3,2–3,4 рази перевищувала референтні значення норм ($p < 0,001$). Підвищені показники свідчать про істотну бактеріальну контамінацію, здатну ініціювати й підтримувати запальні явища у пародонті.

Таблиця 5.36

Активність уреазі у ротовій рідині пацієнтів з пародонтитом І-ІІ ступеню тяжкості на етапах лікування, мккат/л ($M \pm m$)

Терміни Групи	Активність уреазі, мккат/л			
	Вихідний	Через 1 місяць	Через 6 місяців	Через 1 рік
Референтні значення норми	0,065±0,005			
Група порівняння	0,210±0,017 $p < 0,001$	0,167±0,09 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	0,192±0,015 $p < 0,001$ $p_1 > 0,1$	0,200±0,012 $p < 0,001$ $p_1 > 0,6$
Основна група	0,224±0,014 $p < 0,001$ $p_2 > 0,5$	0,128±0,007 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,7$	0,069±0,009 $p > 0,5$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	0,078±0,006 $p > 0,1$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей з показником в нормі;
 p_1 – показник вірогідності відмінностей по відношенню до вихідного показника;
 p_2 – показник вірогідності відмінностей між групою порівняння та основною.

Необхідно відмітити, що через 1 місяць після проведення лікувальної терапії до якої входило застосування геля «Квертулідон», дієтичної добавки «Мінерол», зубної пасти «Мінерол», «Ортопол Імун» та проведення процедури ВВЧ у ротовій рідині пацієнтів досліджуваній маркер суттєво знижувався на 42,8 % ($p_1 < 0,001$), відносно вихідного стану. Водночас у групі порівняння спостерігалось лише часткове поліпшення – активність уреазі

знизилась на 20,4 % ($p_1 < 0,001$) відносно значень початкового рівня, але була вірогідно підвищеною щодо референтних значень норми ($p < 0,001$).

Призначення до основної базової стоматологічної терапії лікувально-профілактичного комплексу – геля «Квертулідон», дієтичної добавки «Мінерол», зубної пасти «Мінерол», «ОртомоЛ Імун» та проведення процедури ВВЧ пацієнтам із пародонтитом I-II ступеню тяжкості через 6 місяців після лікування активність уреазы зменшилась у 3,2 рази ($p_1 < 0,001$), щодо показників вихідного рівня та залишалась близькою до значень норми ($p > 0,1$). Проведення тільки базової терапії не мало впливу на активність уреазы, показники відповідали цифровим даним одержаних до лікування ($p_1 > 0,1$) і були значно збільшеними відносно даних норми ($p < 0,001$).

На віддаленому етапі дослідження через 12 місяців після лікування така тенденція зберігалася. У основній групі активність цього ферменту залишався на рівні, подібному до референтних значень норми ($p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$), що відображає сталий протимікробний ефект проведених комплексних заходів. Навпаки, у групі порівняння активність уреазы фактично не змінилася відносно вихідних даних ($p_1 > 0,6$). Це підтверджує переваги застосування ЛПК до складу якого входить гель «Квертулідон», дієтична добавка «Мінерол», зубна паста «Мінерол», «ОртомоЛ Імун» та проведення процедури ВВЧ для боротьби з патогенною мікрофлорою у довгостроковому аспекті.

Необхідно відмітити, що уреазна активність у ротовій рідині пацієнтів із пародонтитом I-II ступеню тяжкості у основній групі на тлі вживання ЛПК перевищувала цифрові дані відносно групи порівняння – через 1 місяць у 1,3 рази ($p_2 < 0,002$) та більш суттєво у віддалені терміни спостережень через 6 місяців у – 2,8 рази ($p_2 < 0,001$) та 12 місяців у – 2,5 рази ($p_2 < 0,001$).

Ступінь дисбіозу (табл. 5.37) є комплексним показником, що відображає співвідношення між рівнем мікробного обсіменіння та силою місцевих факторів імунного захисту. В нормі цей індекс є низьким (сягає 1,0 ум.од) й свідчить про збалансований мікробіоценоз.

Таблиця 5.37

Ступень дисбіозу у ротовій рідині пацієнтів з пародонтитом I-II ступеню тяжкості на етапах лікування, ум. од.(M±m)

Терміни Групи	Ступень дисбіозу, ум. од.			
	Вихідний	Через 1 місяць	Через 6 місяців	Через 1 рік
Референтні значення норми	1,03±0,02			
Група порівняння	8,65±0,68 p<0,001	6,32±0,37 p<0,001 p ₁ <0,01	7,08±0,42 p<0,001 p ₁ >0,1	8,69±0,39 p<0,001 p ₁ >0,8
Основна група	9,90±0,48 p<0,001 p ₂ >0,2	3,17±0,118 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	1,11±0,10 p>0,6 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	1,27±1,12 p>0,8 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей з показником в нормі;
p₁ – показник вірогідності відмінностей по відношенню до вихідного показника;
p₂ – показник вірогідності відмінностей між групою порівняння та основною.

Хронічний генералізований пародонтит I-II ступеню тяжкості приводить до суттєвого підвищення ступеню дисбіозу. Так, на вихідному етапі у пацієнтів обох спостережуваних груп відзначено різке перевищення норми (у 8,4–9,6 рази; p<0,001), характерне для розвитку орального дисбіозу II ступеня та активно прогресуючого запального процесу в пародонті. Через 1 місяць після лікування значення цього показника в основній групі під дією додаткового застосування геля «Квертулідон», дієтичної добавки «Мінерол», зубної пасти «Мінерол», «Ортопол Імун» та проведення процедури ВВЧ

істотно знижувалося (у 3,1 рази, $p_1 < 0,001$), тоді як у пацієнтів групи порівняння – лише в 1,3 рази ($p_1 < 0,001$).

Через 6 місяців від початку лікування з'ясувалося, що у основній групі ступінь дисбіозу наближався до контрольних цифр ($p > 0,1$, $p_1 < 0,001$), а у групі порівняння СД повертався майже до значень вихідного рівня ($p_1 > 0,1$). Зазначена динаміка змін ступеня дисбіозу чітко демонструє нестабільність базового стоматологічного лікування за протоколом без додаткової профілактичної корекції.

Через один рік ступень дисбіозу за умов хронічного генералізованого пародонтиту I-II ступеню тяжкості у основній групі залишався на рівні, близькому до норми ($p > 0,6$; $p_1 < 0,001$), підтверджуючи довготривалу ефективність ЛПК до складу якого входить гель «Квертулідон», дієтична добавка «Мінерол», зубна паста «Мінерол», «Ортомол Імун» та проведення процедури ВВЧ у зменшенні бактеріальної колонізації. Але, на тлі проведення тільки базової терапії у групі порівняння показник що вивчався лишився високим ($p_1 > 0,1$), свідчаючи про хронізацію чи рецидивні процеси в умовах недостатнього контролю мікробіоценозу.

Таким чином, підсумовуючи дані представлені у таблицях 5.33- 5.35 можна зробити висновок, що проведення тільки основної базової терапії за протоколом у пацієнтів із пародонтитом I-II ступеню тяжкості недостатньо для досягнення довгострокової ремісії і запобігання розвитку рецидиву, через те що, основна базова терапія зумовлює короткотривалу позитивну ефективність з боку поліпшення антимікробного захисту та зниження мікробного обсіменіння ротової порожнини. На віддалених етапах спостереження через 6-12 місяців у пацієнтів групи порівняння здійснюється переміщення мікробного пейзажу ротової порожнини в сторону патогенної й умовно-патогенної мікрофлори та приводить до розвитку запальних захворювань тканин пародонта.

У свою чергу додаткове призначення пацієнтам із пародонтитом I-II ступеню тяжкості ЛПК до складу якого входить гель «Квертулідон», дієтична

добавка «Мінерол», зубна паста «Мінерол», «Ортопол Іммун» та проведення процедури ВВЧ призводить до суттєвого зменшення мікробного обсіменіння та ступеня орального дисбіозу й одночасно сприяє підвищенню маркера неспецифічного імунітету у найближчих та у віддалених етапах дослідження і призводить до поліпшення клінічного стану ротової порожнини пацієнтів за даної патології.

Антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ), представлений у таблиці 5.38, є інтегральним показником, що комплексно відображає баланс між окисними процесами і захисними системами організму в очагу ураження.

Таблиця 5.38

Показник антиоксидантно-прооксидантного індексу у ротовій рідині пацієнтів з пародонтитом I-II ступеню тяжкості на етапах лікування, ум.од. (M±m)

Терміни Групи	Індекс АПІ, ум.од.			
	Вихідний	Через 1 місяць	Через 6 місяців	Через 1 рік
Референтні значення норми	12,8±0,9			
Група порівняння	2,09±0,18 p<0,001	3,33±0,28 p<0,001 p ₁ <0,002	3,15±0,21 p<0,001 p ₁ <0,002	1,9±0,12 p<0,001 p ₁ >0,4
Основна група	1,55±0,11 p<0,001 p ₂ <0,02	5,0±0,32 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	14,1±0,98 p>0,2 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	10,5±0,84 p>0,1 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей з показником в нормі;
p₁ – показник вірогідності відмінностей по відношенню до вихідного показника;
p₂ – показник вірогідності відмінностей між групою порівняння та основною.

На вихідному етапі дослідження обидві групи пацієнтів демонстрували істотно знижені значення АПІ (зменшення у 6,1–8,2 рази порівняно з показниками норми, $p < 0,001$), що вказує на перевагу прооксидантних реакцій і слабкий антиоксидантний захист у тканинах пародонта.

Через 1 місяць від початку лікування в основній групі пацієнтів при додатковому застосуванні геля «Квертулідон», дієтичної добавки «Мінерол», зубної пасти «Мінерол», «ОртомоЛ Імун» та проведення процедури ВВЧ відзначалося більш виражене підвищення АПІ (у 3,2 рази, $p_1 < 0,001$), тоді як у групі порівняння – у 1,6 рази ($p_1 < 0,001$). У подальшому дослідженні, через 6 місяців, в основній групі досліджуваній індекс не лише досяг нормальних показників, а й перевищив їх на 10,2 % ($p > 0,2$; $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$), що свідчить про високий компенсаторний потенціал, стимульований розробленим ЛПК. При цьому вивчаємий індекс у групі порівняння все ще суттєво поступався значенням норми ($p < 0,001$).

У віддаленому періоді спостереження (через один рік) в основній групі спостерігалось певне зниження цього показника, проте він лишався на доволі високому рівні та істотно перевищував вихідні дані ($p_1 < 0,001$). Натомість у групі порівняння АПІ перебував на низькій позначці ($p < 0,001$, щодо референтних значень норми), підтверджуючи відсутність сталої компенсації антиоксидантно-прооксидантного балансу без комплексного профілактичного впливу.

Отже, застосування геля «Квертулідон», дієтичної добавки «Мінерол», зубної пасти «Мінерол», «ОртомоЛ Імун» та проведення процедури ВВЧ свідчить про зниження запальних процесів та підвищення антиоксидантного захисту у порожнині рота пацієнтів за умов пародонтиту I-II ступеню тяжкості.

Аналізуючи результати біохімічного аналізу ротової рідини, можна зробити висновок, що у пацієнтів з пародонтитом I-II ступеню тяжкості суттєво знижується антиоксидантний захист (зниження каталазної активності у 2,5 – 3,2 рази) та індексу АПІ у 6,1 – 8,2 рази, підвищуються маркери запалення – активність еластази у 5,5–5,9 рази, активність кислій фосфатази у

4,2 рази, рівень малонового діальдегіду (показник ПОЛ) у 2,5 рази, зниження антимікробного захисту – зменшення лізоцимної активності у 2,9 рази, підвищення мікробної контамінації – збільшення уреазної активності у 2,7 – 3,0 рази та підвищення ступеня орального дисбіозу у 8,4 – 9,6 рази.

Аналізуючи дані досліджень необхідно відмітити, що у пацієнтів з пародонтитом I-II ступеню тяжкості проведення основної базової терапії тільки на короткий термін (1 місяць після лікування) надає позитивний ефект. У віддалених етапах дослідження біохімічні показники у ротовій рідині сягають значень до лікування.

Застосування розробленої схеми лікування хронічного генералізованого пародонтиту I-II ступеню тяжкості що містить – гель «Квертулідон», дієтичну добавку «Мінерол», зубну пасту «Мінерол» і «Ортомол Імун» та проведення процедури ВВЧ свідчить про зниження запальних процесів, підвищення антиоксидантного та антимікробного захисту.

Дані наведені у таблиці 5.39 показують результати оцінки маркера запалення – активності еластази у ротовій рідині пацієнтів при тяжких ступенях хронічного генералізованого пародонтиту (II–III). За таких уражень перебіг запалення є глибшим, а руйнування тканин пародонту більш суттєвим, що зазвичай супроводжується підвищеною активністю нейтрофілів і, відповідно, вищим рівнем еластази.

На вихідному етапі в обох групах констатували більш значуще збільшення активності еластази – дослідні показники перевищували дані референтних значень норми більш ніж у 6 разів ($p < 0,001$). Це свідчить про високий ступінь запалення тканин пародонта та ризик подальшої деструкції кісткових тканин альвеолярного відростка.

Таблиця 5.39

Активність еластази у ротовій рідині пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом II-III ступеня тяжкості на етапах лікування, мккат/л ($M \pm m$)

Терміни Групи	Активність еластази, мккат/л			
	Вихідний	Через 1 місяць	Через 6 місяців	Через 1 рік
Референтні значення норми	0,42±0,03			
Група порівняння	2,64±0,22 p<0,001	1,54±0,11 p<0,001 p ₁ <0,001	1,83±0,14 p<0,001 p ₁ >0,1	2,30±0,18 p<0,001 p ₁ >0,1
Основна група	2,59±0,21 p<0,001 p ₂ >0,3	1,0±0,09 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	0,50±0,03 p>0,1 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	0,61±0,05 p<0,002 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей з показником в нормі;
p₁ – показник вірогідності відмінностей по відношенню до вихідного показника;
p₂ – показник вірогідності відмінностей між групою порівняння та основною.

Після 1 місяця лікування в основній групі активність еластази знижувалась у 2,5 рази, тоді як в групі порівняння на тлі базової терапії – в 1,7 рази (p₁<0,001), що говорить про інтенсивну протизапальну дію застосованої схеми профілактики – («Герон-віт», зубний еліксир «Лізодент», зубні пасти – «Lacalut Aktiv», «Lacalut Alpin», «Lacalut Extra Sensitive», «Lacalut Flora», процедури ВВЧ) які входять до ЛПК.

Надалі, через 6 місяців від початку лікування у основній групі пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом II-III ступеня тяжкості

спостерігалась нормалізація рівня даного ферменту – еластазна активність вірогідно знизилась в 5,1 рази відносно даних до лікування ($p_1 < 0,001$), та у 3,6 рази порівняно з групою порівняння ($p_2 < 0,001$). При цьому, на тлі основної базової терапії у групі порівняння показник еластази суттєво перевищував значення норми у 4,3 рази ($p < 0,001$) і був близьким до вихідного рівня ($p_1 > 0,1$).

У віддаленому терміні спостереження (через один рік) тенденція змін лишилася аналогічною: у пацієнтів, які отримували ЛПК, активність ферменту хоч і зросла порівняно з періодом 6 місяців на 22,0 %, але залишалася у 4,2 рази нижчою за вихідну ($p_1 < 0,001$). Натомість, у групі порівняння де пацієнтам була проведена основна базова стоматологічна терапія спостерігалось практично повернення до початкових показників ($p_1 > 0,1$). Таким чином, за результати дослідження встановлено, що при хронічному генералізованому пародонтиті II-III ступеня тяжкості застосування ЛПК – «Герон-віт», зубний еліксир «Лізодент», зубні пасти – «Lacalut Aktiv», «Lacalut Alpin», «Lacalut Extra Sensitive», «Lacalut Flora» та процедури ВВЧ, дозволяє досягти помітного, стабільнішого покращення стану ясен, знижуючи ризик прогресуючих запальних та деструктивних процесів.

Згідно загальновідомих даних відомо, що утворення слини відбувається в привушних та під'язикових слинних залозах. Кисла фосфатаза це фермент який один із перших реагує на зміни, що відбуваються у тканинах пародонту - це у першу чергу розвиток запальних процесів. Тому інформативно цінним було визначення у ротовій рідині активності кислої фосфатази у пацієнтів за умов хронічного генералізованого пародонтиту II-III ступеня тяжкості у динаміці лікування (таблиця 5.40). Даний фермент вивільняється під час клітинного лізису та посиленого катаболізму білкових структур, що зазвичай спостерігається при вираженому ураженні тканин пародонта середнього та тяжкого ступеня.

Таблиця 5.40

Активність кислої фосфатази у ротовій рідині пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом II-III ступеня тяжкості на етапах лікування, мккат/л ($M \pm m$)

Терміни	Активність кислої фосфатази, мккат/л			
	Вихідний	Через 1 місяць	Через 6 місяців	Через 1 рік
Групи				
Референтні значення норми	0,78±0,06			
Група порівняння	3,48±0,30 p<0,001	2,80±0,21 p<0,01 p ₁ <0,001	3,34±0,19 p<0,001 p ₁ >0,1	3,50±0,23 p<0,001 p ₁ >0,1
Основна група	3,50±0,29 p<0,001 p ₂ >0,5	2,15±0,19 p<0,002 p ₁ >0,7 p ₂ <0,05	0,75±0,07 p>0,8 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	0,90±0,05 p>0,2 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей з показником в нормі;
p₁ – показник вірогідності відмінностей по відношенню до вихідного показника;
p₂ – показник вірогідності відмінностей між групою порівняння та основною.

З'ясовано, що у вихідному стані в осіб обох груп (основної та порівняння) показники кислої фосфатази були збільшеними у 4 рази (p<0,001) в порівнянні з референтним значенням норми, що свідчить про порушення цілісності клітинних мембран слизової порожнини рота та акцентує наявність розгорнутого запалення й активної тканинної деструкції при II–III ступені тяжкості.

Варто звернути увагу, що через 1 місяць у осіб основної групи після початку проведення лікувально-профілактичних заходів показник ферменту суттєво знизився на 62,7 % (p₁<0,002), тоді як у групі порівняння хоча й було відзначено позитивну динаміку – зниження на 19,5 %, але активність КФ

залишилася на досить високому рівні ($p < 0,001$) щодо референтних значень норми. Міжгрупове порівняння ($p_2 < 0,05$) свідчить, що на цьому етапі лікувально-профілактичний комплекс («Герон-віт», зубний еліксир «Лізодент», зубні пасти «Lacalut Aktiv», «Lacalut Alpin», «Lacalut Extra Sensitive», «Lacalut Flora» та процедури ВВЧ) забезпечує ефективніше пригнічення запального процесу – значення на 23,2 % були нижчими у порівнянні із проведеним базовим лікуванням.

При аналізі через 6 місяців у осіб основної групи активність кислій фосфатази повністю нормалізувалася ($p > 0,8$), тоді як у групі порівняння показник що вивчається повернувся майже до вихідних величин ($p_1 > 0,1$). Такі зміни активності маркера запалення підкреслюють важливість додаткових профілактичних заходів при тяжких ступенях пародонтиту. Через один рік спостереження цифровий показник активності КФ у осіб, які застосовували ЛПК, хоч і дещо підвищився ($p > 0,2$) від референтних значень норми, проте залишався на значно нижчому від вихідного рівня ($p_1 < 0,001$). У групі порівняння показник майже не відрізнявся від початкового стану ($p_1 > 0,1$), що може сигналізувати про рецидив або недостатній довготривалий контроль деструктивного запалення у тканинах пародонта.

При міжгруповому порівнянні у ротовій рідині показників активності кислій фосфатази встановлено, що у осіб основної групи в якості застосування ЛПК («Герон-віт», зубний еліксир «Лізодент», зубні пасти «Lacalut Aktiv», «Lacalut Alpin», «Lacalut Extra Sensitive», «Lacalut Flora», процедури ВВЧ) дані цього ферменту були вірогідно нижчими відносно значень групи порівняння, що підтверджує протизапальні властивості розробленої схеми лікування.

У таблиці 5.41 наведені результати дослідження у ротовій рідині пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом II-III ступеня тяжкості у динаміці лікування показника оксидативного стресу – рівня МДА. Підвищений уміст МДА свідчить про високу інтенсивність вільнорадикальних реакцій, які часто супроводжуються пошкодженням клітинних мембран і посиленням запального процесу.

Таблиця 5.41

**Вміст МДА у ротовій рідині пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом II-III ступеня тяжкості на етапах лікування, ммоль/л
(M±m)**

Терміни Групи	Вміст МДА, ммоль/л			
	Вихідний	Через 1 місяць	Через 6 місяців	Через 1 рік
Референтні значення норми	0,18±0,01			
Група порівняння	0,50±0,04 p<0,001	0,39±0,03 p<0,001 p ₁ <0,05	0,43±0,03 p<0,002 p ₁ >0,2	0,52±0,02 p<0,001 p ₁ >0,7
Основна група	0,58±0,05 p<0,001 p ₂ >0,5	0,35±0,02 p<0,001 p ₁ <0,002 p ₂ <0,02	0,20±0,01 p>0,2 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	0,23±0,02 p<0,05 p ₁ <0,01 p ₂ <0,001

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей з показником в нормі;
p₁ – показник вірогідності відмінностей по відношенню до вихідного показника;
p₂ – показник вірогідності відмінностей між групою порівняння та основною.

Підтвердженням розвитку оксидативного стресу є високий рівень МДА у ротовій рідині пацієнтів на вихідному етапі в обох групах – збільшення даного показника було у 2,7 рази (група порівняння) та у 3,2 рази у осіб основної групи (p<0,001), що відповідає логіці розвитку пародонтиту у середньотяжких і тяжких ступенях тяжкості.

Установлено, що через 1 місяць лікування суттєво знижувався уміст МДА в основній групі на тлі додаткового застосування ЛПК (на 48,2 % від вихідного; p₁<0,002), тоді як, у осіб групи порівняння (базове лікування) аналогічне зменшення було менш вираженим на 22,0 % (p₁<0,05) щодо показників вихідного рівня.

Через 6 місяців у пацієнтів, що застосовували ЛПК «Герон-віт», зубний еліксир «Лізодент», зубні пастки «Lacalut Aktiv», «Lacalut Alpin», «Lacalut Extra Sensitive», «Lacalut Flora» та процедури ВВЧ, рівень МДА практично повернувся до референтних значень норми ($p > 0,1$), свідчаючи про суттєве послаблення окисного стресу за умов хронічного генералізованого пародонтиту II-III ступеня тяжкості. При цьому на тлі проведення базової терапії досліджуваний показник залишався підвищеним значень норми ($p < 0,002$), що знижує ефективність відновних процесів у тканинах пародонта.

Після одного року у основній групі уміст показника ПОЛ хоч і дещо зріс порівняно з піврічним показником, проте лишався достовірно нижчим у 2 рази за вихідний термін ($p_1 < 0,001$), що підтверджує про гальмування процесів запалення та ПОЛ. На тлі проведення основної базової терапії у осіб групи порівняння цей показник фактично повернувся до вихідних значень ($p_1 > 0,7$), що вказує на ймовірну неспроможність традиційної терапії в довгостроковій перспективі впливати на вільнорадикальний компонент запалення за умов хронічного генералізованого пародонтиту II-III ступеня тяжкості.

У таблиці 5.42 узагальнено результати визначення активності каталази – ключового ферменту, який формує один з основних механізмів антиоксидантного захисту, запобігаючи надмірному накопиченню перекису водню.

Згідно отриманих даних, у осіб обох груп на момент початку дослідження спостерігалось статистично значуще зниження каталазної активності (у 3,8–4,6 рази нижче референтних значень норми, $p < 0,001$), що свідчить про пригнічення природних механізмів антиоксидантного регулювання в умовах хронічного генералізованого пародонтиту II-III ступеня тяжкості.

Таблиця 5.42

Активність каталази у ротовій рідині пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом II-III ступеня тяжкості на етапах лікування, мкат/л ($M \pm m$)

Терміни Групи	Активність каталази, мкат/л			
	Вихідний	Через 1 місяць	Через 6 місяців	Через 1 рік
Референтні значення норми	0,23±0,02			
Група порівняння	0,06±0,006 p<0,001	0,09±0,007 p<0,001 p ₁ <0,002	0,08±0,007 p<0,001 p ₁ <0,05	0,07±0,006 p<0,001 p ₁ >0,25
Основна група	0,05±0,004 p<0,001 p ₂ >0,1	0,11±0,009 p<0,001 p ₁ <0,01 p ₂ >0,1	0,21±0,02 p>0,6 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	0,18±0,01 p>0,1 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей з показником в нормі;
p₁ – показник вірогідності відмінностей по відношенню до вихідного показника;
p₂ – показник вірогідності відмінностей між групою порівняння та основною.

Активність даного фермента через 1 місяць від початку лікування вірогідно підвищилася у основній групі у 2,2 рази (p<0,001) та у 1,5 рази (p<0,05) у групі порівняння. Через 6 місяців після пройденого курсу комплексного лікування каталазна активність у основній групі збільшилася у 5 разів (p₁<0,001), а в групі порівняння на тлі базової терапії на 33,3 % (p₁<0,05) відносно даних групи до лікування.

Через 6 місяців ситуація ставала більш вираженою: в основній групі каталазна активність була дещо вище референтних значень норми (p>0,7), тоді як у групі порівняння залишалася суттєво нижчою за показники норми (p<0,001).

Надалі, через 12 місяців у осіб основної групи за умов хронічного генералізованого пародонтиту II-III ступеня тяжкості на тлі додаткового застосування ЛПК – «Герон-віт», зубний еліксир «Лізодент», зубні пасти «Lacalut Aktiv», «Lacalut Alpin», «Lacalut Extra Sensitive», «Lacalut Flora» та процедури ВВЧ, активність ферменту хоч і зменшувалася порівняно з проміжним періодом, але все одно була значно вищою за вихідний стан ($p_1 < 0,001$). Водночас у хворих групи порівняння цей показник практично не змінився відносно початкового ($p_1 > 0,25$). Таким чином, з аналізу даних випливає, що застосування лікувально-профілактичного комплексу має вирішальне значення у відновленні та підтриманні антиоксидантного потенціалу тканин пародонта та слизової порожнини рота при тяжких (II-III) ступенях пародонтиту.

Лізоцим є одним з центральних факторів неспецифічного імунного захисту ротової порожнини, оскільки здатен руйнувати клітинні стінки бактеріальних агентів та активувати інші компоненти імунної системи. Таблиця 5.43 відображає суттєво знижені (приблизно в 3,2–3,3 рази від референтних значень норми) вихідні показники лізоциму в обох спостережуваних групах ($p < 0,001$), що підтверджує підвищену вразливість тканин пародонту і схильність до мікробної колонізації при II–III ступенях пародонтиту.

Вже через 1 місяць проведення комплексного лікування у основній групі спостерігалось статистично значуще підвищення лізоцимної активності у 2,3 рази ($p_1 < 0,001$), тоді як у групі порівняння цей показник залишався на стабільно низькому рівні, нижчий за початковий стан у 1,4 рази ($p_1 > 0,1$). Такий контраст свідчить про позитивний вплив розробленого комплексу («Герон-віт», зубний еліксир «Лізодент», зубні пасти «Lacalut Aktiv», «Lacalut Alpin», «Lacalut Extra Sensitive», «Lacalut Flora» та процедури ВВЧ), на імунну реакцію слизової порожнини рота за умов хронічного генералізованого пародонтиту II-III ступеня тяжкості.

Таблиця 5.43

Активність лізоциму у ротовій рідині пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом II-III ступеня тяжкості на етапах лікування, од/л ($M \pm m$)

Терміни Групи	Активність лізоциму, од/л			
	Вихідний	Через 1 місяць	Через 6 місяців	Через 1 рік
Референтні значення норми	158±13			
Група порівняння	50±4 p<0,001	71±5 p<0,001 p ₁ >0,1	65±4 p<0,001 p ₁ >0,1	68±5 p<0,001 p ₁ >0,1
Основна група	48±3 p<0,001 p ₂ >0,1	109±9 p<0,01 p ₁ <0,01 p ₂ <0,02	144±11 p>0,4 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	136±10 p>0,2 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей з показником в нормі;
 p₁ – показник вірогідності відмінностей по відношенню до вихідного показника;
 p₂ – показник вірогідності відмінностей між групою порівняння та основною.

Слід відмітити, що через 6 місяців динаміка у основній групі на тлі застосування ЛПК дозволила активності лізоциму повністю нормалізуватися (p>0,4, p₁<0,001), а у групі осіб де була проведена базова терапія цей показник залишався достовірно нижчим за значення норми (p<0,001), демонструючи відсутність суттєвих зрушень у бік відновлення місцевого імунітету.

На кінець року пацієнти основної групи продовжували зберігати високий рівень лізоциму, близький до контрольних значень (p>0,2; p₁<0,001), що зменшувало ризик рецидивів бактеріального запалення у м'яких тканинах пародонту. У групі порівняння активність цього ферменту не зазнала значних змін, підтверджуючи невисоку ефективність виключно базового лікування за протоколом у відновленні локальної імунної рівноваги.

У таблиці 5.44 наведені дані визначення активності уреаз – показника мікробного обмінення умовно-патогенною флорою яка здатна продукувати цей фермент. Значуще підвищення уреазної активності свідчить про активну колонізацію та інфекційну агресію в тканинах пародонта на тлі хронічного генералізованого пародонтиту II-III ступеня тяжкості.

Таблиця 5.44

Активність уреаз у ротовій рідині пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом II-III ступеня тяжкості на етапах лікування, мккат/л (M±m)

Терміни	Активність уреаз, мккат/л			
	Вихідний	Через 1 місяць	Через 6 місяців	Через 1 рік
Групи				
Референтні значення норми	0,065±0,005			
Група порівняння	0,226±0,018 p<0,001	0,186±0,014 p<0,01 p ₁ <0,001	0,192±0,016 p<0,001 p ₁ >0,1	0,234±0,015 p<0,001 p ₁ >0,1
Основна група	0,231±0,017 p<0,001 p ₂ >0,1	0,154±0,011 p>0,01 p ₁ <0,001 p ₂ >0,69	0,063±0,004 p>0,7 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	0,072±0,005 p>0,4 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей з показником в нормі;
p₁ – показник вірогідності відмінностей по відношенню до вихідного показника;
p₂ – показник вірогідності відмінностей між групою порівняння та основною.

На початку дослідження у осіб обох групах з пародонтитом II-III ступеня тяжкості показники уреаз в 3,4–3,3разів перевищували референтні значення норми (p<0,001). Після 1 місяця комплексного лікування – «Герон-віт», зубний еліксир «Лізодент», зубні пасти «Lacalut Aktiv», «Lacalut Alpin», «Lacalut Extra Sensitive», «Lacalut Flora» та процедури ВВЧ, у основній групі виявлене статистично значуще зниження на 33,3 % від вихідного рівня (p₁<0,001).

Одночасно у осіб групи порівняння яким була проведена основна базова стоматологічна терапія за протоколом вивчаємий фермент хоч і зменшився відносно вихідного рівня на 17,6 % ($p_1 < 0,001$) проте залишався досить високим відносно значень ($p < 0,01$).

Через півроку спостережень у групі пацієнтів за умов застосування ЛПК – «Герон-віт», зубний еліксир «Лізодент», зубні пасти «Lacalut Aktiv», «Lacalut Alpin», «Lacalut Extra Sensitive», «Lacalut Flora» та процедури ВВЧ, активність уреазі відповідала значенням норми ($p > 0,7$; $p_1 < 0,001$), запобігаючи надмірному мікробному навантаженню. Але, на тлі проведення базової терапії у осіб групи порівняння досліджуваній маркер мав підвищення до вихідних значень ($p_1 > 0,1$; $p < 0,001$), демонструючи дефіцит стійкого протимікробного ефекту за відсутності додаткових профілактичних втручань.

На завершальному терміні через один рік з часу лікування ситуація залишалася незмінною: у пацієнтів основної групи активність уреазі підтримувалася на рівні, характерному для значень норми ($p > 0,4$; $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$), тоді як у групі порівняння активність уреазі не відрізнявся від початкового стану ($p_1 > 0,1$).

Дослідження ротової рідини, проведені до лікування, показали, що у пацієнтів обох груп з хронічним генералізованим пародонтитом II-III ступеня тяжкості спостерігається суттєве збільшення ступеня дисбіозу у 10,6-11,3 рази ($p < 0,001$; таблиця 5.45), що свідчить про розвиток орального дисбіозу III ступеня, що є патогенетичною основою розвитку запальних захворювань тканин пародонту.

Проведення основного базового лікування за протоколом у хворих групи порівняння через 1 місяць від початку лікування сприяло вірогідному зниженню ступеня дисбіозу у 1,7 рази ($p_1 < 0,001$). У пацієнтів основної групи, які додатково до основної базової терапії за протоколом застосовували лікувально-профілактичний комплекс «Герон-віт», зубний еліксир «Лізодент», зубні пасти «Lacalut Aktiv», «Lacalut Alpin», «Lacalut Extra

Sensitive», «Lacalut Flora» та процедури ВВЧ, відбувається статистично значуще зменшення СД у 3,4 рази ($p_1 < 0,001$)

Таблиця 5.45

Ступень дисбіозу у ротовій рідині пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом II-III ступеня тяжкості на етапах лікування, ум. од.(M±m)

Терміни Групи	Ступень дисбіозу, ум. од.			
	Вихідний	Через 1 місяць	Через 6 місяців	Через 1 рік
Референтні значення норми	1,03±0,01			
Група порівняння	11,0±0,80 $p < 0,001$	6,37±0,36 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	7,18±0,41 $p < 0,001$ $p_1 > 0,1$	8,37±0,42 $p < 0,001$ $p_1 > 0,1$
Основна група	11,72±0,52 $p < 0,001$ $p_2 > 0,6$	3,43±0,17 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	0,94±0,07 $p > 0,25$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	1,29±0,09 $p < 0,01$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей з показником в нормі;
 p_1 – показник вірогідності відмінностей по відношенню до вихідного показника;
 p_2 – показник вірогідності відмінностей між групою порівняння та основною.

Через 6 місяців у групі, що додатково отримувала ЛПК, рівень дисбіозу знизився в 12,8 рази ($p_1 < 0,001$) і відповідав референтним значенням норми, у той час як у групі порівняння був знижений тільки в 1,5 рази ($p_1 > 0,1$; $p < 0,001$).

Проведений після одного року спостереження біохімічний аналіз ротової рідини показав, що у осіб основної групи ступінь дисбіозу хоч і мав не значне підвищення порівняно з попереднім терміном (6 місяців), однак лишався в межах, близьких до нормальних значень ($p < 0,01$, $p_1 < 0,001$). При цьому у групі порівняння цей параметр не змінився ($p_1 > 0,1$), вказуючи на

потенційне хронічне порушення мікробного гомеостазу без достатньої профілактичної корекції.

Антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ) розкриває співвідношення між рівнем прооксидантного тиску (ПОЛ) і можливостями антиоксидантного захисту організму. У таблиці 5.46 відображено, що при хронічному генералізованому пародонтитом II-III ступеня тяжкості вихідні показники АПІ були істотно нижчими (у 10,6–14,8 разів) відносно значень норми ($p < 0,001$).

Таблиця 5.46

Показник антиоксидантно-прооксидантного індексу у ротовій рідині пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом II-III ступеня тяжкості на етапах лікування, ум.од. ($M \pm m$)

Терміни Групи	Індекс АПІ, ум.од.			
	Вихідний	Через 1 місяць	Через 6 місяців	Через 1 рік
Референтні значення норми	12,8±0,9			
Група порівняння	1,20±0,45 $p < 0,001$	2,30±0,57 $p < 0,001$ $p_1 > 0,2$	1,86±0,38 $p < 0,001$ $p_1 > 0,25$	1,35±0,30 $p < 0,001$ $p_1 > 0,7$
Основна група	0,86±0,57 $p < 0,001$ $p_2 > 0,2$	3,66±0,93 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,25$	11,36±1,0 $p > 0,3$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	8,07±0,63 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей з показником в нормі;
 p_1 – показник вірогідності відмінностей по відношенню до вихідного показника;
 p_2 – показник вірогідності відмінностей між групою порівняння та основною.

Через 1 місяць від початку лікування у основній групі в якості додаткового застосування ЛПК – «Герон-віт», зубний еліксир «Лізодент», зубні пасти «Lacalut Aktiv», «Lacalut Alpin», «Lacalut Extra Sensitive», «Lacalut Flora» та процедури ВВЧ, спостерігалось зростання АПІ у 4,2 рази ($p_1 < 0,001$) у порівнянні з вихідним рівнем, натомість у групі порівняння цей приріст був менш відчутним у 1,9 рази ($p_1 > 0,2$). Далі, через 6 місяців після лікування, у групі на тлі застосування ЛПК показник АПІ практично сягав значення норми ($p > 0,03$, $p_1 < 0,001$), що підтверджує суттєве відновлення антиоксидантного потенціалу й послаблення запального стресу. Навпаки, у групі порівняння цей показник був у 6,8 рази нижчим за значення контролю ($p < 0,001$).

Через один рік у основній групі відзначалося помірне зменшення індексу з $11,36 \pm 1,0$ до $8,07 \pm 0,63$ ум. од., проте він залишався достовірно вищим за вихідний рівень ($p_1 < 0,001$). Водночас у групі порівняння рівень АПІ був близьким до низьких показників ($p < 0,001$), вчергове підтверджуючи недостатність базової терапії без додаткового профілактичного впливу для лікування хронічного генералізованого пародонтиту II-III ступеня тяжкості.

Результати біохімічного аналізу ротової рідини проведені на вихідному етапі у пацієнтів за умов хронічного генералізованого пародонтиту II-III ступеня тяжкості встановили слідуєчі зміни в ротовій порожнині – суттєве посилення процесів ПОЛ (рівень малонового діальдегіду збільшений у 2,7–3,2 рази відповідно) запальних процесів (підвищення еластазної активності у 6 разів та активності кислої фосфатази у 4 рази), зниження активності антиоксидантного захисту (активність каталази знижена у 3,8–4,6 рази відповідно; антиоксидантно-прооксидантний індекс знижений у 10,6–14,8 рази відповідно), зменшення місцевої неспецифічної резистентності (лізоцимна активність знижена у 3,2–3,3 рази, відповідно), ступінь дисбіозу збільшений (у 10,6–11,3 рази відповідно), що свідчить про розвиток орального дисбіозу III ступеня, який відіграє суттєву роль в розвитку і погіршенні запальних процесів ротової порожнини.

Одержані результати дослідження підтверджують, що проведення основного базового стоматологічного лікування за протоколом у пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом II-III ступеня тяжкості надає тільки на короткий термін позитивну дію, про що свідчать дані проведеного біохімічного дослідження ротової рідини на віддалених етапах дослідження.

Водночас застосування на I етапі лікування – зубної пасти «Мінерол», аплікації гелем «Квертулідон», «ОртомоЛ Імун» дієтична добавка «Мінерол» та сеанси ВВЧ; на II етапі лікування – «Герон-віт», зубний еліксир «Лізодент», зубна паста – «Lacalut Aktiv», «Lacalut Alpin», «Lacalut Extra Sensitive», «Lacalut Flora» та процедури ВВЧ здатні зменшувати ступінь мікробної контамінації на фоні одночасного підвищення рівня неспецифічного місцевого імунітету, що призводить до нормалізації мікробіоценозу ротової порожнини на тлі зниження ступеня орального дисбіозу за умов хронічного генералізованого пародонтиту II-III ступеня тяжкості. Також, розроблений нами ЛПК у динаміці лікування чинить позитивний ефект на тканини пародонта, сприяючи гальмуванню запального процесу, збільшуючи активність антиоксидантного ферменту на тлі зниження рівня перекисного окислення ліпідів, що також підтверджується позитивною динамікою біохімічних показників у найближчі та у віддалені терміни дослідження.

Отже застосований лікувально-профілактичний комплекс володіє вираженою протизапальною, антиоксидантною, імуностимулюючою, адаптогенною, антибактеріальною, мембранопротекторною та пародонтопротекторною дією.

5.3 Вплив вкрай високих частот електромагнітних хвиль на пародонтопатогени у хворих на хронічний генералізований пародонтит II-III ступеню тяжкості.

Пародонтит - це запальне захворювання, ініційоване специфічними видами бактерій, які колонізують область між поверхнею зуба та краєм ясен.

Це захворювання викликає руйнування опорних тканин зуба, включаючи сполучну тканину та альвеолярну кістку, і може призвести до втрати зуба. Серед мікрофлори ротової порожнини, що нараховує за різними даними до 3500 мікроорганізмів, до основних збудників пародонтозу відносять грампозитивні та грамнегативні, факультативні та строго анаеробні бактерії. *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* та *Tannerella forsythia*, що входять до так званого «червоного комплексу», асоційованого з важкими формами захворювання, тісно пов'язані з хронічною формою та, як вважають, відіграють важливу роль у його патогенезі. З хронічним пародонтитом пов'язують також інші види бактерій, включаючи *Porphyromonas endodontalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia* та *Fusobacterium nucleatum*. Хоча окремі бактеріальні види та групи бактерій були ідентифіковані як етіологічні чинники пародонтиту, взаємодія між бактеріями та організмом господаря також відіграє ключову роль в етіопатогенезі захворювання, при цьому у пацієнтів зі зниженим імунітетом представники нормальної мікрофлори можуть стати збудниками захворювання.

Використання молекулярно-генетичних методів ідентифікації патогенів, що є більш чутливими, ніж бактеріальні культуральні аналізи, призводить до кращого розуміння ролі конкретних видів мікроорганізмів у патогенезі пародонтиту та інших захворювань ротової порожнини. Наприклад, полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) дозволяє відрізнити чорнопігментовані бактерії *P. gingivalis* та *P. endodontalis*, що неможливо при використанні стандартних бактеріальних посівів.

Метою даного дослідження було вивчення впливу вкрай високих частот на мікрофлору пародонтальних кишень пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом II-III ступеню тяжкості на етапах лікування за допомогою кількісної ПЛР.

За даними ПЛР-аналізу у реальному часі зразків вмісту пародонтальних кишень хворих на генералізований пародонтит всі 7 пародонтопатогенних мікроорганізмів, що вивчалися, були присутні в дослідженій популяції. При

використанні порогу низької чутливості (більше 50 копій ДНК кожного патогену у зразку) більшість патогенів, за виключенням *A. actinomycetemcomitans* та *P. gingivalis*, що знайдені у 90 % зразків, була виявлена у 100 % зразків до використання ВВЧ терапії (таблиця 5.47).

Таблиця 5.47

Поширеність пародонтопатогенів серед хворих на хронічний генералізований пародонтит II-III ступеню тяжкості на етапах лікування до та після ВВЧ-терапії

Патоген	Кількість хворих (%)			
	До ВВЧ		Після ВВЧ	
	НПЧ	ВПЧ	НПЧ	ВПЧ
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	9 (90)	9 (90)	8 (80)	8 (80)
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	9 (90)	9 (90)	9 (90)	8 (80)
<i>Porphyromonas endodontalis</i>	10 (100)	10 (100)	9 (90)	4 (40)*
<i>Treponema denticola</i>	10 (100)	10 (100)	9 (90)	7 (70)
<i>Tannerella forsythia</i>	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)
<i>Prevotella intermedia</i>	10 (100)	8 (80)	8 (80)	8 (80)
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)

Примітка: ВВЧ – вкрай високі частоти, ВПЧ – високий поріг чутливості (> 1000 бактерій), НПЧ – низький поріг чутливості (> 50 бактерій). *Розбіжності між відповідними групами достовірні при $p < 0,05$ (точний тест Фішера)

Впровадження порогу високої чутливості (більше 1000 копій бактеріальної ДНК у зразку) істотно не вплинуло на кількісну наявність патогенів в популяції, а лише кількість зразків з виявленою *P. intermedia* зменшилась зі 100 % до 80 % (таблиця 5.45). Проте відсотковий розподіл патогенів у зразках був дуже нерівномірним. У 6 з 10 випадків (60 %) домінуючою за кількістю була бактерія *A. actinomycetemcomitans* - більше 90 - 99,9 % кількості всіх бактерій зразка (рисунок 5.3).

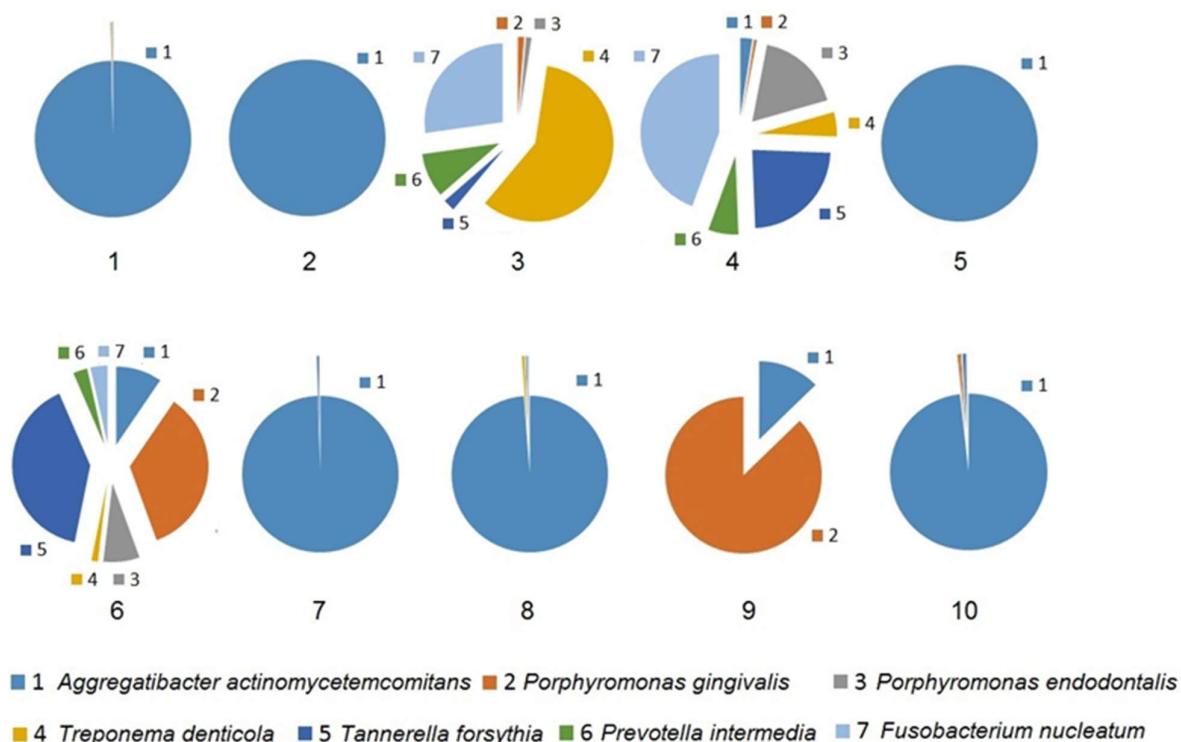


Рис. 5.3. Кількісний розподіл пародонтопатогенів в зразках пародонтальних карманів 10 хворих на хронічний генералізований пародонтит II-III ступеню тяжкості.

Ця бактерія була відсутня в зразках лише одного пацієнта. За літературними даними, грамнегативна, нерухома, факультативно-анаеробна бактерія *A. actinomycetemcomitans* тісно пов'язана з агресивним пародонтитом у молодих людей і підлітків та є одним із найбільш поширених мікроорганізмів у пацієнтів з пародонтитом. Важливо, що *A.*

actinomycetemcomitans також асоціюється з серйозними неоральними інфекціями, такими як ендокардит і абсцеси мозку. За відсутності кількісного домінування *A. actinomycetemcomitans* (40 % зразків), у одного пацієнта кількісно переважала бактерія *P. Gingivalis*. В зразках інших пацієнтів розподіл патогенів був у частковому співвідношенні більш менш рівномірним (рисунок 5.1).

Через тиждень після застосування ВВЧ виявлено достовірне зниження кількості зразків, що містили *P. endodontalis*, зі 100 % до 40 % за використанням порогу високої чутливості (> 1000 бактерій; точний тест Фішера, $P = 0,0108$, Таблиця 5.12), а також загальної кількості *P. endodontalis* в середньому (t-тест, $P = 0,0178$; рисунок 5.4) та при попарному порівнянні зразків до та після ВВЧ (t-тест для парних вибірок, $P = 0,012$).

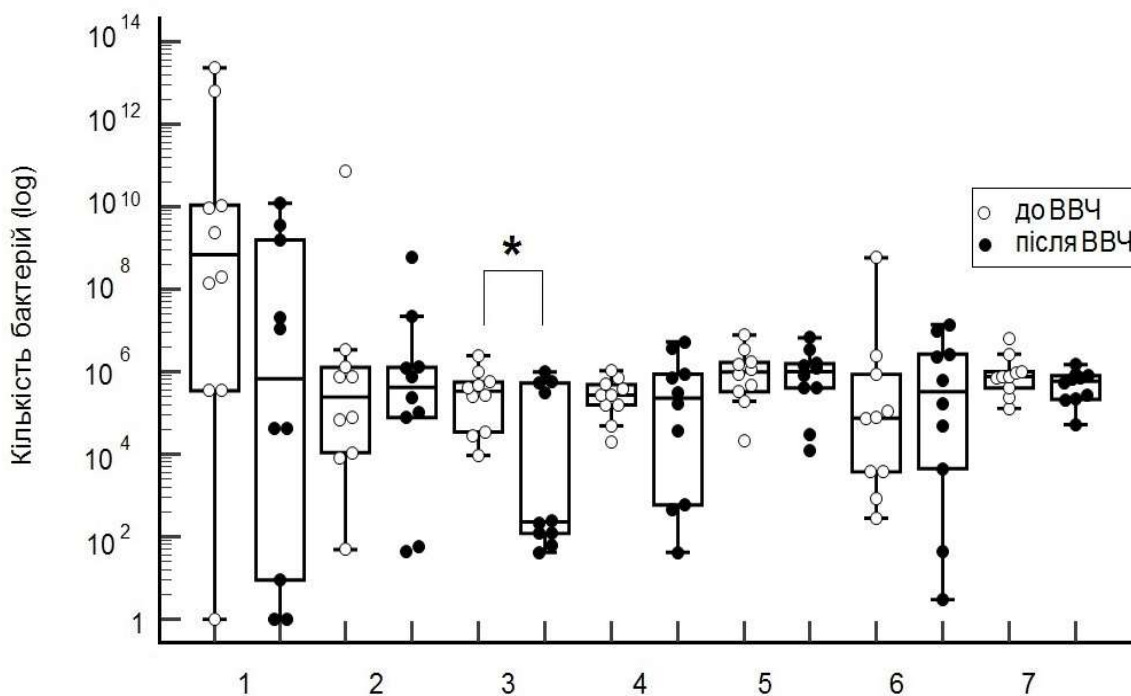


Рис. 5.4. Порівняння кількості пародонтопатогенів в зразках пародонтальних карманів 10 хворих на хронічний генералізований пародонтит II-III ступеню тяжкості до та після застосування ВВЧ-терапії. 1 - *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, 2 - *Porphyromonas gingivalis*, 3 - *Porphyromonas endodontalis*, 4 - *Treponema denticola*, 5 - *Tannerella forsythia*, 6 - *Prevotella intermedia*, 7 - *Fusobacterium nucleatum*.

P. endodontalis, грамнегативна бактерія з чорною пігментацією, високо поширена у хворих ділянках пародонту подібно іншим пов'язаним із пародонтитом патогенам, таким, як *P. gingivalis* і *T. forsythia*. Кількість найбільш поширеного в нашому дослідженні патогену *A. actinomycetemcomitans* також зменшилась, проте це зменшення не досягло статистично значимого рівня (рисунки 5.4).

Отримані нами дані свідчать про те, що ВВЧ терапія може зменшувати кількість принаймні деяких збудників генералізованого пародонтиту, що дозволяє рекомендувати впровадження методу в систему заходів комплексного лікування даного захворювання. Оскільки одиночна процедура ВВЧ не призвела до статистично достовірного зменшення інших проаналізованих нами збудників генералізованого пародонтиту, ВВЧ-терапія пародонтиту потребує подальшого процедурного удосконалення, принаймні збільшення кількості сеансів в купі з вивченням впливу ВВЧ на перерозподіл мікрофлори ротової порожнини та на відновлення нормальної мікрофлори.

5.4 Оцінка рівня функціональних реакцій в порожнині рота хворих на пародонтит різного ступеню тяжкості за коливаннями величини рН ротової рідини

В таблиці 5.48 представлені дані коливань величини рН (Δ рН) в п'яти вимірюваннях, отримані в результаті динамічного спостереження за пацієнтами основної та порівняльної груп в процесі профілактичних заходів.

Таблиця 5.48

Динаміка показника ΔpH у пацієнтів з пародонтитом різного ступеню тяжкості в процесі профілактичних заходів, відн. од. ($M \pm m$)

Терміни \ Група	Основна група n=38	Група порівняння n=25
Вихідний	0,33±0,03 p>0,1	0,35±0,04
Через 6 міс.	0,17±0,04 p<0,001 p ₁ <0,001	0,28±0,02 p ₁ >0,05
Через 1 рік	0,13±0,02 p<0,001 p ₁ <0,001	0,30±0,04 p ₁ >0,1
Через 2 роки	0,16±0,03 p<0,001 p ₁ <0,001	0,27±0,03 p ₁ >0,1

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей від групи порівняння; p₁ – показник вірогідності відмінностей від вихідного стану.

Показник ΔpH у пацієнтів групи порівняння у вихідному стані був майже однаковим у порівнянні з пацієнтами основної групи (p>0,1). Протягом наступних 6 місяців у пацієнтів основної групи показник ΔpH значно знизився, становлячи 0,17±0,04, що було вірогідно нижчим у порівнянні з вихідним станом (p₁<0,001), так і з показником групи порівняння (p<0,001). Це свідчить про значну, позитивну реакцію на профілактичні заходи в основній групі пацієнтів.

Через 1 рік після початку профілактичних заходів показник ΔpH у пацієнтів основної групи продовжував знижуватися, досягаючи 0,13±0,02. Це було в 2,54 рази нижче за вихідний стан, що підтверджує високу ефективність обраного підходу до профілактики в основній групі. Тим часом у групі

порівняння показник ΔpH лише незначно змінювався протягом всього часу спостереження.

Через 2 роки після початку заходів показник ΔpH у основній групі підвищився до $0,16 \pm 0,03$, але залишався значно нижчим за вихідні значення ($p_1 < 0,001$) та відрізнявся від групи порівняння ($p < 0,001$).

Загалом ці дані демонструють ефективність профілактичних заходів у пацієнтів основної групи, що засвідчується стабілізацією величини pH ротової рідини. При цьому в основній групі адаптаційно-компенсаторні реакції організму були спрямовані і на підтримку оптимальної кислотно-лужної рівноваги в порожнині рота.

5.5 Спектроколориметрична оцінка ступеня запалення ясен в процесі лікувально-профілактичних заходів захворювання пародонту різного ступеню тяжкості

У рамках дослідження було проведено спектроколориметричну оцінку запальних процесів у яснах пацієнтів з пародонтитом під час профілактичних заходів, використовуючи розчин Шиллера-Писарева. Аналізувалися зміни коефіцієнта відбиття світла яснами на двох основних довжинах хвиль: 460 нм та 660 нм.

В даному дослідженні була проведена оцінка запальних процесів в тканинах пародонту у пацієнтів з пародонтитом в процесі профілактичних заходів.

У таблиці 5.49 наведені результати спектроколориметричної оцінки забарвлення слизової ясен розчином Шиллера-Писарева (Ш-П) у досліджуваних пацієнтів. Динаміка зміни коефіцієнта відбиття світла R слизової ясен в процесі профілактики наведено для 2-х основних довжин хвиль спектра відбиття світла яснами (460 нм і 660 нм – відповідно венозна та артеріальна частина мікрокапілярного русла).

У пацієнтів обох груп було відмічено досить сильне забарвлення слизової ясен розчином Ш-П, як в короткохвильовій (460 нм), так і в довгохвильовій (660 нм) області видимого діапазону довжин хвиль, що свідчило відповідно про порушення функціонування захисно-бар'єрної системи гіалуронова кислота – гіалуронідаза (460 нм) і наявності глікогену (660 нм), що супроводжує запальні процеси в тканинах пародонту.

Таблиця 5.49

Коефіцієнт відбиття світла слизової ясен після фарбування розчином Шиллера-Писарєва у пацієнтів з пародонтитом різного ступеню тяжкості в процесі профілактичних заходів, %

Довжина хвилі \ Групи	Основна група n=38	Група порівняння n=25
Вихідний стан		
460 нм	55	58
660 нм	67	71
Через 6 місяців		
460 нм	74	60
660 нм	82	73
Через 1 рік		
460 нм	78	55
660 нм	87	58
Через 2 роки		
460 нм	72	53
660 нм	83	61

Вихідні показники для групи порівняння та основної групи склали відповідно 58 % та 55 % на довжині хвилі 460 нм та 71 % та 67 % на довжині хвилі 660 нм. За 6 місяців після початку профілактичних заходів у пацієнтів основної групи спостерігалось значне збільшення коефіцієнту відбиття до 74 % на 460 нм і до 82 % на 660 нм, що свідчило про зменшення прокрашення слизової розчином Ш-П, тоді як у групі порівняння ці показники змінилися незначно.

Через рік, у пацієнтів основної групи коефіцієнт відбиття світла зріс на довжині хвилі 660 нм до 87 %, що було на 24 % вище початкового показника. Тоді як у групі порівняння цей показник склав всього 58 %. Ці дані вказують на поліпшення стану ясен у пацієнтів основної групи під дією профілактичних заходів.

Через два роки в основній групі коефіцієнт відбиття світла дещо знизився порівняно з показниками після року, але все ще залишався значно вищим від початкового.

Дані, представлені в таблиці 5.49, демонструють позитивний вплив профілактичних заходів на стан ясен у пацієнтів основної групи, порівняно з групою порівняння. Зміни в коефіцієнті відбиття світла можуть вказувати на зменшення запальних процесів та покращення стану ясен.

5.6 Спектроколіметрічна оцінка впливу лікувально-профілактичних заходів на функціональний стан мікрокапілярного русла ясен у пацієнтів з пародонтитом різного ступеню тяжкості

Під впливом механічного навантаження при жуванні в тканинах пародонту виникає функціональна гіперемія, що забезпечує ергономіку посиленої роботи клітин. Ця гіперемія по тривалості і величині залежить від функціонального стану судин пародонту, величини і тривалості навантаження. Вважається доведеним той факт, що функціональна гіперемія в пародонті відповідає метаболічній теорії, згідно з якою при навантаженні на тканини або

орган зростає концентрація метаболітів, в основному гістаміну і гістаміноподібних речовин, які забезпечують розширення мікросудин. При цьому метаболіти повинні викликати, дратуючи тканинні рецептори, збудження вазомоторного центру, що забезпечує компенсаторну констрикцію великих судин. Це ще більше збільшує кровонаповнення мікроциркуляторного русла. Підвищена концентрація виникання вазоактивних метаболітів зберігається до тих пір, поки зберігається «сигнал-навантаження», тобто при зникненні необхідності підвищених енергетичних затрат клітин тканин кровонаповнення мікросудин має зменшуватися. Виникнення і зникнення зазначеної функціональної гіперемії тканин пародонту при жувальному навантаженні (ЖН) є сумарним результатом стану клітин, їх здатності реагувати на зовнішні чинники, стану капілярів і тонуусу стінок судин, адекватної вазомоторної реакції.

В даному дослідженні було проведено вивчення стану мікрокапілярного русла ясен у пацієнтів з пародонтитом в процесі профілактичних заходів.

Результати досліджень, проведених в початковому стані, показали, що у пацієнтів з пародонтитом обох груп під дією регламентованого ЖН, було відмічено спазмування капілярів ясен, тобто зменшення в них кровотоку і, як наслідок, зменшення їх колірних координат (x, y, z) (табл. 5.50).

Було зазначено, що у групі порівняння після жувального навантаження спостерігалось зменшення усіх трьох колірних координат (x, y, z) у всіх термінах дослідження.

Таблиця 5.50

Кольорові координати x, y, z ясна до і після фізіологічному жувальному навантаженню у пацієнтів з пародонтитом різного ступеню тяжкості в процесі профілактичних заходів, $M \pm m$

Група	Терміни	До ЖН			Після ЖН		
		x	y	z	x	y	z
Група порівняння n=25	Вихідний	17,16±0,6	15,31±0,9	15,94±1,2	11,64±1,1	9,49±0,8	9,41±0,7
	Через 6 місяців	16,66±1,2	15,11±1,3	15,84±1,4	12,39±1,3	9,56±1,3	9,25±1,4
	Через 1 рік	16,42±1,4	14,87±1,1	15,77±1,5	12,21±1,5	9,42±1,4	9,36±1,5
	Через 2 роки	16,53±1,5	14,99±1,4	15,86±1,3	12,34±1,1	9,48±1,0	9,27±1,3
Основна група n=38	Вихідний	16,94±1,5 p>0,1	14,76±1,3 p>0,1	16,33±1,5 p>0,1	10,96±1,1 p>0,1	9,55±0,9 p>0,1	10,61±1,2 p>0,1
	Через 6 місяців	15,81±0,9 p>0,1	14,34±1,3 p>0,1	14,08±1,1 p>0,1	13,54±1,3 p<0,001	11,56±0,9 p<0,001	13,05±1,3 p<0,001
	Через 1 рік	15,53±1,1 p>0,1	14,12±1,4 p>0,1	13,77±0,9 p>0,1	13,85±0,7 p<0,001	11,82±0,7 p<0,001	13,25±0,5 p<0,001
	Через 2 роки	15,39±0,9 p>0,1	14,36±1,2 p>0,1	13,59±1,0 p>0,1	13,95±0,9 p<0,001	12,06±0,8 p<0,001	13,43±1,2 p<0,001

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей від групи порівняння

У порівнянні двох груп, в процесі профілактики основна група показала менший спад у величинах колірних координат після жувального навантаження

в порівнянні з групою порівняння. Це може свідчити про певні позитивні зміни в стані мікрокапілярного русла (практично зникло спазмування капілярів і спостерігалось збільшення у порівнянні з вихідними даними кровотоку в них) ясен у пацієнтів з пародонтитом під впливом профілактичних заходів.

Висновки до розділу 5:

– Лікувально-профілактичний комплекс для пацієнтів із різним ступенем ураження пародонту, розроблений з урахуванням виявлених генетичних порушень запальних реакцій антимікробного захисту, синтезу простагландинів і ремоделювання тканин дозволив загальмувати існуючий каріозний процес, нормалізувати пародонтальні та гігієнічні індекси на всіх етапах лікування.

– У ротовій рідині пацієнтів з обох груп вихідному стані зареєстровано наявність запалення та високий рівень контамінації умовно-патогенними бактеріям. Показники антиоксидантно-прооксидантної системи, такі як підвищений вміст МДА та зниження показників маркеру антиоксидантного захисту (каталази) свідчить про наявність інтенсивних процесів ПОЛ і запалення ротової порожнини пацієнтів протягом всього терміну спостереження. Також був порушений стан системи «антимікробний захист – бактеріальна контамінація» в порожнині роту, що відображається розрахунком ступеню дисбіозу та індексу АПІ (антиоксидантно-прооксидантний індекс).

– У ротовій рідині пацієнтів з основної групи із застосуванням запропонованого лікувально - профілактичного комплексу, за показниками запалення, показниками антиоксидантно-прооксидантної системи, маркером неспецифічного антимікробного захисту порожнини роту та рівнем контамінації умовно-патогенними бактеріями у досліджуваних людей було виявлено більш виражену ефективність вже на 6 місяці дослідження.

– Серед парадонтопатогенів, що вивчалися, найбільшою кількісною присутністю відрізнявся *A. actinomycetemcomitans*: > 90 % всіх бактерій зразка у 60 % зразків вмісту пародонтальних кишень хворих на генералізований пародонтит.

– Застосування ВВЧ-терапії достовірно знизило кількість *P. endodontalis* в зразках, що дозволяє рекомендувати ВВЧ-терапії в якості одного з методів комплексного лікування хронічного генералізованого пародонтиту.

– Оцінка стабільності водневого потенціалу ротової рідини у пацієнтів після проведення профілактичних заходів в динаміці вказує на вірогідне зменшення коливань величини рН в окремих її заборах, що свідчить про підвищення ефективності функціональних реакцій, що забезпечують гомеостаз в порожнині рота.

– Отримані результати свідчать про те, що у обстежених пацієнтів з пародонтитом спостерігався знижений бар'єрний захист ясен, що супроводжувався підвищеною проникністю ясен для барвника розчину Ш-П і, отже, мікроорганізмів, а також позитивна реакція розчину Ш-П на резервний полісахарид глікоген, яка свідчить про наявність в яснах запалення. Крім того, у них спостерігалось порушення функціонального стану мікрокапілярного русла ясен, при якому під дією жувального навантаження замість збільшення кровотоку в капілярах відбувалося їх спазмування.

– Розроблений ЛПК, що включав препарати, дезінтоксикаційної, імуномодулюючої, протизапальної, парадонтопротекторної дії, що регулюють мікробіоценоз, привів у пацієнтів основної групи до певної нормалізації функціонального стану мікрокапілярного русла ясен і до зниження ступеня запальних процесів в них, що корелювало і з поліпшенням їх стоматологічного статусу.

Матеріали розділу опубліковані в працях [3, 12-20, 25, 26], наведених у додатку А.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Основою для вибору мети нашого дослідження явилось широке розповсюдження захворювань пародонту та відсутності етіопатогенетичних методів профілактики та їх лікування.

Пародонтит є захворюванням, яке впливає не тільки на стан тканин пародонту, але й ширше - на загальний стоматологічний статус пацієнтів. Захворювання має важливі соціальні та економічні наслідки, оскільки може призвести до втрати зубів і, як результат, до зниження якості життя та працездатності.

Підставою мети роботи була також важливість розуміння генетичних та епігенетичних особливостей, що впливають на ризик розвитку пародонтиту. Молекулярно-генетичні дослідження дозволяють вивчити специфічні генетичні маркери, які можуть вказувати на генетичну схильність до розвитку пародонтиту. Ця інформація буде корисною для ранньої діагностики та профілактики. Епігенетичні зміни, такі як метилювання ДНК, можуть модулювати активність генів, не змінюючи їхньої послідовності. Такі зміни відіграють ключову роль у регуляції генної експресії і можуть бути зумовлені рядом зовнішніх факторів, таких як дієта, стрес, інфекції. Розуміння того, як епігенетичні зміни взаємодіють із генетичною спадковістю, може надати новий інструмент для індивідуалізації лікування пародонтиту.

Тому комплексний підхід, що поєднує біофізичних, молекулярно-генетичних, епігенетичних та біохімічних досліджень, може стати значним кроком у розумінні, діагностиці та лікуванні захворювань пародонта. Такий підхід дозволить нам поглибити знання про механізми розвитку цих захворювань та розробити нові методики їх профілактики та лікування.

В ході епідеміологічного дослідження було здійснено огляд 267 пацієнтів з захворюваннями пародонту різного ступеню тяжкості, які звернулися до бази стоматологічної поліклініки №1 м. Львів з метою

лікування. На першому етапі для клінічних, молекулярно-генетичних, біофізичних досліджень було відібрано 63 пацієнтів 35-60 років із різним ступенем ураження тканин пародонту.

Оцінка стоматологічного статусу пацієнтів з пародонтитом є важливим елементом дослідження даного захворювання. Вона включає в себе аналіз стану твердих тканин зубів, стану тканин пародонту та гігієни порожнини рота.

У обстежених хворих, які звернулися до стоматолога з метою лікування захворювань пародонту, розповсюдженість карієсу зубів становила 100 %, а інтенсивність уражень у чоловіків віку 35-60 років за індексом КПВ становила від $12,22 \pm 1,13$ до $15,81 \pm 1,49$, а у жінок від $11,56 \pm 1,02$ до $20,2 \pm 1,74$. Причинами цього можуть бути гормональні зміни у жінок з віком. У жінок у віці 35-39 років індекс РМА % був вищий в 1,3 рази, а індекс кровоточивості в 0,49 разів у порівнянні з чоловіками такого ж віку, але з віком у чоловіків індекс РМА % збільшувався в 1,3-1,51 рази, а індекс кровоточивості у 0,10-0,31 рази, що може бути пов'язано з погіршенням стану гігієни порожнини рота, яке ми відмічали

Доведено, що поліморфізм rs2275913–197G>A в промоторній ділянці гена IL17A, що кодує прозапальний цитокін інтерлейкін-17, асоціювався з ризиком розвитку пародонтиту

Поліморфізм rs689466 -1195 A>G в промоторній ділянці гена COX2, що кодує ЦОГ-2, асоціювався з ризиком розвитку пародонтиту в алельній (G vs A алель) і домінантній (AG+GG vs AA генотип) моделях успадкування. Цей поліморфізм може бути одним з маркерів генетичної схильності до пародонтиту в українській популяції, який забезпечує більш точний підхід до прогнозування ходу лікування.

Доведено, що по мірі розвитку захворювання середні значення вмісту метильованої ДНК гена RANKL в тканинах ясен при пародонтиті першого ступеню розвитку не відрізнявся від контрольної групи людей, а при розвитку тяжкості захворювання відмічається зменшення гена з 16,7 до 13,1 та 7, 3 відповідно, а ген OPG зростає з 5,9 до 11,4. який має важливе значення для

гомеостатичного контролю періодонтальної зв'язки, а також захищає цемент від резорбції кореня. Зниження метилювання промотора гена свідчить про підвищення експресії цього гена, і підвищення вмісту RANKL, який стимулює остеокластогенез. Співвідношення RANKL/OPG допомагає враховувати епігенетичні зміни, які можуть модулювати активність та експресію ключових генів у пацієнтів з різним ступенем тяжкості захворювань пародонту.

Доведено, що молекулярно-генетичні дослідження дозволили персоналізувати лікування захворювань у хворих з пародонтитом різного ступеня тяжкості.

Наші дослідження свідчили що по мірі зростання ступеню тяжкості захворювання пародонту зростає остеопенія, а при II-III ступені тяжкості пародонтиту у 12,5 % обстежених відмічається остеопороз.

Доведено, що вивчення показників біоімпедансного аналізу дає можливість вивчати в рамках динамічного спостереження білковий, ліпідний та водний обміни, що відбуваються та змінюються безперервно у організмі у зв'язку з фізіологічними та патологічними процесами, що необхідно враховувати при призначенні комплексного лікування.

Нами вперше вивчені біофізичні зміни в пародонті у хворих з різним ступенем тяжкості захворювання, що необхідно також враховувати при розробці комплексної та індивідуальної терапії при лікуванні хворих, як із катаральним гінгівітом, так і пародонтитом різного ступеню тяжкості.

Вперше розроблений лікувально-профілактичний комплекс для пацієнтів із різним ступенем тяжкості захворювання пародонту з урахуванням виявлених біофізичних, генетичних, біохімічних порушень в пародонті, який включає препарати, антиоксидантної, імуномодулюючої, протизапальної, антидисбіотичної, пародонтопротекторної дії.

Для подальшого вивчення ефективності лікувально-профілактичного комплексу для пацієнтів із різним ступенем ураження тканин пародонту було проведено експериментальні дослідження.

В експерименті була проведена оцінка біохімічних показників сироватки крові, печінки та слизової оболонки порожнини рота (СОПР) на тлі моделі перекисного пародонтиту та проведення лікувально-профілактичних заходів. В експерименті використовувалися щури лінії Вістар стадного розведення. Модель перекисного пародонтиту застосовували у 24 щурів протягом 60 днів шляхом додавання у корм переокисленої олії 10 мл/кг маси щурів.

Тваринам 3 та 4 груп вранці з першого дня моделювання перекисного пародонтиту вводили *per os* препарат «Мінерол» у дозі 1г/кг, чистили зуби пастою «Мінерол» за допомогою спеціальної щітки. Через 6 годин щурам 4-ой групи вводили лікувально-профілактичний комплекс (ЛПК), що включав препарати: «Ортопол Імун» 300 мг/кг (таблетки), 2 мл/кг (питний), «Геронвіт» 500 мг/кг, «Лізодент» – 1 мл розчину. Через 60 днів тварин виводили з експерименту шляхом кровопускання з серця, збирали сироватку крові, виділяли блоки щелеп, СОПР та печінку.

В сироватці крові щурів визначали активність аланінамінотрансферази, еластази, лужної і кислої фосфатази, а також вміст білірубину та холестерину. В гомогенатах щелеп проводили аналіз активності кислої фосфатази, еластази та лужної фосфатази. У гомогенатах слизові оболонки порожнини рота визначали активність еластази і кислої фосфатази, вміст малонового діальдегіду, активність уреазі і каталази.

В 2-й групі щурів, при моделюванні перекисного пародонтиту величина показника ступеню атрофії альвеолярного відростку достовірно збільшилась на 13,7 % ($p < 0,01$) в порівнянні з інтактною групою, що свідчить про наявність посиленних резорбційних процесів, викликаних розвитком пародонтиту. Застосування профілактичного комплексу «Мінерол» в 3-й та ЛПК в 4-й групах призвело до достовірного зниження ступеню атрофії альвеолярного відростку у даних експериментальних тварин у порівнянні з 2-ю групою на 13,5 % ($p_1 < 0,02$) та 19,0 % ($p_1 < 0,001$) відповідно. Показники в 3-й групі були на рівні інтактних тварин. В 4-й групі, якої додатково до «Мінеролу» додавали

ЛПК, ступінь атрофії альвеолярного відростку був достовірно знижений на 7,8 % навіть по відношенню до значень у інтактній групі ($p < 0,05$). Результати біохімічного аналізу в 2-й групі виявили достовірне збільшення активності еластази – маркеру руйнування органічної частини кісткової тканини у альвеолярній кістці в 1,5 рази ($p < 0,001$) порівняно з інтактною групою. Введення профілактичного препарату «Мінерол» в 3-й групі тварин знизило активність еластази на 7,9 % ($p_1 > 0,4$) в порівнянні з 2-ю групою. Проте в 4-й групі додаткове застосування лікувально-профілактичного комплексу сприяло достовірному зниженню деструктивних процесів в кістковій тканині пародонту дослідних щурів на 26,9 % ($p_1 < 0,01$) відносно групи з модельованим перекисним пародонтитом. В кістковій тканині щелеп щурів у 2-й групі з перекисним пародонтитом достовірно (у 2,3 рази) знижується активність лужної фосфатази, яка є маркером остеобластів, ($p < 0,001$). При цьому достовірно (у 1,5 рази) підвищується активність кислої фосфатази, яка є маркером остеокластів, ($p < 0,001$) порівняно з інтактною групою. Профілактика пародонтиту комплексом «Мінерол» в кістковій тканині щелеп щурів 3-ої групи сприяла достовірному збільшенню активності лужної фосфатази в 1,7 рази ($p_1 < 0,001$) та зниженню на 11,3 % активності кислої фосфатази у порівнянні з показниками тварин з модельованим перекисним пародонтитом. Також встановлено, що застосування лікувально-профілактичного комплексу в кістковій тканині щелеп щурів 4-ої групи призвело до достовірного підвищення активності лужної фосфатази та зниження активності кислої фосфатази в 2 рази ($p_1 < 0,001$) та 1,4 рази ($p_1 < 0,001$) відповідно 2-ї групи. Найбільша ступінь зниження деструктивних процесів в кістковій тканині пародонту щурів з перекисним пародонтитом за результатами визначення активності еластази та кислої фосфатази та нормалізація лужної фосфатази спостерігалася в 4-й групі тварин, які отримували комплекс «Мінерол» + ЛПК.

У слизовій оболонці порожнини рота щурів 2-ї групи розвиток перекисного пародонтиту призвів до достовірного збільшення активності

кислої фосфатази та еластази – маркерів запалення в 1,5 ($p < 0,001$) та 1,4 рази ($p < 0,001$) відповідно у порівнянні з інтактною групою. Рівень активності уреазу у тварин з перекисним пародонтитом достовірно підвищився у 1,8 рази ($p < 0,001$) в порівнянні з інтактною групою, що може свідчити про ріст мікробного обміну слизової оболонки порожнини рота. В 3-й групі щурів, які отримували «Мінерол» з гігієною пастою «Мінерол», спостерігалось зниження активності кислої фосфатази на 23,0 % ($p_1 > 0,01$) та достовірне зниження активності еластази і уреазу на 16,0 % ($p_1 < 0,05$) та на 26,5 % ($p_1 < 0,01$) відповідно рівня показників у 2-ї групі тварин з модельованим перекисним пародонтитом. Додатковий прийом лікувально-профілактичного комплексу у слизовій оболонці щурів 4-ої групи призводив до достовірного зниження всіх біохімічних показників. Так, активність кислої фосфатази достовірно знижувалась в 1,6 рази ($p_1 < 0,001$), уреазу – в 2,3 рази ($p_1 < 0,001$) та еластази – на 25,4 % ($p_1 < 0,001$). Моделювання пародонтиту у 2-ій групі призвело до інтенсифікації процесів перекисного окиснення ліпідів в слизовій оболонці порожнини рота щурів: вміст МДА – кінцевого продукту перекисного окиснення ліпідів, достовірно підвищився у 1,6 рази ($p < 0,001$), а активність каталази при моделюванні перекисного пародонтиту достовірно знизилась на 21,7 % ($p < 0,001$) порівняно з показниками у інтактних тварин. Також антиоксидантно-прооксидантний індекс в даній групі достовірно знизився в 2 рази ($p < 0,001$). При застосуванні профілактичного комплексу «Мінерол» в 3-й групі відмічалась тенденція до збільшення показників активності каталази до рівня значень у інтактних щурів ($p < 0,05$). При цьому вміст МДА та індекс АПІ достовірно збільшився на 25,9 % ($p_1 < 0,001$) та в 1,5 рази ($p_1 < 0,001$) порівняно з показниками у 2-ої групі. У слизовій оболонці порожнини рота щурів 4-ої групи, яка додатково до комплексу «Мінерол» отримувала ЛПК, зазначено стимуляція антиоксидантної активності: активність каталази достовірно збільшилась на 34,1 % ($p_1 < 0,001$), вміст МДА достовірно знизився в 1,5 рази ($p_1 < 0,001$). Завдяки цим змінам у слизовій

оболонці порожнини рота щурів 4-ої групи достовірно підвишився індекс АПІ у 1,9 рази ($p_1 < 0,001$) відносно значень у щурів з модельованою патологією.

Проведений аналіз показав, що у сироватці крові 2-ої групи щурів з модельованим перекичним пародонтитом достовірно знизилась активність аланінамінотрансферази (АлАТ) на 25,7 % ($p < 0,001$), збільшилась в 2,3 рази активність лужної фосфатази ($p < 0,001$), підвищився вміст білірубіну на 28 % ($p < 0,001$), суттєво не змінився вміст холестерину. Отримані результати свідчать про наявність процесів порушення цілостності (лужна фосфатаза, білірубін) і функцій гепатоцитів у щурів з модельованим перекичним пародонтитом. Введення препарату «Мінерол» поряд з чищенням зубів «Мінеролом» тваринам 3-ої групи викликало тенденцію наближення показників активності аланінамінотрансферази до її рівня у сироватці інтактних тварин. Активності лужної фосфатази у сироватці крові тварин 3-ої групи достовірно знизилась на 26,6 % ($p_1 < 0,001$). Вміст холестерину та білірубіну в сироватці крові даних тварин значно не змінювались. Додаткове застосування лікувально-профілактичного комплексу в 4-й групі призвело до достовірних змін і нормалізації всіх досліджуваних показників у сироватці крові та наближення їх до рівня експериментальних тварин інтактною групою. Так, активність АлАТ підвищилася на 42,1 % ($p_1 < 0,001$), лужної фосфатази достовірно знизилась в 1,9 рази ($p_1 < 0,001$), а вміст білірубіну знизився на 17,4 % ($p_1 < 0,001$), що свідчить про виражені гепатопротекторні властивості лікувально-профілактичного комплексу. У сироватці крові 2-ї групи щурів з модельованим перекичним пародонтитом рівень активності ферменту еластази – маркеру запалення достовірно збільшився у 1,6 рази ($p < 0,001$). В той же час активність кислої фосфатази в сироватці крові тварин з пародонтитом також достовірно збільшилася у 1,6 рази ($p < 0,001$). Отриманні данні свідчать про наявність запальних процесів в організмі тварин, які індуковано тривалим вживанням переокисленої олії. Профілактика препаратом «Мінерол» та чищення зубів пастою «Мінерол» в 3-й групі тварин сприяла достовірному зниженню активності кислої фосфатази

на 22,1 % ($p_1 < 0,002$) та еластази на 12,3 % ($p_1 < 0,001$) в сироватці щурів В той же час, додаткове введення лікувально-профілактичного комплексу тваринам 4-ої групи призвело до достовірного зниження всіх досліджуваних біохімічних показників у сироватці крові у 1,5 (кисла фосфатаза) та 1,7 рази (еластази) ($p_1 < 0,001$) та загальній нормалізації і наближенню цих маркерів до рівня у інтактній групі.

Метою наступного етапу роботи було оцінка ефективності застосування розробленого і апробованого в експерименті лікувально-профілактичного комплексу для пацієнтів 35-60 років із різним ступенем ураження тканин пародонту. Лікування пацієнтів з різним ступенем тяжкості пародонтиту основної групи супроводжувалося використанням 2 рази на рік розробленого лікувально-профілактичного комплексу (табл.2.1-2.3).

У поглиблених дослідженнях ефективності запропонованого лікувально-профілактичного комплексу із оглянутих пацієнтів було відібрано 120 хворих з пародонтитом різного ступеню тяжкості. Пацієнтів було поділено на: 1-а група – хронічний катаральний гінгівіт (29 осіб, 19 – основна група, 10 – група порівняння); 2-а група – поч.-I ст. пародонтиту (31 особа, 20 – основна група, 11 – група порівняння); 3-я група – I-II ст. пародонтиту (32 особи, 19 – основна група, 13 – група порівняння); 4-а група – II-III ст. пародонтиту (28 осіб, 17 – основна група, 11 – група порівняння). Контрольний огляд проводився через 6 місяців, 1 рік та 2 роки.

У 120 хворих, розподілених на чотири клінічні групи (катаральний гінгівіт; пародонтит початковий/I ст.; I-II ст.; II-III ст.), ЛПК демонстрував стабільне зниження інтенсивності карієсу (КПВз) упродовж 24 місяців. При катаральному гінгівіті приріст КПВз становив 1,03 проти 1,54 у контролі (карієспрофілактична ефективність – 32,7 %), тоді як при II-III ст. пародонтиту він зменшився до 1,78 проти 2,38 (КПЕ – 25,5 %).

Запальна реакція ясен, оцінена за індексом РМА та кровоточивістю сосочків, достовірно знижувалася вже через шість місяців у всіх основних групах ($p < 0,001$). Наприклад, при хронічному катаральному гінгівіті РМА

зменшився з $\approx 20\%$ до $8,2\%$, тоді як у групі порівняння залишався удвічі вищим ($\approx 14\%$). Аналогічна тенденція спостерігалась і щодо кровоточивості.

Покращення гігієнічних індексів Silness-Löe та Stallard підтверджувало підвищення мотивації пацієнтів до догляду за ротовою порожниною. Так, при легких формах захворювання індекс Silness-Löe вже через півроку знижувався більш ніж удвічі (з $\approx 1,05$ до $0,49$), тоді як у контролі фіксувалось його подальше зростання.

Порівняльний аналіз показав, що найвища ефективність ЛПК виявлена у груп із катаральним гінгівітом та початковим пародонтитом (зниження приросту карієсу $> 30\%$, дво-триразове зменшення РМА й кровоточивості). З ростом тяжкості деструкції тканин пародонта карієспрофілактичний ефект дещо зменшувався ($\approx 28\%$ при I–II ст. і $\approx 25\%$ при II–III ст.), однак комплекс все ще забезпечував достовірне гальмування запалення й покращення гігієни.

Були проведені дослідження показників пародонтологічного зондування до лікування та через 2 роки після його завершення. До лікування глибина пародонтальних кишень становила $4,09$ мм у пацієнтів із хронічним катаральним гінгівітом, $4,02$ мм – при початково-I ступені пародонтиту, $6,21$ мм – при I–II ступені та $6,44$ мм – при II–III ступені, що свідчило про зростання вираженості патологічного процесу.

Через 2 роки після лікування встановлено зменшення глибини пародонтальних кишень до $3,34$ мм при хронічному катаральному гінгівіті та до $2,89$ мм при початково-I ступені пародонтиту. При I–II ступені показник знизився з $6,21$ до $5,56$ мм, однак без статистичної достовірності. При II–III ступені пародонтиту глибина кишень достовірно зменшилася з $6,44$ до $4,79$ мм ($p < 0,05$). У групі порівняння, навпаки, показник зріс з $4,87$ до $5,19$ мм.

Також були проведені дослідження індексу Russell. До лікування його значення становили $4,20$ ум. од. при початково-I ступені пародонтиту, $6,18$ ум. од. – при I–II ступені та $7,70$ ум. од. – при II–III ступені. Через 2 роки індекс Russell становив відповідно $4,63$, $3,07$ та $7,03$ ум. од. Найбільш виражене зниження показника відзначено у пацієнтів із пародонтитом I–II ступеня – з

6,18 до 3,07 ум. од. ($p < 0,001$). У групі порівняння індекс зріс з 4,19 до 5,54 ум. од.

Таким чином, проведені дослідження показали, що запропонований лікувально-профілактичний комплекс сприяв зменшенню глибини пародонтальних кишень і зниженню вираженості запально-деструктивних змін, особливо у пацієнтів із початковими та середніми формами пародонтиту.

Систематичне застосування розробленого ЛПК достовірно знижувало темпи карієсогенезу, прояви запалення та покращувало гігієнічний стан ротової порожнини у пацієнтів із захворюваннями пародонту, причому найкращі результати досягалися на ранніх стадіях патології.

Аналіз біохімічних показників ротової рідини може слугувати індикатором різних стоматологічних захворювань, зокрема пародонтиту. Такі показники включають різні біологічно активні речовини, які відіграють ключову роль у процесах запалення, відновлення тканин та інших біохімічних реакцій.

Лікувально-профілактичні заходи, розроблені для пацієнтів з пародонтитом, можуть суттєво впливати на ці біохімічні показники, що, в свою чергу, впливає на загальну ефективність лікування. Отже, критично важливо провести детальну оцінку цих взаємодій, а також визначити, як різні ступені ураження тканин пародонту можуть впливати на результати лікування.

Нами була проведена оцінка біохімічних показників ротової рідини пацієнтів з різним ступенем ураження тканин пародонту та в процесі лікувально-профілактичних заходів.

Отримані нами результати біохімічних досліджень ротової рідини у пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом, як в основній групі так і в групі порівняння, свідчать про посилення вільнорадикального окиснення ліпідів на тлі зниження активності антиоксидантного ферменту каталази, активності лізоциму та підвищення активності ферментів маркерів запалення - еластази, кислої фосфатази.

Практично в 6 раз збільшувався ступінь дисбіозу. Застосування запропонованого нами лікувально-профілактичного комплексу в основній групі пацієнтів, котрий містить антиоксиданти та адаптогени, антидисбіотичні засоби вже через місяць призводив до нормалізації показників, що досліджувались. Нами також було відмічено зниження активності ферментів маркерів запалення та вмісту малонового діальдегіду у пацієнтів групи порівняння, котрим проводили тільки базову терапію. Однак, при цьому, досліджені показники активності ферментів запалення, вмісту малонового діальдегіду та ступеню дисбіозу в групі порівняння були значно вищими ніж показники у пацієнтів основної групи.

На протязі 2 років було присутнє зниження вищевказаних показників на тлі підвищення активності антиоксидантного ферменту каталази.

Ефективність комплексної профілактики хронічного катарального гінгівіту у студенської молоді оцінювала Т.В.Колесник (2014). Доведено, що застосування в комплексній терапії лікування хронічного генералізованого катарального гінгівіту адаптогенів та антиоксидантів призводило до покращення клінічних, біохімічних та біофізичних показників.

В процесі оцінки результатів біохімічного аналізу ротової рідини, можна зробити висновок, що у пацієнтів з пародонтитом I-II ступеню тяжкості був суттєво знижений антиоксидантний захист та антиоксидантно-прооксидантний індекс у 6,1–8,2 рази, підвищувалися маркери запалення – активність еластази у 5,5–5,9 рази, активність кислої фосфатази у 4,2 рази, рівень малонового діальдегіду (показник ПОЛ) у 2,5 рази, зниження антимікробного захисту – зменшення лізоцимної активності у 2,9 рази, підвищення мікробної контамінації – збільшення уреазної активності у 2,7–3,0 рази та підвищення ступеня орального дисбіозу у 8,4–9,6 рази.

Застосування розробленої схеми лікування хронічного генералізованого пародонтиту I-II ступеню тяжкості що містить – гель «Квертулідон», дієтичну добавку «Мінерол», зубну пасту «Мінерол» і «Ортомол Імун» та проведення

процедури ВВЧ демонструвало зниження запальних процесів, підвищення антиоксидантного та антимікробного захисту.

Результати біохімічного аналізу ротової рідини проведені на вихідному етапі у пацієнтів за умов хронічного генералізованого пародонтиту II-III ступеня тяжкості продемонстрували наступні зміни в ротовій порожнині – суттєве посилення процесів ПОЛ (рівень малонового дільдегіду був збільшений у 2,7–3,2 рази відповідно) запальних процесів (підвищення еластазної активності у 6 разів та активності кислої фосфатази у 4 рази), зниження активності антиоксидантного захисту (активність каталази була знижена у 3,8–4,6 рази відповідно; антиоксидантно-прооксидантний індекс знижений у 10,6–14,8 рази відповідно), зменшення місцевої неспецифічної резистентності (лізоцимна активність знижена у 3,2–3,3 рази, відповідно), ступінь дисбіозу збільшений (у 10,6–11,3 рази відповідно), що свідчить про розвиток орального дисбіозу III ступеня, який відіграє суттєву роль в розвитку і погіршенні запальних процесів ротової порожнини.

Застосування на I етапі лікування хворих з хронічним генералізованим пародонтитом II-III ступеня тяжкості – зубної пасти «Мінерол», аплікації гелем «Квертулідон», «Ортомол Імун» дієтичної добавки «Мінерол» та сеансів ВВЧ; на II етапі лікування – «Герон-віт», зубного еліксиру «Лізодент», зубних паст – «Lacalut Aktiv», «Lacalut Alpin», «Lacalut Extra Sensitive», «Lacalut Flora» та процедури ВВЧ призводили до зменшення ступіню мікробної контамінації на фоні одночасного підвищення рівня неспецифічного місцевого імунітету, що призводило до нормалізації мікробіоценозу ротової порожнини на тлі зниження ступеня орального дисбіозу. Також, розроблений нами ЛПК у динаміці лікування чинив позитивний ефект на пародонт, сприяючи гальмуванню запального процесу, збільшуючи активність антиоксидантного ферменту на тлі зниження рівня перекисного окислення ліпідів, що також підтверджувалося позитивною динамікою біохімічних показників у найближчі та у віддалені терміни дослідження.

Отже застосований лікувально-профілактичний комплекс володіє вираженою протизапальною, антиоксидантною, імуностимулюючою, адаптогенною, антибактеріальною, мембранопротекторною та пародонтопротекторною дією.

Дослідження активності ферментів ротової рідини у хворих з пародонтитом на тлі гепатобіліарної патології проводила А.І. Фурдичко (2019). Автором доведено, що застосування антиоксидантної та антидисбіотичної терапії в комбінації з гепатопротекторами призводило до покращення як клінічних, біохімічних, так і рентгенологічних показників.

Метою наступного дослідження було вивчення впливу вкрай високих частот на мікрофлору пародонтальних кишень пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом за допомогою кількісної ПЛР. За даними ПЛР-аналізу у реальному часі зразків вмісту пародонтальних кишень хворих на генералізований пародонтит всі 7 пародонтопатогенних мікроорганізмів, що вивчалися, були присутні в дослідженій популяції. При використанні порогу низької чутливості (більше 50 копій ДНК кожного патогену у зразку) більшість патогенів, за виключенням *A. actinomycetemcomitans* та *P. gingivalis*, що знайдені у 90 % зразків, була виявлена у 100 % зразків до використання ВВЧ терапії. Впровадження порогу високої чутливості (більше 1000 копій бактеріальної ДНК у зразку) істотно не вплинуло на кількісну наявність патогенів в популяції, лише кількість зразків з виявленою *P. intermedia* зменшилась зі 100 % до 80 %. Проте відсотковий розподіл патогенів у зразках був дуже нерівномірним. У 6 з 10 випадків (60 %) домінуючою за кількістю була бактерія *A. actinomycetemcomitans* - більше 90 - 99,9 % кількості всіх бактерій зразка. Ця бактерія була відсутня в зразках лише одного пацієнта. За літературними даними, грамнегативна, нерухома, факультативно-анаеробна бактерія *A. actinomycetemcomitans* тісно пов'язана з агресивним пародонтитом у молодих людей і підлітків та є одним із найбільш поширених мікроорганізмів у пацієнтів з пародонтитом. Важливо, що *A. actinomycetemcomitans* також асоціюється з серйозними неоральними

інфекціями, такими як ендокардит і абсцеси мозку. За відсутності кількісного домінування *A. actinomycetemcomitans* (40 % зразків), у одного пацієнта кількісно переважала бактерія *P. gingivalis*; в зразках інших пацієнтів розподіл патогенів був у частковому співвідношенні більш менш рівномірним. Через тиждень після застосування ВВЧ виявлено достовірне зниження кількості зразків, що містили *P. endodontalis*, зі 100 % до 40 % за використанням порогу високої чутливості (> 1000 бактерій; точний тест Фішера, $P = 0,0108$), а також загальної кількості *P. endodontalis* в середньому (t-тест, $P = 0,0178$) та при попарному порівнянні зразків до та після ВВЧ (t-тест для парних вибірок, $P = 0,012$). *P. endodontalis*, грамнегативна бактерія з чорною пігментацією, була високо поширеною у хворих ділянках пародонту подібно іншим пов'язаним із пародонтитом патогенам, таким, як *P. gingivalis* і *T. forsythia*. Кількість найбільш поширеного в нашому дослідженні патогену *A. actinomycetemcomitans* також зменшилась, проте це зменшення не досягло статистично значимого рівня. Отримані нами дані свідчать про те, що ВВЧ терапія може зменшувати кількість принаймні деяких збудників генералізованого пародонтиту, що дозволяє рекомендувати впровадження методу в систему заходів комплексного лікування даного захворювання. Оскільки одиночна процедура ВВЧ не призвела до статистично достовірного зменшення інших проаналізованих нами збудників генералізованого пародонтиту, ВВЧ-терапія пародонтиту потребує подальшого процедурного удосконалення, принаймні збільшення кількості сеансів в купі з вивченням впливу ВВЧ на перерозподіл мікрофлори ротової порожнини та на відновлення нормальної мікрофлори.

Було виявлено, що показник ΔpH у пацієнтів групи порівняння у вихідному стані був дещо вищим за пацієнтів основної групи, хоча статистична відмінність не була вірогідною ($p > 0,1$). Протягом наступних 6 місяців у пацієнтів основної групи показник ΔpH значно знизився, становлячи $0,17 \pm 0,04$, що було вірогідно нижчим у порівнянні з вихідним станом ($p_1 < 0,001$), так і з показником групи порівняння ($p < 0,001$). Це свідчить про

значну, позитивну реакцію на профілактичні заходи в основній групі пацієнтів (рис. 6.1).

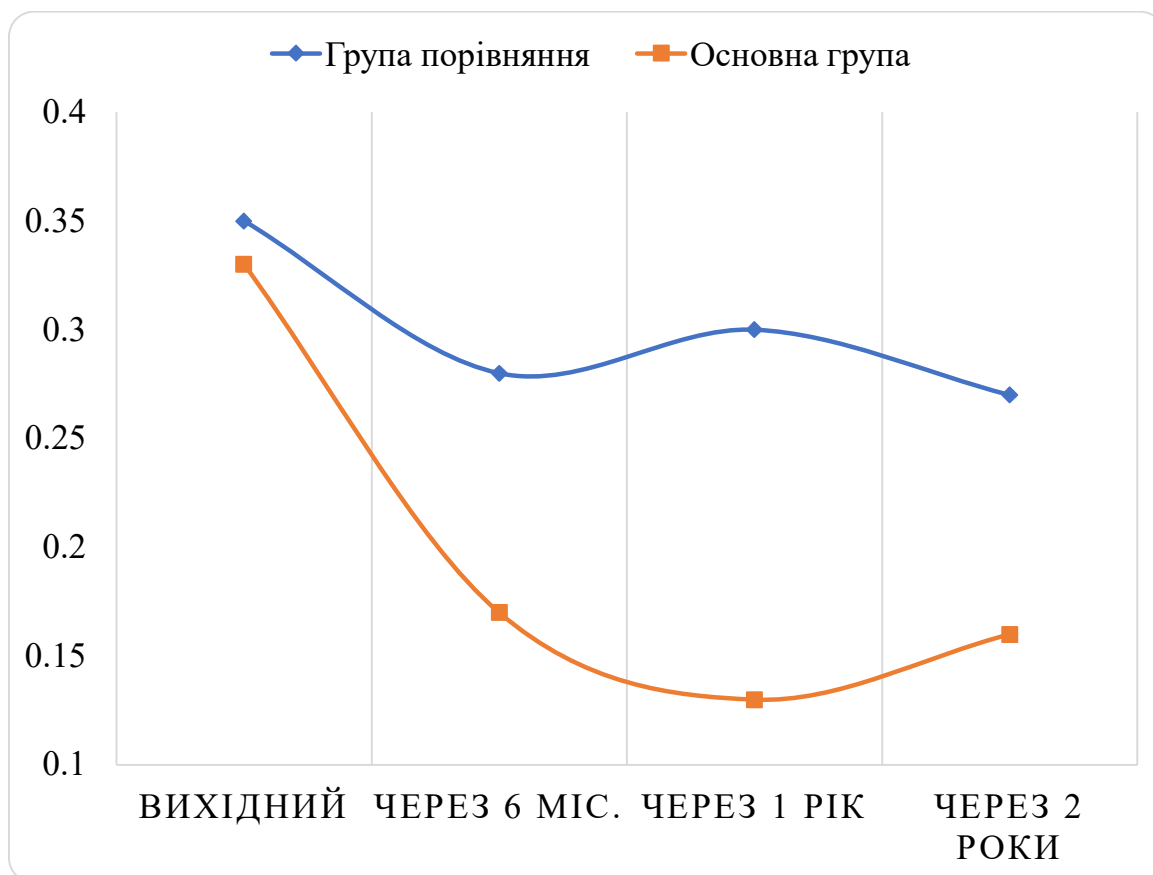


Рис. 6.1 Динаміка показника ΔpH у пацієнтів з пародонтитом в процесі профілактичних заходів, відн. од.

Через 1 рік після початку профілактичних заходів показник ΔpH у пацієнтів основної групи продовжував знижуватися, досягаючи $0,13 \pm 0,02$. Це було в 2,54 рази нижче за вихідний стан, що підтверджує високу ефективність обраного підходу до профілактики в основній групі. Тим часом у групі порівняння показник ΔpH лише незначно змінювався протягом всього часу спостереження. Через 2 роки після початку заходів показник ΔpH у основній групі підвищився до $0,16 \pm 0,03$, але залишався значно нижчим за вихідні значення ($p_1 < 0,001$) та відрізнявся від групи порівняння ($p < 0,001$). Загалом ці дані демонструють ефективність профілактичних заходів у пацієнтів основної

групи, що засвідчується стабілізацією величини рН ротової рідини. При цьому в основній групі адаптаційно-компенсаторні реакції організму були спрямовані на підтримку оптимальної кислотно-лужної рівноваги в порожнині рота.

У рамках наступного дослідження було проведено спектроколіметрічну оцінку запальних процесів у яснах пацієнтів з пародонтитом під час профілактичних заходів, використовуючи розчин Шиллера-Писарева. Аналізувалися зміни коефіцієнта відбиття світла яснами на двох основних довжинах хвиль: 460 нм і 660 нм. Динаміка зміни коефіцієнта відбиття світла R слизової ясен в процесі профілактики наведено для 2-х основних довжин хвиль спектра відбиття світла яснами (460 нм і 660 нм – відповідно венозна та артеріальна частина мікрокапілярного русла).

У пацієнтів обох груп було відмічено досить сильне забарвлення слизової ясен розчином Ш-П, як в короткохвильовій (460 нм), так і в довгохвильовій (660 нм) області видимого діапазону довжин хвиль, що свідчило відповідно про порушення функціонування захисно-бар'єрної системи гіалуронова кислота – гіалуронідаза (460 нм) і наявності глікогену (660 нм), що супроводжує запальні процеси в тканинах пародонту (рис. 6.2-6.3).

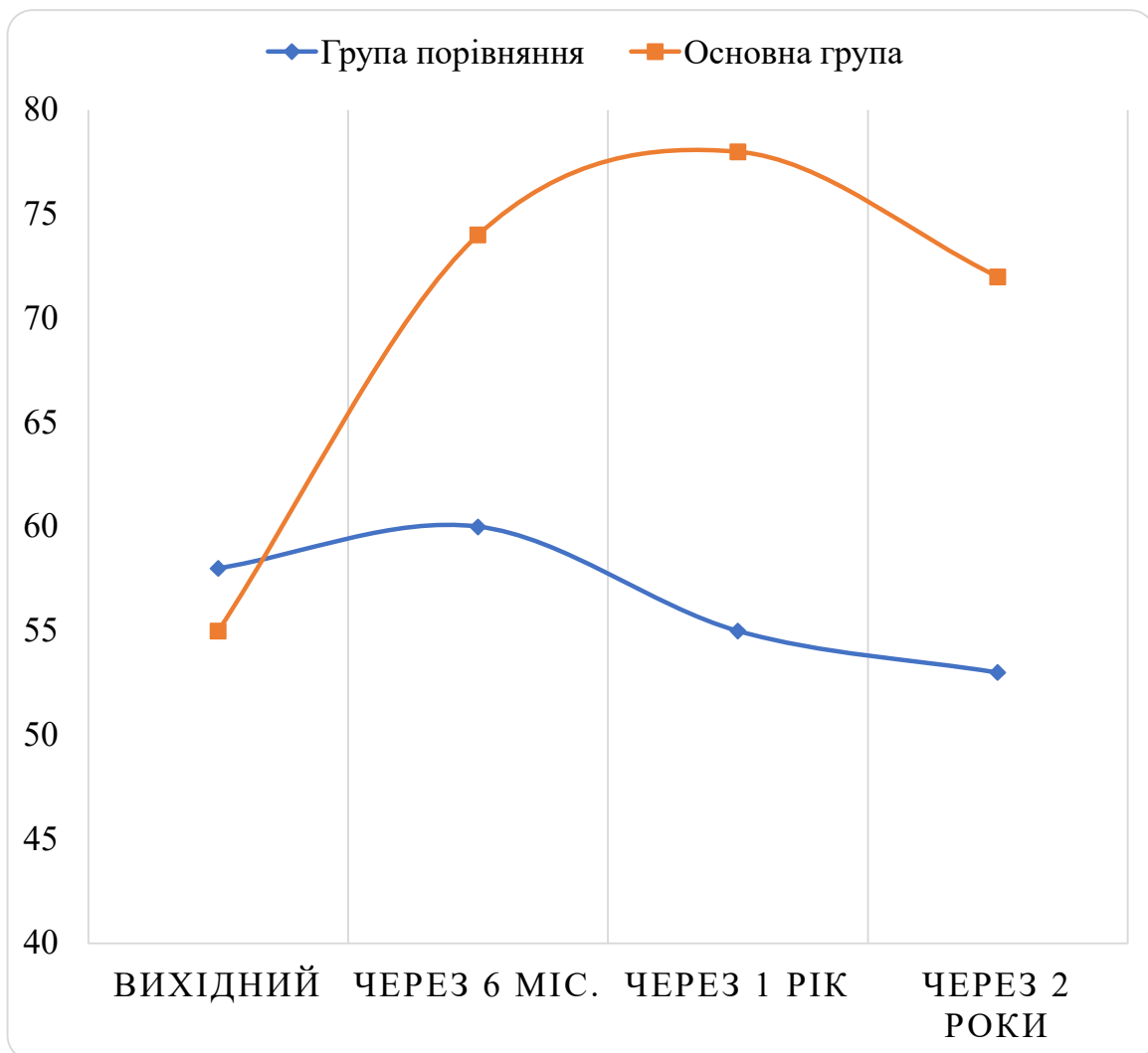


Рис. 6.2 Коефіцієнт відбиття світла слизової ясен після фарбування розчином Шиллера-Писарева на довжині хвилі 460 нм у пацієнтів з пародонтитом в процесі профілактичних заходів, %

Вихідні показники для групи порівняння та основної групи склали відповідно 58 % та 55 % на довжині хвилі 460 нм та 71 % та 67 % на довжині хвилі 660 нм. За 6 місяців після початку профілактичних заходів у пацієнтів основної групи спостерігалось значне збільшення коефіцієнту відбиття до 74 % на 460 нм і до 82 % на 660 нм, що свідчило про зменшення прокрашення слизової розчином Ш-П, тоді як у групі порівняння ці показники змінилися незначно.

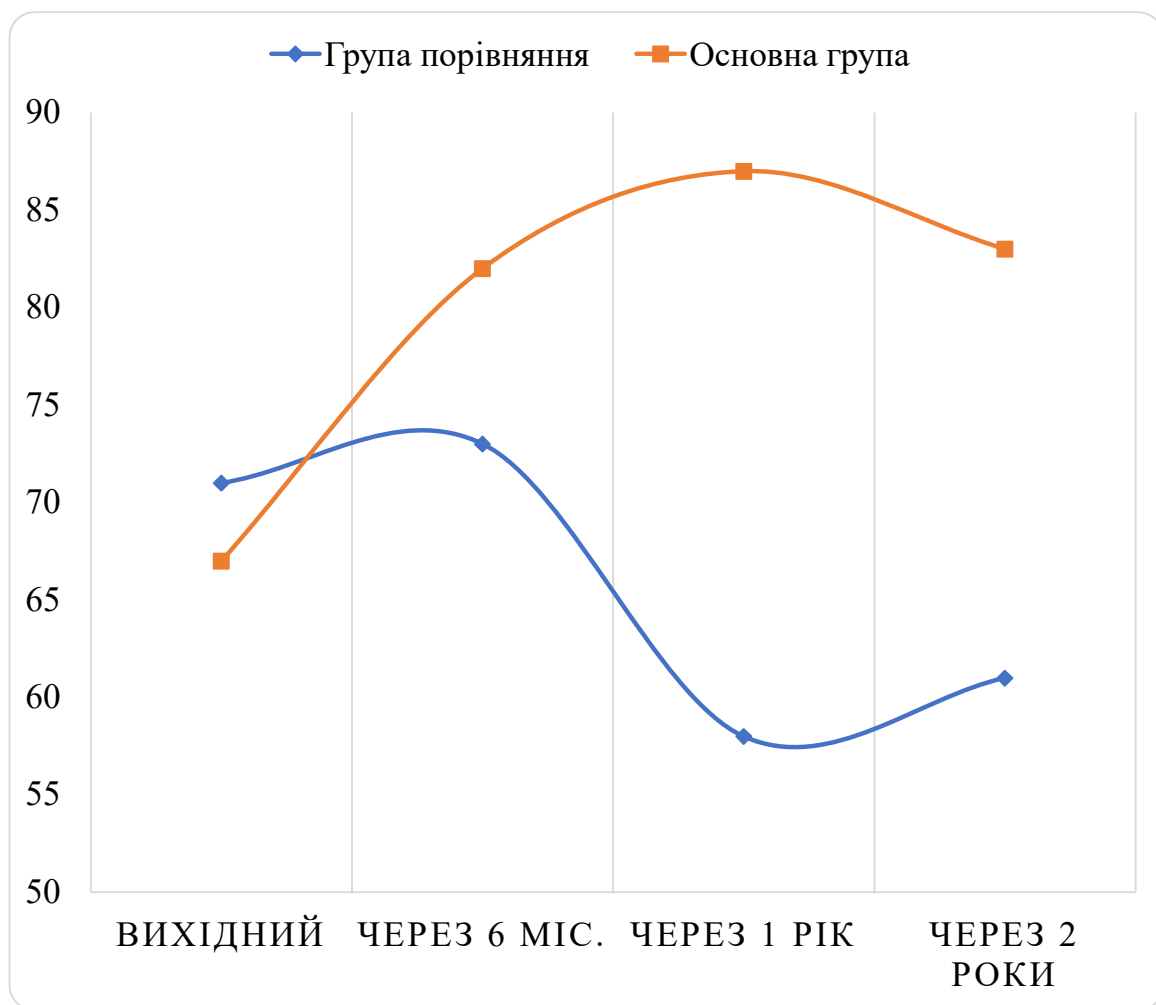


Рис. 6.3 Коефіцієнт відбиття світла слизової ясен після фарбування розчином Шиллера-Писарева на довжині хвилі 660 нм у пацієнтів з пародонтитом в процесі профілактичних заходів, %

Через рік, у пацієнтів основної групи коефіцієнт відбиття світла зріс на довжині хвилі 660 нм до 87 %, що було на 24 % вище початкового показника. Тоді як у групі порівняння цей показник склав всього 58 %. Ці дані вказують на поліпшення стану ясен у пацієнтів основної групи під дією профілактичних заходів. Через два роки в основній групі коефіцієнт відбиття світла дещо знизився порівняно з показниками після року, але все ще залишався вищим від початкового. Результати демонструють позитивний вплив профілактичних заходів на стан ясен у пацієнтів основної групи, порівняно з групою

порівняння. Позитивні зміни в коефіцієнті відбиття світла можуть вказувати на зменшення запальних процесів та покращення стану ясен.

Під впливом механічного навантаження при жуванні в тканинах пародонту виникає функціональна гіперемія, що забезпечує ергономіку посиленої роботи клітин. Ця гіперемія по тривалості і величині залежить від функціонального стану судин пародонту, величини і тривалості навантаження. Вважається доведеним той факт, що функціональна гіперемія в пародонті відповідає метаболічній теорії, згідно з якою при навантаженні на тканини або орган зростає концентрація метаболітів, в основному гістаміну і гістаміноподібних речовин, які забезпечують розширення мікросудин. При цьому метаболіти повинні викликати, дратуючи тканинні рецептори, збудження вазомоторного центру, що забезпечує компенсаторну констрикцію великих судин. Це ще більше збільшує кровонаповнення мікроциркуляторного русла. Підвищена концентрація виникання вазоактивних метаболітів зберігається до тих пір, поки зберігається «сигнал-навантаження». Тобто при зникненні необхідності підвищених енергетичних затрат клітин тканин кровонаповнення мікросудин має зменшуватися. Виникнення і зникнення зазначеної функціональної гіперемії тканин пародонту при жувальному навантаженні (ЖН) є сумарним результатом стану клітин, їх здатності реагувати на зовнішні чинники, стану капілярів і тону стінок судин, адекватної вазомоторної реакції. В наступному дослідженні було проведено вивчення стану мікрокапілярного русла ясен у пацієнтів з пародонтитом в процесі профілактичних заходів. Результати досліджень, проведених в початковому стані, показали, що у пацієнтів з пародонтитом обох груп під дією регламентованого ЖН, було відмічено спазмування капілярів ясен, тобто зменшення в них кровотоку і, як наслідок, зменшення їх колірних координат (x, y, z). У групі порівняння після жувального навантаження спостерігалось зменшення усіх трьох колірних координат (x, y, z) у всіх термінах дослідження. У порівнянні двох груп, основна група показала менший спад у величинах колірних координат після жувального

навантаження в порівнянні з групою порівняння. Це може свідчити про певні позитивні зміни в стані мікрокапілярного русла (практично зникло спазмування капілярів і спостерігалось збільшення у порівнянні з вихідними даними кровотоку в них) ясен у пацієнтів основної групи з пародонтитом під впливом профілактичних заходів.

Отримані результати проведених нами багаточисельних досліджень дозволили нам запропонувати лікувально-профілактичні комплекси для різних ступенів тяжкості захворювань пародонту.

Запропоновані нами лікувально-профілактичні комплекси дозволили суттєво покращити вивчаємі клінічні показники, знизити в ротовій рідині рівень маркерів запалення, підвищити активність лізоциму та каталази, знизити рівень мікробного обсіменіння та ступеню дисбіозу.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено патогенетично, експериментально та клінічно обґрунтоване рішення актуальної проблеми стоматології – лікування та профілактика основних стоматологічних захворювань у пацієнтів із різним ступенем ураження тканин пародонту.

1. Встановлено в клініці, що у обстежених хворих, які звернулися до стоматолога з метою лікування захворювань пародонту, розповсюдженість карієсу зубів становила 100 %, а інтенсивність уражень у чоловіків віку 35-60 років за індексом КПВ становила від $12,22 \pm 1,13$ до $15,81 \pm 1,49$, а у жінок від $11,56 \pm 1,02$ до $20,2 \pm 1,74$. Причинами цього можуть бути гормональні зміни у жінок з віком.

2. Встановлено, що у віці 35-39 років індекс РМА % у жінок в віці 35-60 років був в 1,3 рази, а індекс кровоточивості в 0,49 разів вищий у порівнянні з чоловіками такого ж віку, але з віком у чоловіків індекс РМА % збільшувався в 1,3-1,51 рази, а індекс кровоточивості у 0,10-0,31 рази, що може бути пов'язано з погіршенням стану гігієни порожнини рота, яке ми відмічали.

3. Встановлено в клініці, що середні значення вмісту метильованої ДНК гена RANKL в тканинах ясен при пародонтиті першого ступеню розвитку не відрізнявся від контрольної групи людей а у хворих з пародонтитом другого та третього ступеню розвитку відмічалось зменшення метилювання гена з 16,7 до 7,3, що свідчить про підвищення експресії цього гена, і підвищення вмісту RANKL, який стимулює остеокластогенез.

4. Доведено, що поліморфізм rs2275913–197G>A в промоторній ділянці гена IL17A, який кодує прозапальний цитокін інтерлейкін-17, асоціювався з ризиком розвитку пародонтиту в українській популяції в алельній (A vs G) і домінантній (GA+AA vs GG) моделях успадкування. Поліморфізм rs689466 - 1195 A>G в промоторній ділянці гена COX2, що кодує ЦОГ-2, асоціювався з ризиком розвитку пародонтиту в алельній (G vs A алель) і домінантній (AG+GG vs AA генотип) моделях успадкування. Цей поліморфізм може бути одним з маркерів генетичної схильності до пародонтиту в українській

популяції., що забезпечує більш точний підхід до прогнозування ходу лікування, необхідно додатково враховувати епігенетичні зміни, які можуть модулювати активність та експресію ключових генів, таких як RANKL/OPG.

5. Епігенетичні дослідження показали, що зразки ясен із зон пародонтального ураження мають підвищені рівні генів мРНК RANKL і низькі рівні мРНК OPG порівняно зі зразками здорових ясен, а вміст метильованої ДНК генів RANKL/OPG в здорових яснах складає 2,7, при I-II ст. 1,8, при II-III ступеня тяжкості 0,6. У наших дослідженнях ми показали диференціальне метилювання генів RANKL/OPG, що може супроводжуватися підвищеною експресією RANK у моноцитах/макрофагах і ясенних клітинах і призводити до втрати альвеолярної кістки.

6. За результатами біофізичних досліджень якості кісткової тканини встановлено, що по мірі зростання ступеню тяжкості захворювання пародонту зростає остеопенія, а при пародонтиті II-III-ступені тяжкості у 12,5 % обстежених пацієнтів відмічається остеопороз.

7. Проведено вивчення показників біоімпедансного аналізу обмінних процесів організму, які дають можливість вивчати в рамках динамічного спостереження білкового, ліпідного та водного обміну, свідчить про негативну зміну фізіологічних процесів у організмі пацієнтів на тлі погіршення перебігу захворювання пародонту.

8. З урахуванням виявлених біофізичних, генетичних, біохімічних порушень в пародонті, для пацієнтів із різним ступенем тяжкості захворювання пародонту вперше розроблений лікувально-профілактичний комплекс, який включає препарати, антиоксидантної, імуномодулюючої, протизапальної, антидисбіотичної, пародонтопротекторної дії.

9. Моделювання перекисного пародонтиту у щурів сприяло підвищенню ступеня атрофії альвеолярного відростку нижньої щелепи, на 13,7 %, а в групі, котрим додатково до «Мінеролу» додавали лікувально-профілактичний комплекс, ступінь атрофії альвеолярного відростку була достовірно зниженою на 7,8 % навіть по відношенню до значень у інтактній групі групи.

10. Встановлено, що при моделюванні експериментального пародонтиту відмічалось зниження інтенсивності процесів кісткоутворення та інтенсифікації процесів резорбції, про що свідчить підвищення показника активності кислої фосфатази в 1,46 разів та зниженню активності лужної фосфатази у з $98,3 \pm 4,7$ до $42,7 \pm 2,4$ мк-кат/кг та підвищенню активності еластази з $11,4 \pm 0,4$ до $16,7 \pm 1,2$ мккат/кг у альвеолярній кістці.

11. Встановлено, що моделювання експериментального пародонтиту призводить до розвитку системного запалення у слизовій оболонці порожнині рота тварин, про що свідчить збільшення активності еластази у 1,43 рази, а також підвищення вмісту малонового діальдегіду у 1,6 рази на тлі зниження активності каталази у 1,3 рази.

12. Встановлено, що запропонований нами лікувально-профілактичний комплекс призводить до зниження деструктивних процесів в кістковій тканині пародонту, про що свідчить підвищення лужної фосфатази з $42,7 \pm 2,4$ до $87,50 \pm 5,18$ мк-кат/кг, зниження активності кислої фосфатази в 1,4 рази та ступеню атрофії альвеолярного відростка на 19,0 %.

13. В експерименті встановлено, що запропонований нами лікувально-профілактичний комплекс в експерименті призводить до зниження процесів вільнорадикального окислення ліпідів, про що свідчить зниження вмісту малонового діальдегіду на 25,9 %, та підвищення активності антиоксидантного ферменту каталази з $7,5 \pm 0,2$ до $10,1 \pm 0,2$ мкат/кг, зниження активності еластази та активності уреазу в 2,1 рази, як в слизовій оболонці порожнини рота так і в сироватці крові.

14. Доведено, що застосування лікувально-профілактичних комплексів для хворих з різним ступенем тяжкості пародонтиту призводить до зниження приросту карієсу зубів, індексу РМА %, індексу кровоточивості та гігієнічних індексів Stallard та Sillness-Loe на всіх термінах дослідження хворих з різним ступенем тяжкості захворювання пародонту.

15. Встановлено, що застосування лікувально-профілактичного комплексу призводило до зниження активності маркерів запалення, процесів

перекисного окислення ліпідів із одночасним підвищенням активності антиоксидантного ферменту каталази та зниження ступеню орального дисбіозу на всіх термінах спостереження лікування хворих з різним ступенем тяжкості захворювання пародонту.

16. Вперше за допомогою молекулярно-генетичних досліджень в клініці доведено, що найбільшою кількісною присутністю відрізнявся *A. actinomycetemcomitans*: > 90 % всіх бактерій зразка у 60 % зразків вмісту пародонтальних кишень хворих на генералізований пародонтит, а застосування вкрай-високої частотної терапії електромагнітними хвилями достовірно знизило кількість *P. endodontalis* в зразках, що дозволяє рекомендувати ВВЧ-терапії в якості одного з методів комплексного лікування хронічного генералізованого пародонтиту.

17. Дослідження запальних процесів в слизовій оболонці ясен хворих різного ступеню тяжкості захворювання пародонту за допомогою спектроколориметрії свідчить про порушення функціонування захисно-бар'єрної системи гіалуронова кислота – гіалуронідаза (460 нм) і наявності глікогену (660 нм), що супроводжує запальні процеси в тканинах пародонту.

18. Результати досліджень фізіологічного жувального навантаження у пацієнтів з пародонтитом різного ступеню тяжкості, проведених в початковому стані, показали, що у пацієнтів з пародонтитом під дією регламентованого ЖН, було відмічено спазмування капілярів ясен, тобто зменшення в них кровотоку і, як наслідок, зменшення їх колірних координат (x, y, z). В процесі застосування лікувально-профілактичного комплексу практично зникло спазмування капілярів і спостерігалось збільшення у порівнянні з вихідними даними кровотоку.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендувати для уточнення плану та оптимізації лікувально-профілактичних заходів у пацієнтів із різним ступенем ураження тканин пародонту проводити на клітинах букального епітелію молекулярно-генетичну оцінку стану генів IL17A (-197G>A) rs2275913 (ген, що відповідальний за виробництво інтерлейкіна-17A, ключового регулятора запальних відповідей), COX2 rs689466-1195 A>G (ген, що відповідальний за виробництво циклооксигенази 2, ферменту, що каталізує синтез простагландинів). Однак, аби забезпечити більш точний підхід до прогнозування ходу лікування, необхідно додатково враховувати епігенетичні зміни, які можуть модулювати активність та експресію ключових генів, таких як RANKL/OPG.

2. Рекомендувати при розробці лікувально-профілактичних заходів для пацієнтів із різним ступенем ураження тканин пародонту проводити спектроколориметричну оцінку рівня функціональних реакцій в порожнині рота.

3. Рекомендувати для пацієнтів с різним ступенем тяжкості захворювання пародонту використовувати розроблені лікувально-профілактичні комплекси із термінами їх застосування для ефективного лікування та профілактики ускладнень і економічної ефективності заходів.

4. Рекомендувати пацієнтам для підвищення ефективності профілактики захворювань з різним ступенем ураження тканин пародонту використовувати засоби дезінтоксикаційної, імуномодулюючої, протизапальної, пародонтопротекторної дії, що регулюють мікробіоценоз.

5. Рекомендувати використовувати для пацієнтів із різним ступенем ураження тканин пародонту розроблений і апробований в клініці лікувально-профілактичний комплекс, що включає препарати «Квертулідон», «Мінерол», «Ортомол Імун», «Герон-віт», «Лізодент», та зубні пасти «Lacalut Aktiv», «Lacalut Alpin», «Lacalut Extra Sensitive» та «Lacalut Flora».

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Атрушкевич ВГ, Школьна КД. Особливості мінерального та кісткового обміну при різних формах пародонтиту. Лікування та профілактика. 2017;(2):85-92.
2. Вишневська Г.О. Патогенетичне обґрунтування регенеративної терапії у комплексному лікуванні осіб з хронічним генералізованим пародонтитом (експериментально-клінічне дослідження) : Автореф. дис... д-ра мед. наук : 14.01.22. – Одеса, 2021. – 38 с. – укр.
3. Воробйов МВ. Прояви остеопорозу у пацієнтів зі стоматологічною патологією. Здоров'я, демографія, екологія фінно-угорських народів. 2020;(3):45-47.
4. Голка ГГ, Бур'янов ОА, ред. Травматологія та ортопедія. Вінниця: Нова книга; 2019. 146 с.
5. Горячковський АМ. Критична біохімія в лабораторній діагностиці: довідковий посібник. 3-тє вид., перероб. і доп. Одеса: Екологія; 2005. С. 402-410.
6. Григор'єв СС. Патогенетичні паралелі остеопорозу й хронічного пародонтиту: огляд. Проблеми стоматології. 2022;18(1):19-28.
7. Гудар'ян О.О. Удосконалення методів діагностики та лікування генералізованого катарального гінгівіту, ускладненого тонзиллярною інфекцією : Автореф. дис... канд. мед. наук : 14.01.22. – Одеса, 2002. – 18 с. – укр.
8. Данілевський МФ, Борисенко ВА, Антоненко МЮ, ред. Терапевтична стоматологія. Захворювання пародонта. Київ: Медицина; 2018. 624 с.
9. Дєньга О.В. Адаптогенні профілактика та лікування основних стоматологічних захворювань у дітей : Автореф. дис... д-ра мед. наук : 14.01.22. – Київ, 2001. – 32 с. – укр.
10. Дєньга ОВ, Дєньга ЕМ, Дєньга АЕ. Спосіб кількісної оцінки запалення у тканинах пародонту. Патент Україна u2009 09531; 25.12.2009.

11. Деньга ОВ, Деньга ЕМ, Деньга АЕ. Спосіб оцінки стану мікрокапілярного русла слизової ясен. Патент Україна u2009 09529; 11.01.2010.
12. Деньга ОВ, Деньга ЕМ, Левицький АП. Інформативність рН-тесту слини при санаційних реакціях у дітей. Вісник стоматології. 1995;1:42-45.
13. Деньга ОВ, Деньга ЕМ. Апаратурний спектроколориметричний метод визначення забарвлення зубів. Патент Україна № 200606009; 15.11.2006.
14. Драпкіна ОМ. Біоімпедансний аналіз складу тіла: що важливо терапевту. Profilakt Med. 2022;25:10-15.
15. Єрмолаєва ЛА. Роль ожиріння в розвитку запальних захворювань пародонту. Інститут стоматології. 2017;(2):38-39.
16. Золотухіна ОЛ, Романова ЮГ, Шнайдер СА. Зміни мікрофлори пародонтальних кишень після лікування курців з хронічним пародонтитом. Вісник стоматології. 2020;3(112):30-35.
17. Зюзін ВО, Черно СВ, Френкель ЮД, та ін. Епідеміологія гінгівіту та пародонтиту у дітей та підлітків України. Укр журн мед, біол спорту. 2022;7(2):150-158.
18. Ільїна РЮ, Мухамеджанова ЛР. Зв'язок хронічного пародонтиту й системного остеопорозу. Остеопороз та остеопатії. 2020;23(2):60-61.
19. Караков КМ. Вплив метаболічного синдрому на розвиток генералізованого пародонтиту. Пародонтологія. 2017;22(1):15-19.
20. Копецький ІС, Побож'єва ЛВ, Шевелюк ЮВ. Зв'язок пародонтиту із соматичними захворюваннями. Лікувальна справа. 2019;(2):7-12.
21. Королюк МА, Іванова Д, Майорова І. Метод визначення активності каталази. Лабораторна справа. 1988;1:16-18.
22. Крутикова НЮ, Єфременкова АС. Жирова тканина у регуляції кісткового метаболізму. Практична медицина. 2020;18(6):69-72.
23. Кукіна ОГ. Профілактика стоматологічних захворювань у дітей Крайньої Півночі [дис. ... канд. мед. наук]. Дніпро; 1995. 122 с.
24. Левицький АП, Макаренко ОА, Ходаков ІВ, та ін. Ферментативна оцінка стану кісткової тканини. Одеський мед журн. 2006;(3):17-21.

25. Левицький АП. Лізоцим замість антибіотиків. Одеса: КП ОГТ; 2005. 74 с.
26. Левицький ОП, Дєньга ОВ, Макаренко ОА, та ін. Біохімічні маркери запалення ротової порожнини: методрекомедації. Одеса: КП ОГТ; 2010. 16 с.
27. Левицький ОП, Макаренко ОО, Дєньга ОВ, та ін. Експериментальні методи дослідження стимуляторів остеогенезу. Київ: ГФЦ МЗУ; 2005. 50 с.
28. Левицький ОП, Стефанов ОВ. Методи визначення активності еластази та її інгібіторів. Київ: ГФЦ; 2002. 15 с.
29. Левицький ОП. Активність лізоциму в печінці та дисбіоз товстої кишки після антибіотикотерапії. ScienceRise. Biological Science. 2017;(5):7-11.
30. Мазур І.П. Клініко-патогенетичні особливості перебігу захворювань пародонта при порушенні системного кісткового метаболізму та їх корекція : Автореф. дис... д-ра мед. наук : 14.01.22. – Одеса, 2006. – 34 с. – укр.
31. Наврузова УО. Особливості пародонтиту за порушень обміну речовин. Біологія та інтегративна медицина. 2019;(2):28-42.
32. Ніколаєва АВ. Макроскопічні й мікроскопічні зміни зубощелепної системи щурів при впливі на верхній шийний симпатичний вузол. У: Матеріали до макро-мікроскопічної анатомії. Київ; 1965. Вип. 3. С. 96-101.
33. Ніконов АЮ, та ін. Індекс інтенсивності карієсу зубів у дітей молодшого віку. Інновації в стоматології. 2024;2:84-94.
34. Поворознюк ВВ, Мусієнко АС. Мінеральна щільність та якість кісткової тканини у чоловіків з ожирінням. Міжнар ендокринол журн. 2017;13(1):4-12.
35. Ризаєв ЖМ, Юнусходжаєва МБ. Біологія остеорепації та мінерального обміну кістки при лікуванні пародонтиту. Журн проблем біології та медицини. 2019;1(107):185-188.

36. Рогач І. М., Керецман А. О., Сіткар А. Д. Правильно вибраний метод статистичного аналізу – шлях до якісної інтерпретації даних медичних досліджень. Науковий вісник Ужгородського університету. 2017. Вип. 2. С. 124-28.
37. Сабірова АІ. Модифіковані фактори ризику захворювань тканин пародонту. Acta Biomed Scientifica. 2022;7(2):182-192.
38. Терешина ТП, Косенко КМ, Левицький АП, Мозгова НВ, Близнюк ГО. Експериментальна токсичність і ефективність засобів для догляду за порожниною рота: методрекомедації. Київ: ДФЦ МОЗ; 2003. С. 22-23.
39. Фурдичко А.І. Клініко-експериментальне обґрунтування комплексного лікування та профілактики захворювань пародонту у хворих з гепатобіліарною патологією : Автореф. дис... д-ра мед. наук : 14.01.22. – Львів, 2019. – 40 с. – укр.
40. Хоменко ЛО, Чайковський ЮБ, Смоляр НІ, та ін. Терапевтична стоматологія дитячого віку. Київ: Книга плюс; 2014. 432 с.
41. Юдін ВА, Панфілова МС. Особливості метаболізму кісткової тканини при морбідному ожирінні. Хірургічна практика. 2018;(1):65-68.
42. Abdolmaleki F, Kovanen PT, Mardani R, et al. Resolvins: emerging players in autoimmune and inflammatory diseases. Clin Rev Allergy Immunol. 2020;58:82-91.
43. Abdolmaleki F, Kovanen PT, Mardani R, et al. Resolvins: emerging players in autoimmune and inflammatory diseases. Clin Rev Allergy Immunol. 2020;58:82-91.
44. Ai R, Nie M, Yang J, Deng D. Effects of antibiotics versus repeated applications of photodynamic therapy as an adjunctive treatment for periodontitis: a systematic review and meta-analysis. Photobiomodul Photomed Laser Surg. 2021;39:211-220.
45. Ai R, Nie M, Yang J, Deng D. Effects of antibiotics versus repeated applications of photodynamic therapy as an adjunctive treatment for periodontitis: a

systematic review and meta-analysis. *Photobiomodul Photomed Laser Surg.* 2021;39:211-20.

46. Al-Majid A, Alassiri S, Rathnayake N, et al. Matrix metalloproteinase-8 as an inflammatory and prevention biomarker in periodontal and peri-implant diseases. *Int J Dent.* 2018;2018:7891323.

47. Amormino SADF, Arão TC, Saraiva AM, Gomez RS, Dutra WO, da Costa JE, et al. Hypermethylation and low transcription of *TLR2* gene in chronic periodontitis. *Hum Immunol.* 2013;74:1231-1236.

48. Andia D, Planello AC, Portinho D, da Silva RA, Salmon CR, Sallum EA, et al. DNA methylation analysis of *SOCS1*, *SOCS3*, and *LINE-1* in microdissected gingival tissue. *Clin Oral Investig.* 2015;19:2337-2344.

49. Antunes LS, Carvalho L, Petean IBF, Antunes LA, Freitas JV, Salles AG, et al. Association between genetic polymorphisms in the promoter region of the *defensin beta 1* gene and persistent apical periodontitis. *Int Endod J.* 2021;54(1):38-45. doi:10.1111/iej.13401

50. Apatzidou DA, Bakopoulou AA, Kouzi-Koliakou K, Karagiannis V, Konstantinidis A. A tissue-engineered biocomplex for periodontal reconstruction: a proof-of-principle randomized clinical study. *J Clin Periodontol.* 2021;48:1111-1125.

51. Armingohar Z, Jørgensen JJ, Kristoffersen AK, et al. Detection of periodontal bacteria in thrombi of patients with acute myocardial infarction by polymerase chain reaction. *Eur J Oral Sci.* 2014;122(1):62-68.

52. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol.* 1999;4(1):1-6.

53. Armitage GC. Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. *Periodontol 2000.* 2004;34:9-21.

54. Asa'Ad F, Bollati V, Pagni G, Castilho RM, Rossi E, Pomingi F, et al. Evaluation of DNA methylation of inflammatory genes following treatment of chronic periodontitis: a pilot case-control study. *J Clin Periodontol.* 2017;44:905-914.

55. Assuma R, Oates T, Cochran D, et al. IL-1 and TNF- α antagonists inhibit the inflammatory response and bone loss in experimental periodontitis. *J Immunol.* 1998;160:403-409.
56. Atieh MA, Faggion CM Jr, Seymour GJ. Cytokines in patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;104:e38-e45.
57. Azaripour A, Dittrich S, van Noorden CJF, Willershausen B. Efficacy of photodynamic therapy as adjunct treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci.* 2018;33:407-423.
58. Azaripour A, Dittrich S, van Noorden CJF, Willershausen B. Efficacy of photodynamic therapy as adjunct treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci.* 2018;33:407-23.
59. Azevedo AM, Rocha LPC, Amormino SADF, Gomes CC, Dutra WO, Gomez RS, et al. DNA methylation profile of genes related to immune response in generalized periodontitis. *J Periodontal Res.* 2020;55:426-431.
60. Barros SP, Williams R, Offenbacher S, et al. Gingival crevicular fluid as a source of biomarkers for periodontitis. *Periodontol 2000.* 2016;70:53-64.
61. Bartold PM, Van Dyke TE. An appraisal of the role of specific bacteria in the initial pathogenesis of periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2019;46:6-11.
62. Bartold PM, Van Dyke TE. Periodontitis: a host-mediated disruption of microbial homeostasis. Unlearning learned concepts. *Periodontol 2000.* 2013;62:203-217.
63. Becker LT, Gould EM. Microsoft Power BI: extending Excel to manipulate, analyze, and visualize diverse data. *Serials Rev.* 2019;45(3):184-188.
64. Belibasakis GN, Bostanci N. The RANKL-OPG system in clinical periodontology. *J Clin Periodontol.* 2012;39:239-248.
65. Benavides-Reyes C, Cabello I, Magán-Fernández A, et al. Clinical effects of probiotics on the treatment of gingivitis and periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health.* 2025;25:490.

66. Bender JS, Thang H, Glogauer M. The neutrophil in oral health and disease: the new diagnostic biomarker. *Oral Health*. 2016;106(9):72-78.
67. Bhuvaneshwarri J, Gita B, Chandrasekaran SC. Detection of RANKL-positive cells in gingival tissue in healthy and chronic periodontal disease patients: a comparative study. *J Clin Diagn Res*. 2014;8:ZC31-ZC34.
68. Bildt MM, Bloemen M, Kuijpers-Jagtman AM, Von den Hoff JW. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement. *Eur J Orthod*. 2009;31(5):529-535.
69. Bimstein E, Lustmann J, Sela MN, Neriah ZB, Soskolne WA. Periodontitis associated with Papillon-Lefèvre syndrome. *J Periodontol*. 1990;61(6):373-377.
70. Blaizot A, Vergnes JN, Nuwwareh S, et al. Periodontal diseases and cardiovascular events: meta-analysis of observational studies. *Int Dent J*. 2009;59:197-209.
71. Bolkhovitina EL, Kornilov AN, Ivanovskii AN. [The effect of PPAR γ agonist pioglitazone on neutrophil content and cytokine levels in blood and gingival tissues in rats with experimental periodontitis]. *Eksp Klin Farmakol*. 2013;76(11):21-24. Russian.
72. Bondarenko LG, Bannova EM, Myasoedova VA, Buravkova LB. [Effects of the nonsteroidal anti-inflammatory drug phenylbutazone on experimental periodontitis and functional activity of neutrophils]. *Farmakol Lik Toksikol*. 2003;57(6):44-48. Ukrainian.
73. Bostanci N, Ilgenli T, Emingil G, Afacan B, Han B, Töz H, et al. Differential expression of receptor activator of nuclear factor- κ B ligand and osteoprotegerin mRNA in periodontal diseases. *J Periodontal Res*. 2007;42:287-293.
74. Bostanci N, Mitsakakis K, Afacan B, Bao K, Johannsen B, Baumgartner D, et al. Validation and verification of predictive salivary biomarkers for oral health. *Sci Rep*. 2021;11:6406.

75. Bottino MC, Thomas V, Schmidt G, et al. Recent advances in the development of GTR/GBR membranes for periodontal regeneration - a materials perspective. *Dent Mater.* 2012;28:703-21.
76. Bottino MC, Thomas V, Schmidt G, Vohra YK, Chu TM, Kowolik MJ, Janowski GM. Recent advances in the development of GTR/GBR membranes for periodontal regeneration—A materials perspective. *Dent Mater.* 2012;28:703-717.
77. Brodzikowska A, Górski B. Polymorphisms in genes involved in inflammation and periodontitis: a narrative review. *Biomolecules.* 2022;12(4):552. doi:10.3390/biom12040552
78. Caldeira FID, Hidalgo MAR, De Carli Dias ML, et al. Systematic review of ratios between disease/health periodontitis modulators and meta-analysis of their levels in gingival tissue and biological fluids. *Arch Oral Biol.* 2021;127:105147.
79. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple IL, Jepsen S, Kornman KS, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions: introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol.* 2018;45(Suppl 20):S1-S8.
80. César-Neto JB, Duarte PM, de Oliveira MC, Tambeli CH, Sallum EA, Nociti FH. Smoking modulates interleukin-6:interleukin-10 and RANKL:osteoprotegerin ratios in periodontal tissues. *J Periodontal Res.* 2007;42:184-191.
81. Chambrone L, Wang HL, Romanos GE. Antimicrobial photodynamic therapy for the treatment of periodontitis and peri-implantitis: an American Academy of Periodontology best evidence review. *J Periodontol.* 2018;89:783-803.
82. Chambrone L, Wang HL, Romanos GE. Antimicrobial photodynamic therapy for the treatment of periodontitis and peri-implantitis: an American Academy of Periodontology best evidence review. *J Periodontol.* 2018;89:783-803.

83. Chambrone L, Wang HL, Romanos GE. Antimicrobial photodynamic therapy for the treatment of periodontitis and peri-implantitis: an American Academy of Periodontology best evidence review. *J Periodontol.* 2018;89:783-803.

84. Chang Y, Woo HG, Park J, et al. Improved oral hygiene care is associated with decreased risk of occurrence for atrial fibrillation and heart failure: a nationwide population-based cohort study. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27:1835-1845.

85. Chapple IL, Milward MR, Dietrich T. The prevalence of inflammatory periodontitis is negatively associated with serum antioxidant concentrations. *J Nutr.* 2007;137(3):657-664.

86. Chapple ILC, Bouchard P, Cagetti MG, Campus G, Carra MC, Cocco F, et al. Interaction of lifestyle, behaviour or systemic diseases with dental caries and periodontal diseases: consensus report of group 2 of the joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases. *J Clin Periodontol.* 2017;44(18):39-51. doi:10.1111/jcpe.12685

87. Chen FM, Gao LN, Tian BM, et al. Treatment of periodontal intrabony defects using autologous periodontal ligament stem cells: a randomized clinical trial. *Stem Cell Res Ther.* 2016;7:33.

88. Chen FM, Gao LN, Tian BM, Zhang XY, Zhang YJ, Dong GY, et al. Treatment of periodontal intrabony defects using autologous periodontal ligament stem cells: a randomized clinical trial. *Stem Cell Res Ther.* 2016;7:33.

89. Chen J, Liu X, Zhong L, Gao J, Lu F. Relationship between Toll-Like Receptor 4/NF- κ B signaling pathway and neutrophil in periodontitis. *J Interferon Cytokine Res.* 2014;34(10):745-751. doi:10.1089/jir.2014.0037

90. Chen J, Yang S, Li W, Yu W, Fan Z, Wang M, et al. IL-17A secreted by Th17 cells is essential for the host against *Streptococcus agalactiae* infections. *J Microbiol Biotechnol.* 2021;31(5):667-675. doi:10.4014/jmb.2103.03053

91. Chen L, Luo G, Xuan D, et al. Effects of non-surgical periodontal treatment on clinical response, serum inflammatory parameters, and metabolic

control in patients with type 2 diabetes: a randomized study. *J Periodontol.* 2012;83:435-443.

92. Chen M, Cai W, Zhao S, et al. Oxidative stress-related biomarkers in saliva and gingival crevicular fluid associated with chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2019;46:608-622.

93. Chen MX, Zhong YJ, Dong QQ, et al. Global, regional, and national burden of severe periodontitis, 1990–2019: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *J Clin Periodontol.* 2021;48:1165-1188.

94. Chen Y, Yang YC, Zhu BL, et al. Association between periodontal disease, tooth loss and liver diseases risk. *J Clin Periodontol.* 2020;47:1053-1063.

95. Chen Z, Dong Y, Yin X, Ma X. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a diagnostic marker for periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontal Res.* 2021;56:486-495.

96. Cheng F, Zhang M, Wang Q, et al. Tooth loss and risk of cardiovascular disease and stroke: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One.* 2018;13:e0194563.

97. Cherian DA. Malondialdehyde as a marker of oxidative stress in periodontitis patients. *J Pharm Bioallied Sci.* 2019;11:22-29.

98. Chiang N, Serhan CN. Specialized pro-resolving mediator network: an update on production and actions. *Essays Biochem.* 2020;64:443-462.

99. Chiang N, Serhan CN. Specialized pro-resolving mediator network: an update on production and actions. *Essays Biochem.* 2020;64:443-62.

100. Cho HJ, Shin MS, Song Y, et al. Severe periodontal disease increases acute myocardial infarction and stroke: a 10-year retrospective follow-up study. *J Dent Res.* 2021;100:706-713.

101. Clark D, Kotronia E, Ramsay SE. Frailty, aging, and periodontal disease: basic biologic considerations. *Periodontol 2000.* 2021;87:143-156.

102. Costa LCM, Soldati KR, Fonseca DC, Costa JE, Abreu MHNG, Costa FO, et al. Gingival crevicular fluid levels of human beta-defensin-1 in individuals

with and without chronic periodontitis. *J Periodontal Res.* 2018;53:736-742. doi:10.1111/jre.12558

103. Czesnikiewicz-Guzik M, Osmenda G, Siedlinski M, et al. Causal association between periodontitis and hypertension: evidence from Mendelian randomization and a randomized controlled trial of non-surgical periodontal therapy. *Eur Heart J.* 2019;40:3459-3470.

104. da Silva FRP, Pessoa LDS, Shin JI, Alves EHP, Koga RS, Smith CV, et al. Polymorphisms in the interleukin genes and chronic periodontitis: a field synopsis and re-evaluation by Bayesian approaches. *Cytokine.* 2021;138:155361. doi:10.1016/j.cyto.2020.155361

105. Dababneh R, Al-Wahadneh AM, Hamadneh S, Khouri A, Bissada NF. Periodontal manifestation of leukocyte adhesion deficiency type I. *J Periodontol.* 2008;79:764-768.

106. Darveau RP. Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis. *Nat Rev Microbiol.* 2010;8:481-490.

107. de Moraes EF, Pinheiro JC, Leite RB, et al. Matrix metalloproteinase-8 levels in periodontal disease patients: a systematic review. *J Periodontal Res.* 2018;53:156-163.

108. De Oliveira NFP, Andia DC, Planello AC, Pasetto S, Marques MR, Nociti FH Jr, et al. TLR2 and TLR4 gene promoter methylation status during chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2011;38:975-983.

109. De Souza AP, Planello AC, Marques MR, De Carvalho DD, Line SRP. High-throughput DNA analysis shows the importance of methylation in controlling immune-inflammatory gene transcription in chronic periodontitis. *Clin Epigenetics.* 2014;6:15.

110. Del Pinto R, Pietropaoli D, Munoz-Aguilera E, et al. Periodontitis and hypertension: is the association causal? *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2020;27:281-289.

111. Demmer RT, Squillaro A, Papapanou PN, et al. Periodontal infection, systemic inflammation, and insulin resistance: results from NHANES 1999-2004. *Diabetes Care*. 2012;35:2235-2242.
112. Deng H, Liu F, Pan Y, Jin X, Wang H, Cao J, BsmI, TaqI, ApaI and FokI polymorphisms in the vitamin D receptor gene and periodontitis: a meta-analysis of 15 studies including 1338 cases and 1302 controls. *J Clin Periodontol*. 2011;38:199-207.
113. Dereka XE, Markopoulou CE, Fanourakis G, Tseleni-Balafouta S, Vrotsos IA. RANKL and OPG mRNA level after non-surgical periodontal treatment. *Inflammation*. 2010;33(3):200-206.
114. Deschamps-Lenhardt S, Martin-Cabezas R, Hannedouche T, et al. Association between periodontitis and chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *Oral Dis*. 2019;25:385-402.
115. Dietrich T, Sharma P, Walter C, et al. The epidemiological evidence behind the association between periodontitis and incident atherosclerotic cardiovascular disease. *J Clin Periodontol*. 2013;40(Suppl 14):S70-S84.
116. Dimou NL, Nikolopoulos GK, Hamodrakas SJ, Bagos PG. Fcγ receptor polymorphisms and their association with periodontal disease: a meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2010;37:255-265.
117. Ding C, Ji X, Chen X, Xu Y, Zhong L. TNF- α gene promoter polymorphisms contribute to periodontitis susceptibility: evidence from 46 studies. *J Clin Periodontol*. 2014;41:748-759.
118. Divaris K, Monda KL, North KE, Olshan AF, Lange EM, Moss K, et al. Genome-wide association study of periodontal pathogen colonization. *J Dent Res*. 2012;91(10 Suppl):21S-28S.
119. Divaris K, Moss K, Beck JD. Biologically informed stratification of periodontal disease holds the key to achieving precision oral health. *J Periodontol*. 2020;91(Suppl S1):S50-S55.

120. Donos N, Calciolari E, Brusselaers N, et al. The adjunctive use of host modulators in non-surgical periodontal therapy: a systematic review of randomized, placebo-controlled clinical studies. *J Clin Periodontol*. 2020;47(Suppl 22):199-238.
121. Donos N, Calciolari E, Brusselaers N, et al. The adjunctive use of host modulators in non-surgical periodontal therapy: a systematic review of randomized, placebo-controlled clinical studies. *J Clin Periodontol*. 2020;47(Suppl 22):199-238.
122. Dörfer C, Benz C, Aida J, et al. The relationship of oral health with general health and non-communicable diseases: a brief review. *Int Dent J*. 2017;67(Suppl 2):14-18.
123. Ebersole JL, Machen RL, Steffen MJ, et al. Systemic acute-phase reactants, C-reactive protein and haptoglobin, in adult periodontitis. *Clin Exp Immunol*. 1997;107(2):347-352.
124. Ebersole JL, Schuster JL, Stevens J, et al. Patterns of salivary analytes provide diagnostic capacity for distinguishing chronic adult periodontitis from health. *J Clin Immunol*. 2013;33:271-279.
125. Eick S, Pfister W, Eigenthaler M, Schäfer E, Straube E, Appel T, et al. Neutrophil destruction of bacterial aggregates by activation of plasminogen: implications for periodontitis. *J Periodontal Res*. 2004;39(6):407-412. doi:10.1111/j.1600-0765.2004.00764.x
126. Eickholz P, Kaltschmitt J, Berbig J. Clinical periodontal and microbiologic parameters in patients with HIV infection. *J Periodontol*. 1994;65(4):363-370.
127. Eliezer M, Kohavi D, Shapira L. The role of neutrophils in the pathogenesis of chronic and aggressive periodontitis. *Harefuah*. 2015;154(5):325-329, 370.
128. Eskan MA, Jotwani R, Abe T, Chmelar J, Lim J-H, Liang S, et al. The leukocyte integrin antagonist Del-1 inhibits IL-17-mediated inflammatory bone loss. *Nat Immunol*. 2012;13(5):465-473. doi:10.1038/ni.2260
129. Feinberg AP. Phenotypic plasticity and the epigenetics of human disease. *Nature*. 2007;447:433-440.

130. Feng G, Deng Y, Song J. Contribution of interleukin-10-592 (-590, -597) C>A polymorphisms to periodontitis susceptibility: an updated meta-analysis based on 18 case-control studies. *Dis Markers*. 2018;2018:2645963.
131. Fine DH, Furgang D, Barnett ML, et al. Effect of an antimicrobial mouthrinse on recurrent aphthous ulcerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005;99(1):21-24.
132. Fine DH, Schreiner H, Velusamy SK. *Aggregatibacter*, a low-abundance pathobiont that influences biogeography, microbial dysbiosis, and host defense capabilities in periodontitis: the history of a bug, and localization of disease. *Pathogens*. 2020;9(3):179.
133. Gajendrareddy PK, Engeland CG, Junges R, et al. MMP-8 overexpression and persistence of neutrophils relate to stress-impaired healing and poor collagen architecture in mice. *Brain Behav Immun*. 2013;28:44-48.
134. Gaspersic R, Stiblar-Martincic D, Osredkar J, et al. Influence of subcutaneous administration of recombinant TNF- α on ligature-induced periodontitis in rats. *J Periodontal Res*. 2003;38:198-203.
135. Geng GY, Liu HL, Zhao YJ, Wu L, Mao L, Ba N. Correlation between polymorphisms in the IL-17A and IL-17F genes and development of coronary artery disease. *Genet Mol Res*. 2015;14(3):11488-11494. doi:10.4238/2015.September.25.15
136. Giannopoulou C, Martinelli-Klay CP, Lombardi T. Immunohistochemical expression of RANKL, RANK and OPG in gingival tissue of patients with periodontitis. *Acta Odontol Scand*. 2012;70:629-634. doi:10.3109/00016357.2011.645064
137. Glass GE. Photobiomodulation: a review of the molecular evidence for low-level light therapy. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2021;74:1050-1060.
138. Graves DT, Cochran D. Role of interleukin-1 and tumor necrosis factor in periodontal disease. *J Periodontol*. 2003;74(4):463-473. doi:10.1902/jop.2003.74.4.463

139. Graves DT. The potential role of chemokines and inflammatory cytokines in periodontal disease progression. *Clin Infect Dis*. 1999;28(3):482-490.
140. Graziani F, Gennai S, Solini A, et al. A systematic review and meta-analysis of epidemiologic observational evidence on the effect of periodontitis on diabetes: an update of the EFP-AAP review. *J Clin Periodontol*. 2018;45:167-187.
141. Grenier D, Gagnon GF. The role of the neutrophil in gingival and periodontal pathologies. *Semin Immunopathol*. 2013;35(4):393-416.
142. Guentsch A, Kramesberger M, Sroka A, Pfister W, Potempa J, Eick S. Comparison of gingival crevicular fluid sampling methods for the analysis of cytokines and other biomarkers of periodontitis. *Front Physiol*. 2017;8:135.
- Offenbacher S, Beck JD. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol* 2000. 2009;50:176-194.
143. Gul SS, Zardawi FM, Abdulkareem AA, Shaikh MS, Al-Rawi NH, Zafar MS. Efficacy of MMP-8 level in gingival crevicular fluid to predict the outcome of nonsurgical periodontal treatment: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(5):3131.
144. Gul SS, Zardawi FM, Abdulkareem AA, Shaikh MS, Al-Rawi NH, Zafar MS. Efficacy of MMP-8 level in gingival crevicular fluid to predict the outcome of nonsurgical periodontal treatment: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(5):3131.
145. Guo Y, Ding X, Liu M, et al. Systemic doxycycline as an adjunct to nonsurgical periodontal therapy in diabetic patients with periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Front Physiol*. 2024;15:1479152.
146. Guvendiren M, Molde J, Soares RM, Kohn J. Designing biomaterials for 3D printing. *ACS Biomater Sci Eng*. 2016;2:1679-1693.
147. Haber J. Smoking is a major risk factor for periodontitis. *Curr Opin Periodontol*. 1994;:12-18.

148. Hada DS, Garg S, Ramteke GB, et al. Effect of non-surgical periodontal treatment on clinical and biochemical risk markers of cardiovascular disease: a randomized trial. *J Periodontol*. 2015;86:1201-1211.
149. Haffajee AD, Socransky SS, Patel MR, Song X. Microbial complexes in supragingival plaque. *Oral Microbiol Immunol*. 2008;23:196-205. doi:10.1111/j.1399-302X.2007.00411.x
150. Haffajee AD, Socransky SS. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 1994;5:78-111.
151. Hajishengallis G, Darveau RP, Curtis MA. The keystone-pathogen hypothesis. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10:717-725.
152. Hajishengallis G, Korostoff JM. Revisiting the Page & Schroeder model: the good, the bad and the unknowns in the periodontal host response 40 years later. *Periodontol 2000*. 2017;75(1):116-151.
153. Hajishengallis G, Korostoff JM. Revisiting the Page & Schroeder model: the good, the bad and the unknowns in the periodontal host response 40 years later. *Periodontol 2000*. 2017;75(1):116-151.
154. Hajishengallis G, Lamont RJ. Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis model of periodontal disease etiology. *Mol Oral Microbiol*. 2012;27:409-419.
155. Hajishengallis G, Liang S, Payne MA, Hashim A, Jotwani R, Eskin MA, et al. Low-abundance biofilm species orchestrates inflammatory periodontal disease through the commensal microbiota and complement. *Cell Host Microbe*. 2011;10(5):497-506. doi:10.1016/j.chom.2011.10.006
156. Hajishengallis G, Sahingur SE. Novel inflammatory pathways in periodontitis. *Adv Dent Res*. 2014;26:23-29. doi:10.1177/0022034514526240
157. Hajishengallis G. Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. *Trends Immunol*. 2014;35(1):3-11. doi:10.1016/j.it.2013.09.001
158. Hajishengallis G. The inflammophilic character of the periodontitis-associated microbiota. *Mol Oral Microbiol*. 2014;29:248-257.

159. Han MX, Ding C, Kyung HM. Genetic polymorphisms in pattern recognition receptors and risk of periodontitis: evidence based on 12 793 subjects. *Hum Immunol.* 2015;76:496-504.
160. Han P, Bartold P, Salomon C, Ivanovski S. Salivary outer membrane vesicles and DNA methylation of small extracellular vesicles as biomarkers for periodontal status: a pilot study. *Int J Mol Sci.* 2021;22:2423.
161. Han P, Bartold PM, Ivanovski S. The emerging role of small extracellular vesicles in saliva and gingival crevicular fluid as diagnostics for periodontitis. *J Periodontal Res.* 2021;57:219-231.
162. Han P, Bartold PM, Salomon C, Ivanovski S. Salivary small extracellular vesicles associated miRNAs in periodontal status—A pilot study. *Int J Mol Sci.* 2020;21:2809.
163. Han P, Ivanovski S. Effect of saliva collection methods on the detection of periodontium-related genetic and epigenetic biomarkers—A pilot study. *Int J Mol Sci.* 2019;20:4729.
164. Han P, Lai A, Salomon C, Ivanovski S. Detection of salivary small extracellular vesicles associated inflammatory cytokines gene methylation in gingivitis. *Int J Mol Sci.* 2020;21:5273.
165. Han YW. Oral health and adverse pregnancy outcomes—what's next? *J Dent Res.* 2011;90:289-293.
166. Hasegawa T, Yoshimura Y, Kikuri T, Yawaka Y, Takeyama S, Matsumoto A, et al. Expression of receptor activator of NF- κ B ligand and osteoprotegerin in human periodontal ligament cells. *J Periodontal Res.* 2002;37:405-411. doi:10.1034/j.1600-0765.2002.01603.x
167. He W, You M, Wan W, et al. Point-of-care periodontitis testing: biomarkers, current technologies, and perspectives. *Trends Biotechnol.* 2018;36:1127-1144.
168. Holliday LS, Vakani A, Archer L, Dolce C. Effects of matrix metalloproteinase inhibitors on bone resorption and orthodontic tooth movement. *J Dent Res.* 2003;82(9):687-691.

169. Holmlund A, Lampa E, Lind L. Poor response to periodontal treatment may predict future cardiovascular disease. *J Dent Res.* 2017;96:768-773.
170. Hong KW, Shin MS, Ahn YB, Lee HJ, Kim HD. Genome-wide association study on chronic periodontitis in a Korean population: results from the Yangpyeong health cohort. *J Clin Periodontol.* 2015;42:703-710.
171. Hua S, Bartold P, Gulati K, Moran C, Ivanovski S, Han P. Periodontal and dental pulp cell-derived small extracellular vesicles: a review of the current status. *Nanomaterials.* 2021;11:1858.
172. Huynh-Ba G, Lang NP, Tonetti MS, Salvi GE. The association of the composite IL-1 genotype with periodontitis progression and/or treatment outcomes: a systematic review. *J Clin Periodontol.* 2007;34:305-317. doi:10.1111/j.1600-051X.2007.01055.x
173. Isola G. Advances in biomarkers and diagnostics in periodontitis and oral diseases. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18:1886.
174. Jarvensivu A, Hietanen J, Rautemaa R, Sorsa T, Richardson M. *Candida* yeast in chronic periodontitis tissues and subgingival microbial biofilms in vivo. *Oral Dis.* 2004;10:106-112.
175. Jia XW, Yuan YD, Yao ZX, Wu CJ, Chen X, Chen XH, et al. Association between IL-4 and IL-4R polymorphisms and periodontitis: a meta-analysis. *Dis Markers.* 2017;2017:8021279. doi:10.1155/2017/8021279
176. Jiao K, Walsh L, Ivanovski S, Han P. The emerging regulatory role of circular RNAs in periodontal tissues and cells. *Int J Mol Sci.* 2021;22:4636.
177. Jin SH, Guan XY, Liang WH, Bai GH, Liu JG. TLR4 polymorphism and periodontitis susceptibility: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(36):e4845. doi:10.1097/MD.0000000000004845
178. Johnson GK, Guthmiller JM. The impact of cigarette smoking on periodontal disease and treatment. *Periodontol 2000.* 2007;44:178-194.
179. Kao RT, Nares S, Reynolds MA. Periodontal regeneration - intrabony defects: a systematic review from the AAP Regeneration Workshop. *J Periodontol.* 2015;86(Suppl 2):S77-S104.

180. Kao RT, Nares S, Reynolds MA. Periodontal regeneration–intra-bony defects: a systematic review from the AAP Regeneration Workshop. *J Periodontol.* 2015;86(Suppl 2):S77-S104.
181. Karimbux NY, Saraiya VM, Elangovan S, Allareddy V, Kinnunen T, Kornman KS, Duff GW. Interleukin-1 gene polymorphisms and chronic periodontitis in adult whites: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol.* 2012;83:1407-1419.
182. Karthikeyan R, Peeran SW, Murugan M, Awidat K, Basheer O, Al Mugrabi MH. Single nucleotide polymorphisms and periodontitis. *Dent Med Res.* 2014;2:3-7.
183. Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, et al. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and metaregression. *J Dent Res.* 2014;93:1045-1053.
184. Kawasaki K, Takahashi T, Yamaguchi M, Kasai K. Effects of aging on RANKL and OPG levels in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement. *Orthod Craniofac Res.* 2006;9:137-142.
185. Kc S, Wang XZ, Gallagher JE. Diagnostic sensitivity and specificity of host-derived salivary biomarkers in periodontal disease among adults: a systematic review. *J Clin Periodontol.* 2020;47:289-308.
186. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res.* 2015;30(1):3-23.
187. Kikuchi T, Mogi M, Okabe I, Okada K, Goto H, Sasaki Y, et al. Adjunctive application of antimicrobial photodynamic therapy in nonsurgical periodontal treatment: a review of literature. *Int J Mol Sci.* 2015;16:24111-24126.
188. Kim H, Momen-Heravi F, Chen S, Hoffmann P, Keschull M, Papapanou PN. Differential DNA methylation and mRNA transcription in gingival tissues in periodontal health and disease. *J Clin Periodontol.* 2021;48:1152-1164.

189. Kim HD, Kim S, Jeon S, Kim SJ, Cho HJ, Choi YN. Diagnostic and prognostic ability of salivary MMP-9 and S100A8 for periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2020;47:1191-1200.

190. Kim TS, Moutsopoulos NM. Neutrophils and neutrophil extracellular traps in oral health and disease. *Exp Mol Med.* 2024;56:1055-1065.

191. Kim YJ, Hwang JH, Kim KA, Lee JY, Kim SJ, Kim BI, et al. Differential expression profiling of neutrophil genes in periodontal health and disease. *J Periodontal Res.* 2010;45:177-183. doi:10.1111/j.1600-0765.2009.01226.x

192. Kinane DF, Hart TC. Genes and gene polymorphisms associated with periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2003;14:430-449.

193. Kitamura M, Akamatsu M, Kawanami M, et al. Randomized placebo-controlled and controlled non-inferiority phase III trials comparing trafermin, a recombinant human fibroblast growth factor-2, and enamel matrix derivative in periodontal regeneration in intrabony defects. *J Bone Miner Res.* 2016;31:806-14.

194. Kitamura M, Akamatsu M, Kawanami M, Furuichi Y, Fujii T, Mori M, et al. Randomized placebo-controlled and controlled non-inferiority phase III trials comparing trafermin, a recombinant human fibroblast growth factor-2, and enamel matrix derivative in periodontal regeneration in intrabony defects. *J Bone Miner Res.* 2016;31:806-814.

195. Könönen E, Gursoy M, Gursoy UK. Periodontitis: a multifaceted disease of tooth-supporting tissues. *J Clin Med.* 2019;8:1135.

196. Konopka T, Król K, Kościelniak D, Kaczyński T, Płóciennikowska A, Mierzwinska-Nastalska E. Non-enzymatic and enzymatic antioxidants in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2007;34:417-424. doi:10.1111/j.1600-051X.2007.01085.x

197. Konstantinidis A, Sakellari D, Papa A, et al. The diagnostic value of a leukocyte esterase strip test in the detection of gingival crevicular fluid. *J Periodontol.* 2009;80:1436-1440.

198. Korman H. Neutrophils in periodontal disease. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2014;4:1-6. doi:10.1016/j.jobcr.2013.11.001.
199. Kornman KS, Crane A, Wang HY, et al. The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1997;24:72-77.
200. Kornman KS, di Giovine FS. Genetic variations in cytokine expression: a risk factor for severity of adult periodontitis. *Ann Periodontol.* 1998;3:327-338.
201. Kornman KS. Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look. *J Periodontol.* 2008;79(8 Suppl):1560-1568.
202. Kumar PS, Griffen AL, Barton JA, Paster BJ, Moeschberger ML, Leys EJ. New bacterial species associated with chronic periodontitis. *J Dent Res.* 2003;82:338-344.
203. Lamont RJ, Hajishengallis G. Polymicrobial synergy and dysbiosis in inflammatory disease. *Trends Mol Med.* 2015;21:172-183.
204. Lamont RJ, Jenkinson HF. Life below the gum line: pathogenic mechanisms of *Porphyromonas gingivalis*. *Microbiol Mol Biol Rev.* 1998;62(4):1244-1263.
205. Lang NP, Joss A, Tonetti MS. Monitoring disease during supportive periodontal treatment by bleeding on probing. *Periodontol 2000.* 1996;12:44-48.
206. Lang NP, Schätzle MA, Loe H. Gingivitis as a risk factor in periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2009;36(Suppl 10):3-8.
207. Larsson L, Thorbert-Mros S, Lopez-Lago A, Kalm J, Shikhan A, Berglundh T. Expression of TET2 enzyme indicates enhanced epigenetic modification of cells in periodontitis. *Eur J Oral Sci.* 2016;124:329-333.
208. Laugisch O, Auschill TM, Heumann C, Sculean A, Arweiler NB. Clinical evaluation of a new electronic periodontal probe: a randomized controlled clinical trial. *Diagnostics.* 2021;12:42.
209. Lee WY, Moriarty TJ, Wong CH, Zhou H, Strieter RM, van Rooijen N, et al. An intravascular immune response to *Borrelia burgdorferi* involves Kupffer cells and iNKT cells. *Nat Immunol.* 2010;11:295-302.

210. Lee YL, Hu HY, Chou P, et al. Dental prophylaxis decreases the risk of acute myocardial infarction: a nationwide population-based study in Taiwan. *Clin Interv Aging*. 2015;10:175-182.
211. Lee YM, Yoon HJ, Kim JH, Lee JY, Oh KS, Kim SJ, et al. Involvement of the TLR4 signaling pathway in macrophage activation induced by extracts from *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. *Infect Immun*. 2012;80(2):586-593.
212. Li Q, Yang G, Li J, Ding M, Zhou N, Dong H, Mou Y. Stem cell therapies for periodontal tissue regeneration: a network meta-analysis of preclinical studies. *Stem Cell Res Ther*. 2020;11:427.
213. Li W, Zhu Y, Singh P, Ajmera DH, Song J, Ji P. Association of common variants in MMPs with periodontitis risk. *Dis Markers*. 2016;2016:1545974. doi:10.1155/2016/1545974
214. Li X, Lu J, Teng W, Zhao C, Ye X. Quantitative evaluation of MMP-9 and TIMP-1 promoter methylation in chronic periodontitis. *DNA Cell Biol*. 2018;37:168-173.
215. Li Y, Lee S, Hujoel P, Su M, Zhang W, Kim J, et al. Prevalence and severity of gingivitis in American adults. *Am J Dent*. 2010;23(1):9-13.
216. Lin SY, Lin CL, Liu JH, et al. Association between periodontitis needing surgical treatment and subsequent diabetes risk: a population-based cohort study. *J Periodontol*. 2014;85:779-786.
217. Lindhe J, Ranney R, Lamster I, et al. Consensus report: periodontitis as a manifestation of systemic diseases. *Ann Periodontol*. 1999;4:64.
218. Lipko NB. Photobiomodulation: evolution and adaptation. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*. 2022;40:213-233.
219. Liu J, Ruan J, Weir MD, Ren K, Schneider A, Wang P, et al. Periodontal bone-ligament-cementum regeneration via scaffolds and stem cells. *Cells*. 2019;8:537.
220. Liu X, Li H. A systematic review and meta-analysis on multiple cytokine gene polymorphisms in the pathogenesis of periodontitis. *Front Immunol*. 2022;12:713198. doi:10.3389/fimmu.2021.713198

221. Liu Y, Du H, Wang Y, Liu M, Deng S, Fan L, et al. Osteoprotegerin-knockout mice developed early-onset root resorption. *J Endod.* 2016;42:1516-1522. doi:10.1016/j.joen.2016.07.008
222. Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, et al. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association? A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2012;125:2520-2544.
223. Løe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental gingivitis in man. *J Periodontol.* 1965;36:177-187.
224. Løe H. Periodontal disease: the sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1993;16:329-334.
225. Lombardo Bedran TB, Marcantonio RA, Spin Neto R, Alves Mayer MP, Grenier D, Spolidorio LC, Spolidorio DP. *Porphyromonas endodontalis* in chronic periodontitis: a clinical and microbiological cross-sectional study. *J Oral Microbiol.* 2012;4:18811.
226. Loos BG, Tjoa S. Host-derived diagnostic markers for periodontitis: do they exist in gingival crevice fluid? *Periodontol 2000.* 2005;39:53-72.
227. López Roldán A, García Giménez JL, Alpiste Illueca F. Impact of periodontal treatment on the RANKL/OPG ratio in crevicular fluid. *PLoS One.* 2020;15:e0227757.
228. Luchian I, Goriuc A, Sandu D, Covasa M. The role of matrix metalloproteinases (MMP-8, MMP-9, MMP-13) in periodontal and peri-implant pathological processes. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3):1806. doi:10.3390/ijms23031806
229. Lynch SE, Wisner-Lynch L, Nevins M, Nevins ML. A new era in periodontal and peri-implant regeneration: use of growth-factor enhanced matrices incorporating rhPDGF. *Compend Contin Educ Dent.* 2006;27:672-678; quiz 679-680.
230. Lynch SE, Wisner-Lynch L, Nevins M, Nevins ML. A new era in periodontal and peri-implant regeneration: use of growth-factor enhanced matrices incorporating rhPDGF. *Compend Contin Educ Dent.* 2006;27:672-8.

231. Magalhaes FD, Sarra G, Carvalho GL, Pedroni ACF, Marques MM, Chambrone L, Gimenez T, Moreira MS. Dental tissue-derived stem cell sheet biotechnology for periodontal tissue regeneration: a systematic review. *Arch Oral Biol.* 2021;129:105182.
232. Manrique-Corredor EJ, Orozco-Beltran D, Lopez-Pineda A, et al. Maternal periodontitis and preterm birth: systematic review and meta-analysis. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2019;47:243-251.
233. Mao S, Park Y, Hasegawa Y, Tribble GD, James CE, Handfield M, et al. Intrinsic apoptotic pathways of gingival epithelial cells modulated by *Porphyromonas gingivalis*. *Cell Microbiol.* 2007;9:1997-2007.
234. Mariotti A, Hefti AF. Defining periodontal health. *BMC Oral Health.* 2015;15(Suppl 1):S6.
235. Mariotti A. Dental plaque-induced gingival diseases. *Ann Periodontol.* 1999;4(1):7-19.
236. Mealey BL, Ocampo GL. Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontol 2000.* 2007;44:127-153.
237. Meyle J, Chapple I. Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol 2000.* 2015;69:7-17.
238. Mikami R, Mizutani K, Sasaki Y, Iwata T, Aoki A. Patient-reported outcomes of laser-assisted pain control following non-surgical and surgical periodontal therapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15:e0238659.
239. Mikami R, Mizutani K, Sasaki Y, Iwata T, Aoki A. Patient-reported outcomes of laser-assisted pain control following non-surgical and surgical periodontal therapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15:e0238659.
240. Mikolajczyk-Pawlinska J, Sochalska M, Potempa J. Neutrophil extracellular traps (NETs)–formation and implications. *Acta Biochim Pol.* 2019;66:487-492.

241. Mineoka T, Awano S, Rikimaru T, Kurata H, Yoshida A, Ansai T, et al. Site-specific development of periodontal disease is associated with increased levels of *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* and *Tannerella forsythia* in subgingival plaque. *J Periodontol*. 2008;79:670-676.

242. Miron RJ, Sculean A, Cochran DL, et al. Twenty years of enamel matrix derivative: the past, the present and the future. *J Clin Periodontol*. 2016;43:668-83.

243. Miron RJ, Sculean A, Cochran DL, Froum S, Zucchelli G, Nemcovsky C, et al. Twenty years of enamel matrix derivative: the past, the present and the future. *J Clin Periodontol*. 2016;43:668-683.

244. Mogi M, Otogoto J, Ota N, Togari A. Differential expression of RANKL and osteoprotegerin in gingival crevicular fluid of patients with periodontitis. *J Dent Res*. 2004;83:166-169. doi:10.1177/154405910408300216

245. Moraschini V, Calasans-Maia JA, Calasans-Maia MD. Association between asthma and periodontal disease: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol*. 2018;89:440-455.

246. Morrison J, Laurie CC, Marazita ML, Sanders AE, Offenbacher S, Salazar CR, et al. Genome-wide association study of dental caries in the Hispanic Communities Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL). *Hum Mol Genet*. 2016;25:807-816.

247. Munz M, Richter GM, Jockel-Schneider Y, et al. A genome-wide association study identifies nucleotide variants at *SIGLEC5* and *DEFA1A3* as risk loci for periodontitis. *Hum Mol Genet*. 2017;26:2577-88.

248. Munz M, Willenborg C, Richter GM, Jockel-Schneider Y, Graetz C, Staufenbiel I, et al. A genome-wide association study identifies nucleotide variants at *SIGLEC5* and *DEFA1A3* as risk loci for periodontitis. *Hum Mol Genet*. 2017;26:2577-2588.

249. Myllymäki V, Saxlin T, Knuutila M, Ylöstalo P, Ronkainen J, Kivimäki M, et al. Association between periodontal condition and the development of type 2 diabetes mellitus: results from a 15-year follow-up study. *J Clin Periodontol*. 2018;45:1276-1286.

250. Nakayama M, Naito M, Omori K, Ono S, Nakayama K, Ohara N. *Porphyromonas gingivalis* gingipains induce COX-2 expression and PGE₂ production via ERK1/2-activated AP-1 and IKK/NF-κB cascades. *J Immunol.* 2022;208(5):1146-1154. doi:10.4049/jimmunol.2100866
251. Nares S. The genetic relationship to periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2003;32:36-49.
252. Nazir M, Al-Ansari A, Al-Khalifa K, Alhareky M, Gaffar B, Almas K. Global prevalence of periodontal disease and lack of its surveillance. *Sci World J.* 2020;2020:2146160. doi:10.1155/2020/2146160
253. Needleman I, Tucker R, Giedrys-Leeper E, Worthington H. Guided tissue regeneration for periodontal intrabony defects: a Cochrane systematic review. *Periodontol* 2000. 2005;37:106-123.
254. Newman MG, Nachnani S, Crombie F, Baker P, Nelson K. Evaluation of a novel scaling and root-planing technique in adults: clinical, microbiologic and humoral responses. *J Periodontol.* 2002;73(11):1356-1364.
255. Nibali L, Bayliss-Chapman J, Almofareh SA, Zhou Y, Divaris K, Vieira AR. What is the heritability of periodontitis? A systematic review. *J Dent Res.* 2019;98(6):632-641. doi:10.1177/0022034519842510
256. Nikolopoulos GK, Dimou NL, Hamodrakas SJ, Bagos PG. Cytokine gene polymorphisms in periodontal disease: a meta-analysis of 53 studies including 4178 cases and 4590 controls. *J Clin Periodontol.* 2008;35:754-767.
257. Nowicki EM, Shroff R, Singleton JA, Renaud DE, Wallace D, Drury J, et al. Microbiota and metatranscriptome changes accompanying the onset of gingivitis. *mBio.* 2018;9:e00575-18.
258. O'Connell PA, Taba M, Nomizo A, Foss-Freitas MC, Suaid FA, Uyemura SA, et al. Effects of periodontal therapy on glycemic control and inflammatory markers. *J Periodontol.* 2008;79:774-783.
259. Offenbacher S, Barros SP, Beck JD. Rethinking periodontal inflammation. *J Periodontol.* 2008;79:1577-1584.

260. Offenbacher S, Divaris K, Barros SP, Moss KL, Marchesan JT, Morelli T, et al. Genome-wide association study of biologically informed periodontal complex traits offers novel insights into the genetic basis of periodontal disease. *Hum Mol Genet.* 2016;25:2113-2129.

261. Offenbacher S. Periodontal diseases: pathogenesis. *Ann Periodontol.* 1996;1:821-878.

262. Öztürk A, Ada AO. The roles of ANRIL polymorphisms in periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2022;26:1121-1135.

263. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol 2000.* 1997;14:9-11.

264. Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease: a summary of current work. *Lab Invest.* 1976;34:235-249.

265. Page RC, Sturdivant EC. Non-inflammatory destructive periodontal disease (NDPD). *Periodontol 2000.* 2002;30:24-39.

266. Park SY, Kim SH, Kang SH, et al. Improved oral hygiene care attenuates the cardiovascular risk of oral health disease: a population-based study from Korea. *Eur Heart J.* 2019;40:1138-1145.

267. Pietropaoli D, Del Pinto R, Ferri C, et al. Association between periodontal inflammation and hypertension using periodontal inflamed surface area and bleeding on probing. *J Clin Periodontol.* 2020;47:160-172.

268. Pignatelli M, Serafini C, Loffredo L, Carnevale R, Alberti L, Bucci M, et al. Neutrophil extracellular traps induce the epithelial-mesenchymal transition: implications in post-menopausal women with chronic periodontitis. *PLoS One.* 2015;10:e0121316. doi:10.1371/journal.pone.0121316

269. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet.* 2005;366(9499):1809-1820.

270. Popa GV, Costache A, Badea O, Cojocaru MO, Mitroi G, Lazăr AC, et al. Histopathological and immunohistochemical study of periodontal changes in

chronic smokers. Rom J Morphol Embryol. 2021;62(1):209-217.
doi:10.47162/RJME.62.1.20

271. Portron S, Soueidan A, Marsden AC, Rakic M, Verner C, Weiss P, et al. Periodontal regenerative medicine using mesenchymal stem cells and biomaterials: a systematic review of pre-clinical studies. Dent Mater J. 2019;38:867-883.

272. Preshaw MP. Detection and diagnosis of periodontal conditions amenable to prevention. BMC Oral Health. 2015;15(Suppl 1):S5.

273. Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K, et al. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. Diabetologia. 2012;55:21-31.

274. Price KL, Earthman CP. Update on body composition tools in clinical settings: computed tomography, ultrasound, and bioimpedance applications for assessment and monitoring. Eur J Clin Nutr. 2019;73(2):187-193.

275. Qiao Y, Wang Z, Li Y, et al. Rheumatoid arthritis risk in periodontitis patients: a systematic review and meta-analysis. Joint Bone Spine. 2020;87:556-564.

276. Raman RP, Taiyeb-Ali TB, Chan SP, et al. Effect of nonsurgical periodontal therapy versus oral hygiene instructions on type 2 diabetes subjects with chronic periodontitis: a randomised clinical trial. BMC Oral Health. 2014;14:79.

277. Rasperini G, Pilipchuk SP, Flanagan CL, et al. 3D-printed bioresorbable scaffold for periodontal repair. J Dent Res. 2015;94(9 Suppl):153S-157S.

278. Rasperini G, Pilipchuk SP, Flanagan CL, Park CH, Pagni G, Hollister SJ, Giannobile WV. 3D-printed bioresorbable scaffold for periodontal repair. J Dent Res. 2015;94:153S-157S.

279. Rehman K, Akbar A, Patel RS. Combination therapy with metronidazole and amoxicillin for the treatment of recurrent periodontitis: a controlled clinical study. J Indian Soc Periodontol. 2013;17(6):763-768.

280. Reinhardt RA, Stoner JA, Golub LM, et al. Efficacy of sub-antimicrobial dose doxycycline in post-menopausal women: clinical outcomes. J Clin Periodontol. 2005;32(9):934-939.

281. Ren C, McGrath C, Jin L, Zhang C, Yang Y. The effectiveness of low-level laser therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a meta-analysis. *J Periodontal Res.* 2017;52:8-20.

282. Ren C, McGrath C, Jin L, Zhang C, Yang Y. The effectiveness of low-level laser therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a meta-analysis. *J Periodontal Res.* 2017;52:8-20.

283. Ren C, McGrath C, Jin L, Zhang C, Yang Y. The effectiveness of low-level laser therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a meta-analysis. *J Periodontal Res.* 2017;52:8-20.

284. Rimachi Hidalgo MA, Cirelli T, da Silva BR, Nicchio IG, Nepomuceno R, Orrico SRP, et al. Polymorphisms and haplotypes in the *IL-17A* gene: potential effect of smoking habits in the association with periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *Mol Biol Rep.* 2021;48(2):1103-1114. doi:10.1007/s11033-021-06172-9

285. Rudick CP, Lang MS, Miyamoto T. Understanding the pathophysiology behind chairside diagnostics and genetic testing for *IL-1* and *IL-6*. *Oral Dis.* 2019;25:1879-1885.

286. Sahingur SE, editor. *Evolving paradigms in the pathogenesis and management of periodontitis*. In: *Emerging Therapies in Periodontics*. 1st ed. Cham: Springer; 2020. p. 3-12.

287. Salvi GE, Beck JD, Offenbacher S. PGE₂, IL-1 β and TNF- α responses in diabetics as modifiers of periodontal disease expression. *Ann Periodontol.* 1998;3:40-50.

288. Salvi GE, Collins JG, Yalda B, et al. Monocyte-macrophage differentiation markers in gingival crevicular fluid. *J Periodontal Res.* 1999;34(5):237-243.

289. *Same as 51 (duplicate entry provided by source; citation not repeated).*

290. Sanchez N, Fierravanti L, Nunez J, Vignoletti F, Gonzalez-Zamora M, Santamaria S, et al. Periodontal regeneration using a xenogeneic bone substitute seeded with autologous periodontal ligament-derived mesenchymal stem cells: a 12-

month quasi-randomized controlled pilot clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2020;47:1391-1402.

291. Sanz M, Herrera D, Kebschull M, et al. Treatment of stage I-III periodontitis: the EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol.* 2020;47(Suppl 22):4-60.

292. Sanz M, Herrera D, Kebschull M, et al. Treatment of stage I-III periodontitis: the EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol.* 2020;47(Suppl 22):4-60.

293. Sanz M, Herrera D, Kebschull M, et al. Treatment of stage I-III periodontitis: the EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol.* 2020;47(Suppl 22):4-60.

294. Saraiva AM, Alves e Silva MR, Correia Silva JF, da Costa JE, Gollob KJ, Dutra WO, et al. Evaluation of *IL-17A* expression and of *IL-17A*, *IL-17F* and *IL-23R* gene polymorphisms in Brazilian individuals with periodontitis. *Hum Immunol.* 2013;74(2):207-214. doi:10.1016/j.humimm.2012.10.026

295. Schaefer AS, Richter GM, Nothnagel M, Manke T, Dommisch H, Jacobs G, et al. A genome-wide association study identifies *GLT6D1* as a susceptibility locus for periodontitis. *Hum Mol Genet.* 2010;19:553-562.

296. Schätzle M, Faddy MJ, Cullinan MP, Seymour GJ, Lang NP, Bürgin W, et al. The clinical course of chronic periodontitis: V. Predictive factors. *J Clin Periodontol.* 2009;36:365-371.

297. Schätzle M, Løe H, Lang NP, Bürgin W, Ånerud Å, Boysen H. The clinical course of chronic periodontitis. IV. Gingival inflammation as a risk factor in tooth mortality. *J Clin Periodontol.* 2004;31:1122-1127.

298. Segal AW. How neutrophils kill microbes. *Annu Rev Immunol.* 2005;23:197-223.

299. Seinost G, Wimmer G, Skerget M, et al. Periodontal treatment improves endothelial dysfunction in patients with severe periodontitis. *Am Heart J.* 2005;149:1050-1054.

300. Selvaratnam G, Kirkwood KL, Dorey CW. The origins of neutrophil research. *J Leukoc Biol.* 2018;104:431-440.

301. Sen S, Giamberardino LD, Moss K, et al. Periodontal disease, regular dental care use, and incident ischemic stroke. *Stroke.* 2018;49:355-362.

302. Serhan CN. Discovery of specialized pro-resolving mediators marks the dawn of resolution physiology and pharmacology. *Mol Aspects Med.* 2017;58:1-11.

303. Serhan CN. Discovery of specialized pro-resolving mediators marks the dawn of resolution physiology and pharmacology. *Mol Aspects Med.* 2017;58:1-11.

304. Serhan CN. Discovery of specialized pro-resolving mediators marks the dawn of resolution physiology and pharmacology. *Mol Aspects Med.* 2017;58:1-11.

305. Shan C, Aisaiti A, Wu ZP, Wang TT, Zhao J. Association of *TLR-2* gene polymorphisms with the risk of periodontitis: a meta-analysis. *Dis Markers.* 2020;2020:9353958. doi:10.1155/2020/9353958

306. Shapira L, Wilensky A, Kinane DF. Effect of genetic variability on the inflammatory response to periodontal infection. *J Clin Periodontol.* 2005;32(Suppl 6):72-86.

307. Shiba T, Komatsu K, Sudo T, Sawafuji R, Saso A, Ueda S, et al. Comparison of periodontal bacteria of Edo and modern periods using novel diagnostic approach for periodontitis with micro-CT. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:723821.

308. Shimizu S, Momozawa Y, Takahashi A, Nagasawa T, Ashikawa K, Terada Y, et al. A genome-wide association study of periodontitis in a Japanese population. *J Dent Res.* 2015;94:555-561.

309. Silva N, Dutzan N, Hernandez M, Abusleme L, Dezerega A, Rivera O, et al. Characterization of progressive periodontal lesions in chronic periodontitis

patients: levels of chemokines, cytokines, matrix metalloproteinase-13, periodontal pathogens and inflammatory cells. *J Clin Periodontol.* 2008;35(3):206-214.

310. Silvestre ALP, Di Filippo LD, Besegato JF, de Annunzio SR, Almeida Furquim de Camargo B, de Melo PBG, et al. Current applications of drug-delivery nanosystems associated with antimicrobial photodynamic therapy for oral infections. *Int J Pharm.* 2021;592:120078.

311. Silvestre ALP, Di Filippo LD, Besegato JF, et al. Current applications of drug-delivery nanosystems associated with antimicrobial photodynamic therapy for oral infections. *Int J Pharm.* 2021;592:120078.

312. Slots J, Ting M. Periodontal therapy with local and systemic tetracycline. *J Clin Periodontol.* 1994;21(4):218-226.

313. Slots J. Periodontitis: facts, fallacies and the future. *Periodontol 2000.* 2017;75(1):7-23. doi:10.1111/prd.12187

314. Smiley CJ, Tracy SL, Abt E, Michalowicz BS, John MT, Gunsolley J, et al. Systematic review and meta-analysis on the nonsurgical treatment of chronic periodontitis by means of scaling and root planing with or without adjuncts. *J Am Dent Assoc.* 2015;146:508-524.e5.

315. Sochalska M, Potempa J, Mikolajczyk-Pawlinska J, Kantyka T, Waligorska A, Dubin A, et al. Proteolytic inactivation of α 1-antitrypsin by *Porphyromonas gingivalis* as a potential mechanism for periodontal tissue damage. *Biol Chem.* 2017;398:1397-1408.

316. Socransky SS, Haffajee AD. The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. *J Periodontol.* 1992;63(4 Suppl):322-331.

317. Socransky SS. Microbiology of periodontal disease – present status and future considerations. *J Periodontol.* 1977;48:497-504.

318. Song B, Zhang YL, Chen LJ, Zhou T, Huang WK, Zhou X, et al. The role of Toll-like receptors in periodontitis. *Oral Dis.* 2017;23(2):168-180. doi:10.1111/odi.12468

319. Souza EQM, da Rocha TE, Toro LF, Guiati IZ, Ervolino E, Garcia VG, et al. Antimicrobial photodynamic therapy compared to systemic antibiotic therapy

in non-surgical treatment of periodontitis: systematic review and meta-analysis. *Photodiagn Photodyn Ther.* 2020;31:101808.

320. Souza EQM, da Rocha TE, Toro LF, Guiati IZ, Ervolino E, Garcia VG, et al. Antimicrobial photodynamic therapy compared to systemic antibiotic therapy in non-surgical treatment of periodontitis: systematic review and meta-analysis. *Photodiagn Photodyn Ther.* 2020;31:101808.

321. Stadler AF, Angst PD, Arce RM, Gomes SC, Oppermann RV, Susin C. Gingival crevicular fluid levels of cytokines/chemokines in chronic periodontitis: a meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2016;43:727-745.

322. Stefani FA, Viana MB, Dupim AC, Brito JAR, Gomez RS, da Costa JE, et al. Expression, polymorphism and methylation pattern of interleukin-6 in periodontal tissues. *Immunobiology.* 2013;218:1012-1017.

323. Stein SH, Karydis A. Maturation of the host response and its impact upon periodontal disease. *SOJ Immunol.* 2015;3:1-4.

324. Strumentazione Mediceale. *Sonost 2000 user's manual* [Internet]. Florence: Strumentazione Mediceale; 2017 [cited 2017 Feb 10]. Available from: http://www.strumedical.com/admin/allegati/126-Sonost_2000%20manuale%20pdf.pdf

325. Suda T, Takahashi N, Udagawa N, Jimi E, Gillespie MT, Martin TJ. Modulation of osteoclast differentiation and function by new members of the TNF receptor and ligand families. *Endocr Rev.* 1999;20:345-357. doi:10.1210/edrv.20.3.0367

326. Sulijaya B, Masulili SLC, Lessang R, Soeroso Y, Auerkari EI. Human beta-defensin-1 level from smokers with chronic periodontitis. *Asian J Pharm Clin Res.* 2016;9:174-176.

327. Sun J, Wang X, Zhang P, Li J, Zhang Q, Zhao Y, et al. Detection of matrix metalloproteinases and myeloperoxidase in the saliva of patients with chronic periodontitis. *Med Sci Monit.* 2018;24:5896-5903.

328. Sun WL, Chen LL, Zhang SZ, Liu B, Wu YM, Ren YZ, et al. Inflammatory cytokines, adiponectin, insulin resistance and metabolic control after

periodontal intervention in patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis. Intern Med. 2011;50:1569-1574.

329. Sun Y, Shu R, Li CL, Zhang MZ, Xu HZ, Liu QH, et al. Effect of local use of chlorhexidine on the expression of NF- κ B, RANK and RANKL in periodontal tissues of rats with experimental periodontitis. J Periodontol. 2011;82(10):1479-1484. doi:10.1902/jop.2011.100711

330. Sundaram K, Rao DS, Ries WL, Reddy SV. CXCL5 stimulation of RANK ligand expression in Paget's disease of bone. Lab Invest. 2013;93:472-479. doi:10.1038/labinvest.2013.5

331. Sydor OM, Bobryk LB, Kovalenko TM, Kryuchko TO. [Effect of local erythromycin on neutrophil functional activity in rats with experimental periodontitis]. Likars'ka Sprava. 2015;(6):52-56. Ukrainian.

332. Szafranski SP, Deng ZL, Tomasch J, Jarek M, Bhujra S, Meisinger C, et al. Functional biomarkers for chronic periodontitis and roles of *Prevotella nigrescens* and *Fusobacterium nucleatum*: a metatranscriptome analysis. NPJ Biofilms Microbiomes. 2015;1:15017.

333. Taba M Jr, Kinney J, Kim AS, Giannobile WV, Tu Y-K, Sorsa T, et al. Diagnostic biomarkers for oral and periodontal diseases. Dent Clin North Am. 2005;49(3):551-571.

334. Tam V, Patel N, Turcotte M, Bossé Y, Paré G, Meyre D. Benefits and limitations of genome-wide association studies. Nat Rev Genet. 2019;20:467-484.

335. Tassi SA, Sergio NZ, Misawa MYO, Villar CC. Efficacy of stem cells on periodontal regeneration: systematic review of pre-clinical studies. J Periodontal Res. 2017;52:793-812.

336. Taylor JJ, Preshaw PM, Donaldson PT. Cytokine gene polymorphism and immunoregulation in periodontal disease. Periodontol 2000. 2004;35:158-182.

337. Tegelberg P, Leppilahti JM, Ylöstalo A, Tervonen T, Kettunen J, Suominen AL, et al. Genome-wide association study of periodontal pocketing in Finnish adults. BMC Oral Health. 2021;21:611.

338. Teumer A, Holtfreter B, Völker U, Petersmann A, Nauck M, Biffar R, et al. Genome-wide association study of chronic periodontitis in a general German population. *J Clin Periodontol.* 2013;40:977-985.
339. Tew JG, Dasari R, Naftel JP, Bhupathy P. Neutrophil function in chronic periodontitis. *J Periodontal Res.* 1988;23:358-363.
340. Theodoro LH, Marcantonio RAC, Wainwright M, Garcia VG. LASER in periodontal treatment: is it an effective treatment or science fiction? *Braz Oral Res.* 2021;35:e099.
341. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol.* 2018;89(Suppl 1):S159-S172. doi:10.1002/JPER.18-0006
342. Tonetti MS, Van Dyke TE. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol.* 2013;84(Suppl 4):S24-S29.
343. Tong H, Wei Z, Yin J, Zhang B, Zhang T, Deng C, et al. Genetic susceptibility of common polymorphisms in *NIN* and *SIGLEC5* to chronic periodontitis. *Sci Rep.* 2019;9:2088.
344. Toy VE, Uslu MO. Do genetic polymorphisms affect susceptibility to periodontal disease? A literature review. *Niger J Clin Pract.* 2019;22:445-453.
345. Trombelli L, Farina R, Silva CO, Tatakis DN. Plaque-induced gingivitis: case definition and diagnostic considerations. *J Clin Periodontol.* 2018;45(Suppl 20):S44-S67. doi:10.1111/jcpe.12939
346. Van Dyke TE, Bartold PM, Reynolds EC. The nexus between periodontal inflammation and dysbiosis. *Front Immunol.* 2020;11:511.
347. Van Dyke TE, Serhan CN. Resolution of inflammation: a new paradigm for the pathogenesis of periodontal diseases. *J Dent Res.* 2003;82(2):82-90. doi:10.1177/154405910308200202
348. Van Dyke TE. Role of the neutrophil in oral disease: receptor deficiency in leukocytes from patients with juvenile periodontitis. *Rev Infect Dis.* 1985;7:419-425.

349. Van Dyke TE. The role of neutrophils in the pathogenesis of periodontal diseases: is there a neutrophil defect? *Periodontol 2000*. 1997;14:45-69.
350. Vaquette C, Fan W, Xiao Y, Hamlet S, Hutmacher DW, Ivanovski S. A biphasic scaffold design combined with cell sheet technology for simultaneous regeneration of alveolar bone/periodontal ligament complex. *Biomaterials*. 2012;33:5560-5573.
351. Vaquette C, Fan W, Xiao Y, Hamlet S, Hutmacher DW, Ivanovski S. A biphasic scaffold design combined with cell sheet technology for simultaneous regeneration of alveolar bone/periodontal ligament complex. *Biomaterials*. 2012;33:5560-73.
352. Viana MB, Cardoso FP, Diniz MG, Costa FO, da Costa JE, Gomez RS, et al. Methylation pattern of IFN- γ and IL-10 genes in periodontal tissues. *Immunobiology*. 2011;216:936-941.
353. Wada N, Maeda H, Tanabe K, Tsuda E, Yano K, Nakamuta H, et al. Periodontal ligament cells secrete osteoprotegerin/osteoclastogenesis inhibitory factor to inhibit osteoclastic differentiation and function. *J Periodontal Res*. 2001;36:56-63.
354. Walsh PS, 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.
355. Wang J, Yang X, Zou X, et al. Relationship between periodontal disease and lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontal Res*. 2020;55:581-593.
356. Wang Z, Liu J, Wang J, Wu Z, Huang X. NADPH oxidase-dependent NLRP3 inflammasome activation plays an important role in monocrotaline-induced acute pulmonary inflammation in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2015;284(3):388-397.
357. Wei BJ, Chen YJ, Yu L, et al. Periodontal disease and risk of preeclampsia: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2013;8:e70901.

358. Weiss SJ. Tissue destruction by neutrophils. *N Engl J Med.* 1989;320:365-376.
359. Wójcik K, Piekoszewski W, Rożkiewicz D, Kwiatkowska A, Garley M, Maśliński S, et al. The role of neutrophils in the pathogenesis of chronic and aggressive periodontitis. *Adv Clin Exp Med.* 2012;21(3):307-316.
360. Xiang X, Sowa MG, Iacopino AM, Maev RG, Hewko MD, Man A, et al. An update on novel non-invasive approaches for periodontal diagnosis. *J Periodontol.* 2010;81:186-198.
361. Xu L, Liu C, Zheng Y, Huang Y, Zhong Y, Zhao Z, et al. Association of TNF- α polymorphisms with periodontitis susceptibility: evidence from a meta-analysis of 52 studies. *Medicine (Baltimore).* 2020;99:e21851.
362. Yang H, Li Z, Zhang Y, et al. A Chelex-100-based rapid DNA extraction method and its application in the detection of shrimp pathogens. *Electron J Biotechnol.* 2024;70:29-37.
363. Yoshida T, Washio K, Iwata T, et al. Periodontal tissue regeneration by transplantation of autologous adipose tissue-derived multi-lineage progenitor cells. *Sci Rep.* 2022;12:8126.
364. Yost S, Duran-Pinedo AE, Teles R, Krishnan K, Frias-Lopez J. Functional signatures of oral dysbiosis during periodontitis progression revealed by microbial metatranscriptome analysis. *Genome Med.* 2015;7:27.
365. Yucel-Lindberg T, Båge T. Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis. *Expert Rev Mol Med.* 2013;15:e7.
366. Zacarias JM, Sippert EA, Tsuneto PY, Visentainer JE, de Oliveira e Silva C, Sell AM. Influence of interleukin-17A and IL-17F polymorphisms on chronic periodontitis in Brazilian patients. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:147056.
367. Zeng XT, Tu ML, Liu DY, et al. Periodontal disease and risk of chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 2012;7:e46508.

368. Zhang L, Li X, Yan H, et al. Salivary matrix metalloproteinase-8 as a biomarker for periodontitis: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e9642.
369. Zhang S, Barros S, Niculescu M, Moretti A, Preisser J, Offenbacher S. Alteration of PTGS2 promoter methylation in chronic periodontitis. *J Dent Res*. 2010;89:133-137.
370. Zhang S, Barros SP, Moretti AJ, Yu N, Zhou J, Preisser JS, et al. Epigenetic regulation of *TNFA* expression in periodontal disease. *J Periodontol*. 2013;84:1606-1616.
371. Zhang S, Crivello A, Offenbacher S, Moretti A, Paquette D, Barros SP. Interferon-gamma promoter hypomethylation and increased expression in chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2010;37:953-961.
372. Zhang Y, Feng W, Li J, et al. Periodontal disease and adverse neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr*. 2022;10:799740.
373. Zhou QB, Xia WH, Ren J, et al. Effect of intensive periodontal therapy on blood pressure and endothelial microparticles in patients with pre-hypertension and periodontitis: a randomized controlled trial. *J Periodontol*. 2017;88:711-722.
374. Zhou X, Zhang W, Yao Q, et al. Differential expression profiling of human neutrophils after infection with periodontal pathogens. *J Periodontal Res*. 2013;48:305-314. doi:10.1111/jre.12015
375. Zhygul'skaya EV, Dolinskaya OA, Naumova OA, Ivanov AV, Apanasenko GL. [Effect of photodynamic therapy on functional activity of neutrophils in rats with experimental periodontitis]. *Ukr Biokhim Zh*. 2014;86(4):76-81. Ukrainian.

ДОДАТОК А
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Pyndus V. B., Dorosh I. V., Dienha O. V., Litovkin K. V., Shnaider S. A., Novikova M. A., Suslova O. V. Analysis of single nucleotide polymorphisms of genes IL17a and TLR2 in patients with periodontitis. World of Medicine and Biology. 2022;4(82):139-142. DOI: <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2022-4-82-139-142>. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

2. Dienha O. V., Pyndus V. B., Litovkin K. V., Shnaider S. A., Džupa P., Pochtar V. M., Suslova O. V. DEFB1, MMP9 and COX2 gene polymorphisms and periodontitis. World of Medicine and Biology. 2023;1(83):053-056. DOI: <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2023-1-83-53-56>. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

3. Деньга О.В., Пиндус В.Б. Вплив вкрай високих частот на пародонтопатогени у хворих на хронічний генералізований пародонтит. Інновації в стоматології. 2023;1;20-24. DOI: <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2023.1.4> *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

4. Пиндус В. Б., Малех Н. В. Оцінка стану твердих тканин зубів у пацієнтів із різним ступенем ураження тканин пародонту. Вісник стоматології. 2023;124(3):49-51. DOI: <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2023-49-3.8> *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

5. Пиндус В. Б., Малех Н. В. Клінічна оцінка стану тканин пародонту у пацієнтів м. Львів із пародонтитом. Інновації в стоматології. 2023;3:73-75. DOI: <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2023.3.10> *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

6. Пиндус В. Б., Деньга О. В., Пиндус Т. О., Щепанський Ф. Й., Шнайдер С. А. Оцінка стану гігієни порожнини рота у пацієнтів із різним ступенем ураження тканин пародонту. Вісник стоматології. 2023;125(4):88-91. DOI: <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2023-50-4.15> *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

7. Пиндус В. Б., Деньга Е. М., Пиндус Т. О., Щепанський Ф. Й., Шнайдер С. А. Відхилення від норми біоімпедансних показників організму у пацієнтів з різним ступенем захворювання пародонту. Інновації в стоматології. 2023;4:22-26. DOI: <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2023.4.4> *Участь здобувача полягає у проведенні біофізичних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

8. Пиндус В. Б., Деньга Е. М., Пиндус Т. О., Шнайдер С. А., Анісімов М. В. Вплив захворювань тканин пародонту на структурно-функціональний стан кісткової тканини. Вісник стоматології. 2024;126(1):54-58. DOI: <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2024-51-1.10> *Участь здобувача полягає у проведенні біофізичних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

9. Пиндус В. Б., Макаренко О. А., Пиндус Т. О., Шнайдер С. А., Анісімов М. В. Експериментальна оцінка біохімічних маркерів кісткової тканини щурів на тлі моделювання перекисного пародонтиту та лікувально-профілактичних заходів. Інновації в стоматології. 2024;1:125-129. DOI: <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2024.1.18> *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

10. Пиндус В. Б., Макаренко О. А., Пиндус Т. О., Анісімов М. В., Тарасенко І. Й. Експериментальна оцінка біохімічних маркерів слизової оболонки порожнини рота щурів на тлі моделювання перекисного пародонтиту та лікувально-профілактичних заходів. Одеський медичний журнал. 2024;1:9-12. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-1-1> *Участь здобувача полягає*

у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.

11. Пиндус В.Б., Макаренко О.А., Пиндус Т.О., Анісімов М.В., Тарасенко І.Й. Ефективність профілактичних заходів при порушеннях печінки щурів, які індуковані споживанням переокисненої олії. Клінічна Стоматологія. 2024;(1):56-62. DOI: <https://doi.org/10.11603/2311-9624.2024.1.14682> *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

12. Пиндус В. Б., Деньга А. Е., Пиндус Т. О., Шнайдер С. А., Рачинський С. В. Спектроколометрична оцінка впливу лікувально-профілактичних заходів на функціональний стан мікрокапілярного русла ясен у пацієнтів із різним ступенем ураження тканин пародонту. Інновації в стоматології. 2024;(2):23-27. <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2024.2.4> *Участь здобувача полягає у проведенні біофізичних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

13. Пиндус В. Б., Деньга О. В., Пиндус Т. О., Почтар В.М., Шнайдер С. А., Рачинський С. В. Спектроколометрична оцінка впливу лікувально-профілактичних заходів на ступінь запалення ясен пацієнтів із різним ступенем ураженням тканин пародонту. Вісник стоматології. 2024;(3):50–55. <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2024-53-3.9> *Участь здобувача полягає у проведенні біофізичних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

14. Пиндус В.Б., Пиндус Т.О., Деньга О. В. Клінічна оцінка динаміки змін стану пародонту та гігієни порожнини рота у пацієнтів із хронічним катаральним гінгівітом під час застосування лікувально-профілактичного комплексу. Colloquium-journal. 2025;41(234):61-66. <https://doi.org/10.5281/zenodo.16933283> *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

15. Пиндус В.Б., Пиндус Т.О., Деньга О. В. Клінічна оцінка стану пародонту та гігієни порожнини рота у пацієнтів з пародонтитом II-III ступеню

тяжкості в процесі застосування лікувально-профілактичного комплексу. Colloquium-journal. 2025;45(238):94-98. <https://zenodo.org/records/16933304>
Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.

16. Пиндус В.Б., Пиндус Т.О., Деньга О. В. Аналіз змін інтенсивності каріозного процесу твердих тканин зубів пацієнтів з пародонтитом II-III ступеню тяжкості в процесі застосування лікувально-профілактичного комплексу. Colloquium-journal. 2025;47(240):52-56. <https://doi.org/10.5281/zenodo.1693331>
Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.

17. Пиндус В.Б., Пиндус Т.О., Деньга О. В. Біохімічна оцінка зміни маркера запальних процесів ясен у ротовій рідині пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом на тлі лікувально-профілактичного комплексу. Colloquium-journal. 2025;48(241):89-93. <https://doi.org/10.5281/zenodo.16933327>
Участь здобувача полягає у проведенні біохімічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.

18. Пиндус В.Б., Пиндус Т.О., Деньга О. В. Аналіз компонента антиоксидантного захисту – каталази у ротовій рідині пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом початкового ступеня та I ступеня тяжкості на різних етапах застосування лікувально-профілактичного комплексу. Colloquium-journal. 2025;50(243):119-123. <https://doi.org/10.5281/zenodo.16933335>
Участь здобувача полягає у проведенні біохімічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.

19. Пиндус В.Б., Пиндус Т.О., Деньга О. В. Оцінка змін показника оксидативного стресу у ротовій рідині пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом II-III ступеня тяжкості у динаміці лікування. Colloquium-journal. 2025;51(244):114-118. <https://doi.org/10.5281/zenodo.16933343>
Участь здобувача полягає у проведенні біохімічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.

20. Пиндус В.Б., Пиндус Т.О., Деньга О. В. Динаміка зміни маркеру імунного захисту ротової порожнини у ротовій рідині пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом II-III ступеня тяжкості на тлі лікувально-профілактичного комплексу. *Colloquium-journal*. 2025;52(245):109-113. <https://doi.org/10.5281/zenodo.16933351> *Участь здобувача полягає у проведенні біохімічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

21. Пиндус В.Б., Пиндус Т.О., Деньга О.В. Аналіз розподілу генотипів та алелей поліморфізму гена DEFB1 у пацієнтів із пародонтитом та у контрольній групі. XXII-і читання В.В. Підвисоцького: Бюлетень матеріалів наукової конференції, Одеса, Україна, 18-19 травня 2023: тези допов. Одеса, Україна, 2023; 177-178. URL: <https://drive.google.com/file/d/1K4fgcn41e-vHj49WqTi6de0sjCmptEEj> *Участь здобувача полягає у проведенні молекулярно-генетичних досліджень, аналізі отриманих даних.*

22. Пиндус В.Б., Пиндус Т.О., Деньга О.В. Біохімічні маркери резорбції та кісткоутворення у кістковій тканині щелеп щурів при експериментальному пародонтиті та під впливом лікувально-профілактичних заходів. XXIII-і читання В.В. Підвисоцького: Бюлетень матеріалів наукової конференції, Одеса, Україна, 16-17 травня 2024: тези допов. Одеса, Україна, 2024; 188-189. URL: <https://drive.google.com/file/d/1IYnjxETfaS7iPAJBvsSJPnhH0Saetggr> *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних.*

23. Пиндус В.Б., Деньга О.В., Пиндус Т.О. Оцінка стану антиоксидантно-прооксидантної системи слизової рота при експериментальному пародонтиті та корекції лікувальнопрофілактичними засобами. *Innovative Approaches in Modern Science and Technology: Матеріали 1 Міжнародної науково-практичної конференції, Lisbon, Portugal, March 26-28 2025: тези допов. Lisbon, Portugal, 2025; 170-172. DOI: <https://doi.org/10.70286/isu-26.03.2025>* *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних.*

24. Пиндус В.Б., Пиндус Т.О., Дєньга О.В. Порухення біоімпедансних характеристик обмінних процесів в організмі у пацієнтів із різними формами та ступенями пародонтальної патології. Science and new technologies: problems and ways to solve them: XIII International Scientific and Practical Conference, Rotterdam, Netherlands, March 31-April 02 2025: тези допов. Rotterdam, Netherlands, 2025; 106-107. URL: <https://eu-conf.com/wp-content/uploads/2025/03/Science-and-new-technologies-problems-and-ways-to-solve-them.pdf> *Участь здобувача полягає у проведенні біофізичних досліджень, аналізі отриманих даних.*

25. Пиндус В.Б., Дєньга О.В., Пиндус Т.О. Спектроколориметрична характеристика змін кольорових координат ясен під впливом лікувально-профілактичних заходів у пацієнтів із різним ступенем ураження пародонту. Global Trends in the Development of Information Technology and Science: 3 Міжнародна науково-практична конференція, Стокгольм, Швеція, 2-4 квітня 2025: тези допов. Стокгольм, Швеція, 2025; 229-231. DOI: <https://doi.org/10.70286/isu-02.04.2025> *Участь здобувача полягає у проведенні біофізичних досліджень, аналізі отриманих даних.*

26. Пиндус В.Б., Дєньга О.В., Пиндус Т.О. Динаміка спектроколориметричних показників слизової ясен після застосування розчину Шиллера-Писарева у пацієнтів із пародонтитом на тлі профілактичних заходів. Current topics of science development and their implementation: XIV International Scientific and Practical Conference, Sofia, Bulgaria, April 07-09 2025: тези допов. Sofia, Bulgaria, 2025; 68-70. URL: <https://eu-conf.com/wp-content/uploads/2025/03/CURRENT-TOPICS-OF-SCIENCE-DEVELOPMENT-AND-THEIR-IMPLEMENTATION.pdf> *Участь здобувача полягає у проведенні біофізичних досліджень, аналізі отриманих даних.*

Апробація матеріалів дисертації:

1. XXII-і читання В.В. Підвисоцького : наукова конференція, м. Одеса, Україна, 18–19 травня 2023 р. – тези.
2. XXIII-і читання В.В. Підвисоцького : наукова конференція, м. Одеса, Україна, 16–17 травня 2024 р. – тези.
3. Innovative Approaches in Modern Science and Technology : I International Scientific and Practical Conference, Lisbon, Portugal, March 26–28 2025 – тези.
4. Science and New Technologies: Problems and Ways to Solve Them : XIII International Scientific and Practical Conference, Rotterdam, Netherlands, March 31 – April 2 2025 – тези.
5. Global Trends in the Development of Information Technology and Science : III International Scientific and Practical Conference, Stockholm, Sweden, April 2–4 2025 – тези.
6. Current Topics of Science Development and Their Implementation : XIV International Scientific and Practical Conference, Sofia, Bulgaria, April 7–9 2025 – тези.