

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

**РОЖКО Павло Дмитрович**

УДК 616.314-089.23+616.379-008.64

**ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ПРОФІЛАКТИКИ  
УСКЛАДНЕНЬ В ОСІБ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ПРИ  
ОРТОПЕДИЧНОМУ ЛІКУВАННІ НА ДЕНТАЛЬНИХ ІМПЛАНТАТАХ  
(клініко-експериментальне дослідження)**

14.01.22 – стоматологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня  
доктора медичних наук

Одеса – 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Державній установі «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», м. Одеса.

**Науковий консультант:**

доктор медичних наук, професор **Шнайдер Станіслав Аркадійович**,  
Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії  
НАМН України», м. Одеса, директор

**Офіційні опоненти:**

– доктор медичних наук, професор **Борисенко Анатолій Васильович**,  
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України, м. Київ,  
кафедра терапевтичної стоматології, завідувач

– доктор медичних наук, доцент **Пиндус Тетяна Олексіївна**, ТЗОВ  
«Львівський медичний інститут», кафедра дитячої стоматології, завідувач

– доктор медичних наук, професор **Глазунов Олег Анатолійович**,  
Державний заклад «Дніпровська медична академія МОЗ України», кафедра  
стоматології ФПО, завідувач

Захист відбудеться 22 березня 2021 р. об 11.00 годині на засіданні спеціалізованої  
вченої ради Д 41.563.01 в Державній установі «Інститут стоматології та щелепно-  
лицевої хірургії НАМН України» за адресою: 65026, м. Одеса, вул.  
Рішельєвська, 11.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Інститут  
стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» (65026, м. Одеса, вул.  
Рішельєвська, 11).

Автореферат розісланий 19 лютого 2021 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради

Г.О. Бабеня

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність роботи.** Цукровий діабет (ЦД) негативно впливає на більшість процесів в організмі людини, в тому числі, і в порожнині рота. При ЦД в організмі мають місце порушення жирового і вуглеводного обміну, кісткового метаболізму, судинні порушення, що призводять до запально-дистрофічних процесів, в тому числі і в порожнині рота, та істотно можуть впливати на процес ортопедичного лікування пацієнтів з використанням імплантатів (Белиевская Р.Р. с соавт., 2009; Зуабі О. з співавт., 2010; Куц П.В. з співавт., 2011; Макєєв В.Ф., Заблоцька О.Я., 2012; Белякова А.С., Хесин Р.А., 2015, Глазунов О.А. з співавт., 2016; Борисенко А.В., 2019; Turkyilmaz I., 2010). Цукровий діабет знаходиться у перших рядах серед факторів ризику і відносних протипоказань до оперативних втручань, в тому числі до дентальної імплантації (Никитин В.С. с соавт., 2015). В цьому і в інших складних випадках при наявності метаболічних порушень для запобігання ускладнень стоматологічних захворювань лікування необхідно проводити в супроводі спеціальних лікувально-профілактичних заходів (Обуховський В.А., 2008; Матрос-Таранец І.Н. с соавт., 2011; Леус П.А., 2011; Васильєв А.В., Соловьева А.М., 2011; Мудра В.М., 2012; Кравченко Л.С. з співавт., 2012; Сидельников П.В., Скибицкий В.С., 2015; Пиндус Т.О., 2018).

Для патогенетичного обґрунтування вмісту таких лікувально-профілактичних заходів необхідно було попереднє проведення експериментальних досліджень на тваринах при моделюванні ЦД і встановленні імплантатів, проведення генетичних і епігенетичних досліджень за участю пацієнтів з ЦД, біохімічних і біофізичних досліджень у них стану тканин пародонта, ротової рідини і оцінки клінічних результатів.

«Вживання» дентального імплантату в першу чергу залежить від його успішної остеointegraції. Потім першорядного значення набуває процес адекватного ремоделювання кістки. Саме ці процеси забезпечують довготривалу стабільність імплантату. Ремоделювання являє собою тонку рівновагу між формуванням і деградацією тканин, що контролюється активністю протеолітичних ферментів. Аналіз впливу цукрового діабету на остеointegraцію імплантату виявив при цьому зміну процесів ремоделювання кістки і недостатню її мінералізацію, що призводить до уповільнення процесу остеointegraції (Кузнецов С.В., 2009).

Крім того, для досягнення позитивного клінічного результату і розробки цільової терапії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу важливо розуміти молекулярні механізми, які призводять до відторгнення зубного імплантату. Генетичну основу схильності до довговічності зубних імплантатів складають складні взаємодії між генами колагену, ферментами металопротеїназ і тканинними інгібіторами, фенотипічні ефекти яких в процесі остеointegraції можуть реалізуватися у пацієнтів по-різному. Метаболічні порушення при ЦД, які спостерігаються в організмі, перешкоджають нормальному ремоделюванню кісткової тканини, довготривалій остеointegraції і стабільності імплантату при ортопедичному лікуванні (Райан М.А. с соавт.,

2006; Бурова С.А., 2007; Pavya G, Babu N.A., 2015).

Враховуючи вищенаведене, для досягнення позитивного результату необхідно було провести експериментальні, генетичні, епігенетичні, клінічні та клініко-лабораторні дослідження з метою розробки патогенетично обґрунтованої лікувально-профілактичної терапії супроводу ортопедичного лікування з використанням імплантатів на фоні ЦД 2 типу та оцінки її ефективності.

**Зв'язок з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана відповідно до плану НДР ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» «Корекція патогенетичних механізмів порушень метаболізму в організмі та тканинах ротової порожнини у пацієнтів в залежності від екологічних та аліментарних факторів, що впливають на вуглеводний та ліпідний обмін» (Шифр НАМН 104.19, ДР № 0118U006965). Здобувач є співвиконавцем окремих фрагментів зазначеної теми.

**Мета та завдання дослідження.** Метою роботи було патогенетичне обґрунтування концепція супроводу дентальної імплантації та подальшого ортопедичного лікування пацієнтів з цукровим діабетом за рахунок оптимізації діагностики, експериментального, молекулярно-генетичного та епігенетичного уточнення пускового механізму каскаду порушень та розробки обґрунтованого комплексу лікувально-профілактичних заходів.

Для досягнення поставленої мети були сформульовані наступні завдання:

1. Розробити схему профілактики ускладнень дентальної імплантації на тлі цукрового діабету та оцінити її ефективність в експерименті на щурах.
2. Провести оцінку біохімічних показників крові, тканин пародонта і кісткових тканин щурів при дентальній імплантації на тлі цукрового діабету та проведення лікувально-профілактичних заходів.
3. Провести на щурах оцінку пародонтопротекторної дії комплексу антидисбіотичних засобів при експериментальній імплантології на фоні цукрового діабету.
4. Провести оцінку стану кісткового метаболізму при моделюванні у щурів метаболічних порушень при дентальній імплантації на фоні лікувально-профілактичних заходів.
5. Провести на щурах морфологічні дослідження порушень кісткового метаболізму і впливу на них лікувально-профілактичного комплексу при моделюванні цукрового діабету та дентальної імплантації.
6. Оцінити порушення в генетичних маркерах, пов'язаних з кістковим метаболізмом, у пацієнтів з метаболічними порушеннями, направлених на ортопедичне лікування.
7. Провести аберантне метилювання ДНК генів у пацієнтів, направлених на ортопедичне лікування із використанням імплантатів, для оцінки прогресії метаболічних порушень.
8. Оцінити стоматологічний статус пацієнтів з цукровим діабетом в процесі комплексного ортопедичного лікування на дентальних імплантатах.
9. Вивчити біохімічні показники ротової рідини пацієнтів з цукровим

діабетом на різних етапах комплексного ортопедичного лікування.

10. Провести оцінку біофізичних показників стану тканин пародонта, його мікрокапілярного русла, жирової маси тіла та кісткового метаболізму пацієнтів з цукровим діабетом в процесі комплексного ортопедичного лікування.

*Об'єкт дослідження* – ускладнення дентальної імплантації у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом.

*Предмет дослідження* – патогенетичне обґрунтування та оцінка ефективності супроводу дентальної імплантації та подальшого ортопедичного лікування у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом.

*Методи дослідження:* експериментальні на тваринах (біохімічні, морфологічні) – для вивчення механізмів дії розробленого лікувально-профілактичного комплексу супроводу ортопедичного лікування на моделі цукрового діабету; генетичні та епігенетичні – для вивчення механізмів порушень кісткового метаболізму при цукровому діабеті; клінічні та клініко-лабораторні – для кількісної оцінки безпосередніх та віддалених результатів дії запропонованих лікувально-профілактичних заходів супроводу ортопедичного лікування пацієнтів з ЦД 2 типу; статистичні – для обробки отриманих результатів.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше на основі багатопланових експериментальних та клініко-лабораторних досліджень обґрунтована концепція супроводу ортопедичного лікування на дентальних імплантатах у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом.

В експерименті на щурах вперше показано вплив дентальної імплантації на тлі цукрового діабету на показники крові (вміст глюкози –  $7,70 \pm 0,51$  ммоль/л, активність каталази –  $0,28 \pm 0,01$  мкат/л, активність уреаз –  $4,8 \pm 0,3$  нкат/л, лізоциму –  $42,8 \pm 4,1$  од/л, ступінь дисбіозу (СД) –  $4,47 \pm 0,27$ , вміст МДА –  $1,21 \pm 0,05$  ммоль/л, активність еластази –  $129,1 \pm 7,9$  мк-кат/л) та позитивна дія розроблених лікувально-профілактичних заходів.

Вперше показано в експерименті на щурах вплив на показники тканин пародонту дентальної імплантації при цукровому діабеті (активність еластази –  $40,9 \pm 0,5$  мк-кат/л, вміст гіалуринової кислоти –  $526 \pm 38$  мг/кг, активність уреаз –  $1,17 \pm 0,14$  мк-кат/кг, лізоциму –  $83 \pm 5$  од/кг, ступінь дисбіозу –  $3,79 \pm 0,27$ , активність каталази –  $7,2 \pm 0,4$  мкат/кг, рівень МДА –  $16,0 \pm 0,8$  ммоль/кг, індекс АПІ –  $4,5 \pm 0,6$ ) та позитивна дія розроблених лікувально-профілактичних заходів.

Проведена морфофункціональна оцінка патологічних змін в слизовій оболонці і судинах мікроциркуляторного русла порожнини рота щурів при моделюванні цукрового діабету та установки імплантатів вперше показала, що моделювання ЦД 2 типу веде до розвитку у тварин деструктивно-запальних процесів, активації апоптозу, компенсаторної активації антиогенезу (зростання експресії VAX в 1,81 рази, VEGF – в 2,89 рази).

Показано, що фіксація імплантатів у щурів при цукровому діабеті 2 типу погіршує морфологічну картину деструктивно-запальних процесів в ротовій

порожнині тварин. Вперше запропонована схема лікувально-профілактичних заходів при моделюванні цукрового діабету 2 типу призводила до зниження активності апоптотичних процесів, зменшення запальних процесів м'яких і твердих тканин ротової порожнини і до зниження активності резорбційних процесів твердих тканин.

Вперше проведена оцінка порушень генетичних маркерів, пов'язаних з кістковим метаболізмом, у пацієнтів з цукровим діабетом, направлених на дентальну імплантацію, показала необхідність оцінки маркерів остеогенезу Col1A1 и VDR, ендотеліального фактору VEGF, фактору антиоксидантного захисту PON, маркерів метаболізму ліпопротеїнів APOE, проліферації остеобластів TGF і маркеру реакції кісткових тканин на навантаження NOS при розробці лікувально-профілактичних заходів супроводу ортопедичного лікування.

Молекулярно-генетичне тестування поліморфізму генів трансформуючого фактора росту TGF T869C і інсулінових факторів зростання IGF1 2716G / A, IGF2 3323 G / A у пацієнтів з ЦД 2 типу, які потребують ортопедичного лікування з використанням дентальних імплантатів, вперше виявило, що у 31,8% пацієнтів можливе зниження мінеральної щільності кістки і діабетичних мікросудинних ускладнень, що потребує проведення лікувально-профілактичних заходів, які впливають на їх остеоінтеграцію.

Розроблені лікувально-профілактичні заходи супроводу ортопедичного лікування з використанням дентальних імплантатів у пацієнтів з цукровим діабетом дозволили знизити щодо групи порівняння більш ніж в 3 рази відсоток ускладнень легкої і середньої тяжкості і збільшити більш ніж в 2 рази відсоток пацієнтів без ускладнень.

Лікувально-профілактичний комплекс дозволив в основній групі пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу при ортопедичному лікуванні нормалізувати мікробіоценоз в порожнині рота, знизити в ротовій рідині активність еластази в 3,5 рази, вміст МДА в 1,5 рази, тригліцеридів в 2,3 рази, холестерину в 1,4 рази та глюкози в 2,4 рази, і підвищити індекс АПІ в 4,7 рази, активність каталази – в 3 рази та лізоциму – в 2 рази.

Розроблений лікувально-профілактичний комплекс дозволив у пацієнтів основної групи з цукровим діабетом 2 типу при ортопедичному лікуванні нормалізувати функціональний стан мікрокапілярного русла ясен і знизити запальні процеси в них, знизити показники жирової маси, помітно поліпшити структуру кістки (BUA – 47,8дБ/МГц) і, отже, її якість (BQI – 83,6 ум.од.), що корелювало і з поліпшенням їх стоматологічного статусу.

**Практичне значення отриманих результатів.** Запропонована патогенетично обґрунтована схема супроводження ортопедичного лікування з використанням дентальних імплантатів у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом дозволяє істотно підвищити ефективність лікування та знизити рівень ускладнень в порожнині рота при цьому.

Результати проведених експериментальних, морфофункціональних досліджень на тваринах, генетичних, біохімічних, біофізичних та клінічних

досліджень в клініці у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу показали, що вони можуть бути використані в якості інформативних біомаркерів для покращення діагностики та підвищення ефективності ортопедичного лікування за допомогою дентальних імплантатів, а також для прогнозу ускладнень на період після лікування.

Результати дослідження впроваджені в клінічну практику стоматологічного відділення №2 багатопрофільного медичного центру ОНМедУ, стоматологічного факультету ТзОВ «Львівський медичний інститут», відділу ортопедії ДУ «ІСЦЛХ НАМН», (Одеса), КНП «Одеська обласна клінічна стоматологічна поліклініка» ООР, приватної клініки «Овасак» (Одеса).

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

Експериментальні, молекулярно-генетичні та епігенетичні, морфологічні, біохімічні та біофізичні дослідження виконані автором спільно зі співробітниками лабораторії біохімії, сектору експериментальної патології, сектору біофізики та функціональної діагностики ДУ «ІСЦЛХ НАМН України» (м. Одеса), лабораторії морфології Харківського національного медичного університету, лабораторії «Гермедтех» (м. Одеса), лабораторії молекулярної патології університету Erlangen-Nuremberg, (Німеччина).

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення і результати дисертаційної роботи представлені на міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні досягнення медичних наукових досліджень в Україні та країнах ближнього зарубіжжя» (Київ, 2020), міжнародній науково-практичній конференції «Вітчизняна та світова медицина: вимоги сьогодення» (Дніпро, 2020), міжнародній науково-практичній конференції «Медичні та фармацевтичні науки: історія, сучасний стан та перспективи досліджень» (Одеса, 2020), міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасної медицини: наукові дискусії» (Львів, 2020).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 24 наукових роботи, з них 20 статей (10 статей – у наукових фахових виданнях України, 10 статей – у наукових виданнях інших країн), 4 тези в матеріалах конференцій.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація викладена на 343 сторінках друкованого тексту, містить 49 таблиць, 31 рисунок і складається із анотацій, списку публікацій здобувача, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури (380 джерел, із них 208 – латиницею) та додатку.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Обґрунтуванням мети роботи була наявність високої поширеності дефектів зубних рядів у дорослих пацієнтів і необхідність їх ортопедичного лікування на фоні такої досить поширеної соматичної патології як ЦД 2 типу. Метаболічні порушення, які спостерігаються в організмі при ЦД, перешкоджають нормальному ремоделюванню кісткової тканини, довготривалій остеоінтеграції і стабільності імплантату при ортопедичному лікуванні. В цьому випадку для запобігання ускладнень таке лікування необхідно проводити в супроводі спеціальної лікувально-профілактичної терапії.

Для патогенетичного обґрунтування вмісту таких лікувально-профілактичних заходів необхідно було попереднє проведення експериментальних досліджень на тваринах при моделюванні ЦД і встановлення імплантатів, проведення генетичних і епігенетичних досліджень за участю пацієнтів з ЦД, біохімічних і біофізичних досліджень у них стану тканин пародонта, ротової рідини і оцінки клінічних результатів лікування.

**Матеріали та методи дослідження.** У поглиблених дослідженнях брали участь пацієнти віком 30-55 років з ЦД 2 типу, спрямовані на дентальну імплантацію за їх наполяганням (основна група – 29 осіб, група порівняння – 24 особи). Встановлювалися як окремі імплантати в разі малих дефектів зубних рядів, так і мостовидні конструкції, в основному, з опорою на 2-3 імплантати. Контрольний огляд проводився через 3, 6 місяців та 1 рік. Спостереження пацієнтів проводилося 2-3 роки. З метою зіставлення результатів в даному дослідженні використовувалися ендосальні системи «Біогоризонт».

Ортопедичне лікування з використанням імплантатів пацієнтів основної групи крім базової терапії супроводжувалося застосуванням лікувально-профілактичного комплексу (ЛПК), що включав комплекс біологічно активних речовин (табл. 1). Пацієнти групи порівняння отримували тільки базову терапію.

Таблиця 1

### Лікувально-профілактичний комплекс супроводу ортопедичного лікування пацієнтів з цукровим діабетом

Препарати	Дозування	Терміни застосування	Механізм дії
1	2	3	4
«ПОІС» Комплекс біологічно активний речовин рослинного походження («Amma Life Sciences Private Limited», Індія)	1 кап. 2 р. на добу, за 30 хв. до прийому їжі (4 тижня)	2 рази на рік	Регулює вуглеводний обмін, рівень глюкози в крові
Фітоконцентрат «Імунікум» (21 компонент) («Анастасія», Україна)	2 рази на день по 30 капель на 1 ст.ложку води за 30 хв. до прийому їжі (3 тижні)	3 рази на рік	Адаптогенний, що підсилює імунітет, резистентність в порожнині рота



Продовження табл. 1

1	2	3	4
«Селен + цинк актив» Органічний мінеральний комплекс комбінованої антиоксидантної дії (ООО «Еліт-фарм», Україна)	1 табл. підчас прийому їжі, 3-4 тижні	2 рази на рік	Антиоксидантний, остеотропний
«Екстракт гінкго білоба і виноградних кісточок» аплікації місцево ( «Медагропром», Україна)	15 днів	1 раз на 3 місяці (4 р. на рік)	Регулює мікробіоценоз, адаптоген, антиоксидант, поліпшує кровообіг, зменшує запалення
«Алфавіт» (комплекс вітамінів та мікроелементів)	1 табл. 3 р. на добу, 20 днів	2 рази на рік впродовж 20 днів	Підсилює АОС, нормалізує кістковий метаболізм, підвищує неспецифічну резистентність

В експерименті була проведена оцінка біохімічних показників сироватки крові щурів при моделюванні цукрового діабету 2 типу, встановлення імплантатів та проведення лікувально-профілактичних заходів. В експерименті використовувалися 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).

Відтворення цукрового діабету 2 типу у щурів здійснювали за допомогою внутрішньом'язового введення протамін сульфату («Merck», Німеччина) в дозі 18 мг / кг щодня двічі на день протягом 5 днів і після двох днів перерви - ще протягом наступних 5 днів.

ЛПК, що вводився тваринам з першого дня моделювання ЦД 2 типу, включав з розрахунку на 1 кг маси тіла комплекс біологічно активних речовин «ПОІС» (150 мг / кг), фітоконцентрат «Імунікум» (5 крапель / кг), «Селен + Цинк актив» (25 мг / кг - 0,9 мг / кг цинку і 4,5 мкг / кг селену), «Алфавіт» і місцево у вигляді зрошення «Екстракт гінкго білоба і виноградних кісточок» (1/10 з водою). Всім тваринам під тіопенталовим наркозом (20 мг / кг) фіксували імплантат діаметром 1,2 мм і довжиною 4 мм (використовується в ортодонтії як анкер). Тварин виводили з експерименту через 2 тижні після установки імплантатів (або 4 тижні від початку експерименту і моделювання ЦД 2 типу). Загальна тривалість експерименту склала 28 днів.

Крім того, як інший варіант профілактики дисбіозу, у тварин використовувалися антидисбіотичні засоби (АДЗ), що розрізняються за механізмом своєї фармакологічної дії.

У сироватці крові тварин проводили визначення рівня глюкози, вмісту малонового діальдегіду (МДА), активності каталази, еластази, уреаз, лізоциму. У тканинах пародонта тварин проводили дослідження активності еластази, уреаз, лізоциму, каталази, вмісту гіалуронової кислоти і ступеня дисбіозу, рівня МДА і антиоксидантно-прооксидантного індексу (АПІ).

Також були проведені морфологічні дослідження стану тканин пародонта щурів при моделюванні ЦД 2 типу та ортопедичного лікування на фоні проведення відповідних лікувально-профілактичних заходів, а також імуногістохімічні, постановкою непрямой імунопероксидазної реакції з моноклональними антитілами до VEGF (моноклон, фактор росту ендотелію судин) та ВАХ (моноклон, активатор апоптозу).

В генетичних дослідженнях у пацієнтів з ЦД, направлених на ортопедичне лікування із використанням імплантатів, алельні варіанти генів PON1 Gln192Arg, ApoE Leu2Pro, VEGF A, C634G, TGF T869 C. оцінювали методом алель специфічної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Також методом ПЛР оцінювали поліморфізм генів VDR T352C rs10735810, COL1A G1997Trs1107946, гену eNos3 4A/4B, TGF- $\beta$ 1 T869C, IGF-1 2716G/A, IGF-2 3323 G/A. Для оцінки прогресії метаболічного синдрому та цукрового діабету 2 типу при дентальній імплантації було проведено аналіз аберантного метилювання гена LINE1.

При біохімічних дослідженнях в клініці проводилася оцінка показників запалення і антиоксидантного захисту в ротовій рідині хворих на ЦД 2 типу в процесі комплексного ортопедичного лікування: оцінювалися активність еластази, каталази, вміст МДА, індекс АПІ, активність уреаз, лізоциму і ступеня дисбіозу, а також стан мікробіоценозу в порожнині рота (рівень тригліцеридів, вміст холестерину і глюкози).

У біофізичних дослідженнях у пацієнтів з ЦД 2 типу в процесі комплексного ортопедичного лікування з використанням імплантатів вивчалася спектроколориметричним методом стан тканин пародонта (ступінь запалення) і його мікрокапілярного русла до і після жувального навантаження (ЖН). Крім того, у них була проведена оцінка основних показників жирової маси тіла і денситометричних показників якості кістки.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Терапевтичне супроводження ортопедичного лікування з опорою на імплантати пацієнтів з метаболічними порушеннями, зокрема ЦД, відіграє найважливішу роль в остеointegraції у них імплантатів і стабілізації отриманих результатів лікування. Розробка лікувально-профілактичного комплексу супроводу ортопедичного лікування таких пацієнтів потребувала попередніх експериментальних досліджень.

Оцінка біохімічних показників сироватки крові щурів в процесі моделювання ЦД 2 типу, фіксації імплантатів та проведення лікувально-профілактичних заходів показала, що відтворення ЦД 2 типу за допомогою регулярних ін'єкцій протамін сульфату викликала в них достовірне збільшення вмісту глюкози (на 24,0%). Профілактичне введення комплексу препаратів в

поєднанні з регулярним зрошенням порожнини рота тварин на фоні розвитку ЦД 2 типу ефективно запобігало підвищенню рівня цукру в крові щурів. Моделювання патології ЦД 2 типу на фоні збільшення глюкози призвело до зниження антиоксидантного захисту організму щурів, про що свідчило зменшення в сироватці крові цих тварин активності каталази на 18,6%. Установка імплантатів щурам викликала ще більш значне зниження активності антиоксидантної системи (АОС) – зменшення активності каталази на 34,9%. Профілактичні заходи ефективно запобігали зниженню активності сироваткової каталази, що було викликане фіксацією імплантатів на фоні розвитку експериментального ЦД 2 типу. Активність основного ферменту антиоксидантного захисту організму в сироватці крові щурів при цьому достовірно підвищилася і відповідала значенням у інтактних тварин. Результати свідчать про антиглікемічний та антиоксидантний вплив компонентів запропонованого ЛПК в умовах розвитку ЦД 2 типу та експериментальної установки імплантатів. У сироватці крові щурів, у яких моделювали ЦД 2 типу, було зареєстровано також підвищення активності уреазі в 1,7 рази з одночасним зменшенням активності лізоциму на 29,5%. Це свідчить про зниження неспецифічного антимікробного захисту в організмі при розвитку ЦД 2 типу і, як наслідок, розвиток бактеріємії. Після фіксації імплантатів у щурів досліджувані показники погіршилися ще в більшій мірі – активність уреазі підвищилася в 2,3 рази, а активність лізоциму знизилася на 48,9% в порівнянні зі значеннями у інтактних щурів. Після проведення профілактичних заходів активність уреазі в сироватці крові щурів суттєво зменшилася і відповідала нормальному рівню, а рівень активності лізоциму у цих щурів достовірно підвищився, але не досягав норми. Моделювання ЦД 2 типу у тварин викликало також збільшення ступеня дисбіозу в 2,4 рази. Установка імплантатів щурам призвела до більш суттєвого підвищення ступеня дисбіозу – збільшення в 4,5 рази в порівнянні з інтактною групою. Введення профілактичних препаратів і зрошення порожнини рота у тварин з ЦД 2 типу після установки імплантатів дозволило істотно знизити ступінь дисбіозу практично до нормального рівня. У щурів, яким моделювали ЦД 2 типу, спостерігалось достовірне збільшення маркерів запалення: вмісту МДА (на 32,4%), активності еластази (на 31,6%). Отримані дані свідчать про наявність у щурів цієї групи системного запалення та активації перекисного окислення ліпідів. Фіксація імплантатів щурам сприяла ще більшому підвищенню рівня МДА в сироватці крові, що вказує на інтенсифікацію ПОЛ в організмі тварин при цьому. Комплекс профілактичних препаратів дозволив знизити вміст МДА на 23,1% і активність еластази – на 15,2%, що свідчить про антиоксидантну та протизапальну ефективність розробленого ЛПК.

При моделюванні у щурів ЦД 2 типу виявлено в яснах щурів зниження рівня гіалуронової кислоти (на 23,0%), що свідчать про збільшення проникності слизової оболонки порожнини рота тварин, оскільки гіалуронова кислота виконує функцію міжклітинного «цементу». Проведення профілактики перед установкою імплантатів запобігало зниженню рівня гіалуронової кислоти в

яснах щурів з ЦД 2 типу і сприяло збереженню її нормального рівня. Інтенсифікація запалення при розвитку ЦД 2 типу призводило до збільшення активності уреаз (на 69,4%) і зменшення активності лізоциму (на 23,5%), які нормалізувалися при проведенні лікувально-профілактичних заходів. При моделюванні ЦД 2 типу в яснах тварин спостерігалось збільшення ступеня дисбіозу в 2,1 рази, що говорить про порушення мікробіоценозу в порожнині рота. Фіксація імплантатів у щурів призвела до додаткового збільшення ступеня дисбіозу в 1,7 рази. Проведення профілактичних заходів сприяло суттєвому зниженню ступеня дисбіозу в порожнині рота тварин, незважаючи на те, що цей показник перевищував нормальні значення. Моделювання ЦД 2 типу у щурів викликало в яснах зменшення активності каталази на 14,6% і підвищення рівня МДА на 38,9%, в результаті чого індекс АПІ зменшився на 38,1%. Установка імплантатів призвела до подальшого збільшення рівня МДА і зниження рівня АПІ. Проведення профілактичних заходів у щурів з ЦД 2 типу після фіксації імплантатів ефективно попереджало порушення балансу «антиоксиданти-оксиданти» в яснах тварин.

На попередньому етапі експериментальних досліджень для порівняння з використаним нами лікувально-профілактичним комплексом було проведено вивчення пародонтопротекторної дії препарату композиції антидисбіотичних засобів, що складається з пребіотика інуліну, антиоксиданту кверцетину і активатора ряду ферментів цитрату кальцію у щурів при моделюванні дентальної імплантації і ЦД. Аплікації на ясна гелю з композицією АДЗ практично нормалізували в ній активність еластази і вміст МДА, а також достовірно знижували ступінь дисбіозу. Крім того, АДЗ достовірно запобігали в яснах щурів падінню рівня лізоциму та індексу АПІ, а активність каталази навіть дещо збільшували в порівнянні з контролем. Ці результати свідчать про здатність композиції АДЗ стимулювати неспецифічний імунітет і антиоксидантну систему ясен. АДЗ істотно знижували падіння активності ЛФ і мінералізуючого індексу (МІ) і збільшували активність кислій фосфатази, а також повністю запобігали запаленню в кістковій тканині пародонту. Вміст кальцію в кістковій тканині пародонта щурів достовірно зростає при цьому. Але розроблений нами патогенетично обґрунтований комплекс (табл. 1) мав більш виражені профілактичні можливості.

Для порівняння з процесами остеогенезу і репаративної регенерації, яка відбувається при дентальній імплантації, нами розглядалися процеси ремоделювання кісткової тканини у щурів і при ортодонтичному втручанні. Отримані результати свідчать, що наявність метаболічних порушень не тільки погіршує інтеграцію імплантатів в кісткових тканинах, але і ускладнює процеси ортодонтичного переміщення зубів.

Крім того, було проведено дослідження впливу магнію на стан метаболізму міжклітинного матриксу сполучної тканини пародонту щурів, його пародонтопротекторної і протизапальної дії при моделюванні метаболічних порушень. Використовувався вітамінно-мінеральний комплекс «Магній активний», який в сироватці крові щурів знижував рівень тригліцеридів,

глюкози, сечової кислоти, активність аланінтрансамінази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) і збільшував вміст ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), знижував резорбцію кісткової тканини і збільшував в ній вміст кальцію, фосфору і активність лужної фосфатази, що свідчить про поліпшення при цьому мінерального обміну.

Також в експерименті була проведена оцінка морфологічних порушень в порожнині рота, як інтактних щурів, так і при моделюванні ЦД 2 типу, установки імплантатів і проведенні лікувально-профілактичних заходів.

У щурів інтактної групи ротова порожнина на більшому своєму проміжку була покрита багат шаровим плоским неороговівачим епітелієм і лише в області маргінальної і альвеолярної поверхні ясен визначалися ділянки ороговівачого епітелію. Всі шари епітеліального пласта були виражені в достатній мірі, межі між ними були чіткі, добре візуалізувалися. Процеси кератинізації були виражені незначно. Цитоплазма візуалізувалася у вигляді тонкого базofilного добре забарвленого контуру. У зубоясневому каналі з боку зуба спостерігалася відсутність зернистого шару, а клітини шиповатого шару були дещо зменшені в розмірах порівняно з такими, що знаходяться в інших ділянках слизової оболонки. Ознак поглибленого росту епітелію у тварин досліджуваної групи не спостерігалось. Власна пластинка була представлена еластичними волокнами без будь-яких ознак їх деструктивних змін. Запальні інфільтрати практично були відсутні, подекуди зустрічалися поодинокі лімфоцити, фібробласти. Еластичні волокна, що визначалися в сосочковому шарі, були без ознак деструкції. При фарбуванні за Рего зони ішемії не виявлялись ні в епітелії, ні у власній пластинці слизової оболонки. Важливим показником відсутності шкідливого чинника була слабо позитивна реакція на активатор апоптозу ВАХ. Клітинний склад власної пластинки також відрізнявся своєю одноманітністю і був представлений переважно гістиоцитами, лімфоцитами, макрофагами, поодинокими фібробластами з переважанням зрілих форм. Слід зазначити, що всі клітинні елементи були розташовані одинично, без утворень скупчень і інфільтратів. У більш глибоких шарах слизової оболонки ротової порожнини при фарбуванні за ван Гізоном визначалися фуксинофільні колагенові волокна, які розміщувалися пучками. Спостерігалось помірно повнокров'я судин мікроциркуляторного русла. Всі судини були рівномірно розподілені по поверхні сосочкового шару власної пластинки, утворюючи мережу, часто анастомізуючи між собою. Судинна стінка не була змінена і була без ознак набряку і інфільтрації. Тромботичні маси в просвіті судин були відсутні. При постановці пероксидазної реакції до VEGF було встановлено, що патерном експресії рецепторів даного білка виступають цитоплазма і клітинна мембрана і складові міжклітинного матриксу. ДАБ-позитивний компонент клітини (досліджений білок) з'являвся у вигляді внутрішньоклітинних скупчень. При проведенні морфометричних досліджень встановлено, що в даній підгрупі тварин діаметр артеріол, прекапілярних артеріол, капілярів, посткапілярних венул і венул знаходилися в межах норми. Деструктивні процеси в кісткових тканинах були виражені.

Трабекули губчастої кісткової тканини були добре виражені, ділянки западання на їх поверхні не було видно. При цьому визначалися поодинокі функціонально неактивні остеокласти. Остеобласти, розташовані переважно в окістя, були активні, містили гіперхромне ядро і базофільною цитоплазму. Запальних інфільтратів не спостерігалось. Остеони пластинчастої кісткової тканини були виражені добре. Судини звичайного кровонаповнення були без тромботичних мас в просвіті. Запальні інфільтрати не візуалізувалися, клітинні елементи були поодинокі і представлені гістиоцитами, лімфоцитами.

У тварин, у яких моделювали ЦД 2 типу, в порівнянні з групою інтактних щурів, були виявлені патологічні зміни з боку слизової оболонки порожнини рота, підслизового шару і судин мікроциркуляторного русла. При огляді спостерігалася блідість слизової оболонки порожнини рота, зберігалася її вразливість при доторканні шпателем. Однак, визначалися лише поодинокі фокуси ерозивних дефектів, невеликі ділянки петехіальних крововиливів, подекуди виразкові дефекти. Слизова порожнини рота була тонкою і сухою, вкрита багат шаровим плоским неороговіваючим епітелієм, в області ясен – ороговіваючим. При вивченні гістологічних препаратів, забарвлених гематоксиліном і еозином, визначалося нерівномірне потовщення епітеліального шару. Явища гіперкератозу були помірно виражені і нерівномірні по всій поверхні епітелію. Клітини зернистого шару були звичайних розмірів, розташовані в 3-4 ряди, мали ромбоподібну форму містили підвищену кількість зерен кератогіаліну в своїй цитоплазмі. Зерна місцями зливалися і субтотально заповнювали клітку. Клітини шиповатого шару були сплюснені, місцями, ближче до базального шару, зустрічалися і великі, поліедричні клітини з округлими гіперхромними ядрами і базофільною цитоплазмою. У цитоплазмі візуалізувалися вакуолі, що досягали великих розмірів, відтісняючи ядро на периферію. Цитоплазма клітин була базофільна, ядра гіперхромні. Слабопозитивна PAS-реакція була більше виражена в шипуватому шарі. Дистрофічні процеси в області зубоясневої кишені виявлялися витонченням шиповатого і рогового шару на фоні збільшення рогового шару. Дистрофічні процеси також спостерігалися практично по всій товщі епітелію з залученням шиповатого і зернистого шарів. Наслідком проліферативних процесів є наявність акантотичних тяжів у власній пластинці слизової оболонки. Ретикулярні волокна були добре виражені, покручені, рідко анастомізували між собою, утворюючи мережу. Дифузно по всій власній пластинці слизової присутні запальні інфільтрати з наявністю лімфоцитів, лейкоцитів, макрофагів, плазмоцитів. Найчастішими серед клітинних елементів були лімфоцити, тканинні базофіли, макрофаги. Слід зазначити вибіркочу локалізацію зазначених інфільтратів переважно в області периваскулярного простору і базальної мембрани. Базальна мембрана була потовщена, гомогенна. Також в периваскулярному просторі визначалися поодинокі фібробласти. Колагенові волокна були розташовані пучками, фуксинофільні, місцями зустрічалися поодинокі лизировані фрагментовані елементи. Ретикулярні волокна сітчастого шару були грубі, розгалужені, рідко анастомізували між

собою з наявністю невеликої кількості лизированих волокон. Судини мікроциркуляторного русла були потовщені, нерівномірного кровонаповнення, з наявністю тромботичних утворень, які анастомізували між собою. Місцями визначалися новоутворені капіляри, що утворювали мережу. У той же час відзначалися звужені судини в поєднанні з паретичними розширеними венулами з підвищеним кровонаповненням. В просвіті цих судин визначалася агрегація формених елементів крові з утворенням тромботичних мас. Крім того, в периваскулярному просторі таких судин визначалися діapedезні крововиливи. Ендотеліоцити судин були як сплюснені, так і з наявністю округлої форми. Ядра світлі, були розташовані в центрі клітини, цитоплазма була базофільна. Процеси десквамації ендотелію були виражені. При аналізі результатів пероксидазної реакції з МКА до VEGF спостерігалася її активація реакції з  $0,93 \pm 0,15$  ум.од. в інтактній групі до  $1,69 \pm 0,11$  ум.од. після моделювання ЦД.

Патологічні процеси, викликані моделюванням цукрового діабету, були виражені і в області підслизового шару. Запальні інфільтрати розташовувалися в області периваскулярного простору, супроводжували судини, для яких були характерні виражені ознаки фібриноїдного набухання. Відзначалася при моделюванні ЦД і активація процесів апоптозу, про що свідчать результати пероксидазної реакції до ВАХ, які збільшилися з  $0,75 \pm 0,47$  ум.од в інтактній групі до  $2,17 \pm 0,16$  ум.од в досліджуваній. Патологічні процеси при моделюванні ЦД були виражені і в підлягаючих тканинах, зокрема, в гладком'язових тканинах. Дані зміни характеризувалися частковим руйнуванням гладком'язових волокон, редукцією ядер. При проведенні морфометричних досліджень було встановлено, що в порівнянні з щурами інтактної групи діаметр кровоносних судин був знижений і становив  $17,14 \pm 0,93 \times 10^{-6}$  м артеріол, прекапілярних артеріол  $11,54 \pm 0,39 \times 10^{-6}$  м, капілярів  $6,90 \pm 0,29 \times 10^{-6}$  м, посткапілярних венул  $29,52 \pm 0,73 \times 10^{-6}$  м, венул  $43,21 \pm 1,67 \times 10^{-6}$  м.

У кістковій тканині щурів відзначалися зміни, відповідні деструктивним процесам. Трабекули губчастої кісткової тканини були розріджені, подекуди між собою анастомізуючи, на їх поверхні були поперечні трабекули, визначалися зони втягнення, іноді – западання. Остеокласти були функціонально активні, перебували на поверхні трабекулярної мережі. Остеобласти були розташовані в окісті, функціонально неактивні. Остеоцити були розташовані в лакунах, які були часто дилатированими. Кількість цитоплазматичних відростків була знижена, що вказує на те, що обмінні процеси йдуть повільніше, ніж у тварин інтактної групи. Міжтрабекулярна речовина була представлена пухкою волокнистою сполучною тканиною з великою кількістю клітинних елементів, що формують запальні інфільтрати. Колагенові волокна були частково лизированими, ретикулярними поодинокими, менш покрученими, ніж у тварин інтактної групи, з'єднуючись між собою і утворюючи мережу. Остеони пластинчастої тканини також були добре виражені в центральній частині, гаверсовому каналі і містили судинно-нервовий пучок. Зустрічалися на фоні різко спазмованих, різко паретично дилатированих судин і судини з тромботичними масами.

Фіксація імплантатів у щурів на фоні моделювання цукрового діабету поглиблювала морфологічну картину деструктивно-запальних процесів в ротовій порожнині тварин з триваючими вазоконстрикторними змінами мікроциркуляторного русла, зі звуженням артеріол і розширенням венул, що лежить в основі подальшої активації апоптозу і перебудови тканини ротової порожнини.

При дослідженні групи тварин, яким в процесі експерименту моделювався ЦД з подальшою установкою імплантатів, була виявлена блідна слизова оболонка порожнини рта, яка була стоншена, місцями набрякла, легко ранима, кровоточила при доторканні шпателем. В області ясен визначалися численні точкові, ерозійні і поодинокі виразкові дефекти, які місцями зливалися. Слід зазначити виражені в значній мірі явища гіперкератозу, що проявлялися потовщенням рогового шару на фоні згладженості, стоншування шиповатого і зернистого, виявлялися ділянки ерозій. Ділянки некрозу слизової оболонки чергувалися з ділянками атрофії і проліферації. Процеси проліферації відбувалися за рахунок клітин в більшій мірі зернистого, шиповатого, а в меншій мірі базального шару. Плоскоклітинний пласт був нерівномірно потовщений. Клітини зернистого шару були дещо збільшені в об'ємі, мали витягнуту в довжину, веретеноподібну форму, були розташовані паралельно. Цитоплазма була практично тотально заповнена включеннями кератогіаліну. Клітини шиповатого шару були також значно збільшені в розмірах, поліморфні. Мітотична активність клітин була різко знижена, мітози були поодинокі. Базальна мембрана була нерівномірно потовщена, подекуди набрякла та представлена шаром ретикулінових волокон і базальною пластинкою, а при фарбуванні як гематоксиліном і еозином, так і за ван Гізеном виглядала однорідно ущільненою. У зоні зубоясенного з'єднання формувалися пародонтальні кишені. Інтраепітеліально визначалися запальні інфільтрати, що мали іноді значні розміри і поширювалися аж до сосочкового шару дерми. Дані інфільтрати місцями зливалися. Представлені вони були переважно скупченням лімфоцитів. У той же час в області зубоясенної кишені процеси кератинізації були виражені слабо, переважали дистрофічні зміни, які проявлялися стоншенням і були максимально виражені в шиповатому і базальному шарі. Мала місце велика кількість запальних інфільтратів у власній пластинці, які були представлені: тканинними базофілами, тучними клітинами, лімфоцитами, макрофагами. Зазначені запальні елементи були дифузно розподілені по всьому сосочковому шару власної пластинки, проникаючи аж до базальної мембрани, місцями до гладком'язових волокон, та розшарюючи їх. Також лімфоплазмочитарні інфільтрати розташовувалися в периваскулярному просторі. При проведенні імуногістохімічної реакції до ВАХ відзначалася тенденція до ще більшої активації апоптозу, що в даній групі відповідала  $2,88 \pm 0,52$  ум.од., і що свідчить про активний апоптотичний процес в тканинах пародонта. Судини мікроциркуляторного русла тварин були неоднорідні, кровонаповнення було нерівномірним. Зустрічалися як звужені, стенозовані



судини, так і паретично дилатировані. В просвіті судин часто зустрічалися мікротромби, що місцями мали великі розміри, практично повністю obturуючи судини. При цьому тромботичні маси визначалися в капілярах, посткапілярах і венулах. Стінки судин були набряклі, різко потовщені, з ознаками мукоїдного набухання. Дані зміни відповідали ділянкам слизової з максимально вираженою запальною лімфоплазмоцитарною інфільтрацією. Колагенові волокна в периваскулярному просторі були лизировані та фрагментовані. У даній групі щурів відзначалася помітна активація ангиогенезу, про що свідчить підвищення інтенсивності імуногістохімічної реакції до  $1,96 \pm 0,21$  ум. од. До патологічного процесу був залучений і підслизовий шар ротової порожнини тварин. Відзначалася особливо виражена запальна реакція з боку судинної стінки. Недостатнє кровопостачання призвело до появи ділянок практично гомогенного чорнуватого фарбування при використанні методики Рего. При проведенні морфометричних досліджень встановлено, що діаметр артеріол в даній підгрупі становить  $15,24 \pm 1,37 \times 10^{-6}$  м, прекапілярних артеріол  $9,55 \pm 0,68 \times 10^{-6}$  м, капілярів  $4,77 \pm 0,37 \times 10^{-6}$  м, посткапілярних венул  $32,52 \pm 0,32 \times 10^{-6}$  м, венул  $48,58 \pm 1,44 \times 10^{-6}$  м, що свідчить про додаткове погіршення морфологічної картини мікроциркуляторного русла в порівнянні з інтактною групою щурів і групою з моделюванням ЦД. При цьому також відзначалися різко виражені процеси резорбції кістки, що переважали репаративні процеси. На поверхні розрідженої трабекулярної мережі визначалися добре виражені ділянки западання, що відповідали місцю скупчення остеокластів. Деструктивні процеси торкнулися і пластинки остеона, на поверхні яких визначалися місця руйнування та западання кісткової тканини.

Запропонована схема лікувально-профілактичних заходів на фоні моделювання ЦД і установки імплантатів привела у щурів до нормалізації порушеної судинної картини мікроциркуляторного русла, до зниження активності апоптотичних процесів, до зменшення запальних процесів м'яких і твердих тканин ротової порожнини і до зниження активності резорбційних процесів твердих тканин. Слизова порожнини рота була покрита багат шаровим плоским неороговіваючим епітелієм, в області ясен – ороговіваючим. Явища гіперкератозу були виражені в меншій мірі, ніж у щурів у разі відсутності лікувально-профілактичних заходів. В значно меншому ступені мали місце ознаки, характерні для дистрофічних та проліферативних процесів. Проліферативні процеси були обумовлені перш за все шипуватим і зернистим шаром і в меншій мірі проліферацією базального шару. В цілому сполучнотканинні елементи даної групи були представлені переважно зрілими волокнами. При постановці ІГХ-реакції до активатора апоптозу ВАХ зазначалося її зниження до  $1,04 \pm 0,13$  ум.од., що достовірно наближалось до показників тварин інтактної групи. Судини мікроциркуляторного русла були виражені в достатній мірі та анастомозовані між собою. Подекуди визначалися новоутворені капіляри. Процеси десквамації ендотелію не визначались. В цілому процеси ангиогенезу були не активні, про що свідчить низька експресія VEGF –  $1,05 \pm 0,09$  ум.од., що практично відповідає показнику інтактної групи.

Запальні інфільтрати були незначні, розташовувалися в області периваскулярного простору, також супроводжували судини, в деяких з яких виявлялися ознаки мукоїдного набухання. При проведенні морфометричних досліджень було встановлено, що діаметр артеріол в даній підгрупі становив  $21,01 \pm 1,87 \times 10^{-6}$  м, прекапілярних артеріол  $12,54 \pm 0,62 \times 10^{-6}$  м, капілярів  $7,11 \pm 0,41 \times 10^{-6}$  м, посткапілярних венул  $29,52 \pm 0,65 \times 10^{-6}$  м, венул  $40,31 \pm 1,54 \times 10^{-6}$  м, що перевищувало ці показники в групі щурів, у яких моделювали тільки ЦД і дентальну імплантантацію.

У тварин, які отримували ЛПК, губчаста кісткова тканина була представлена добре вираженою трабекулярною мережею, на її поверхні визначалися лише поодинокі ділянки западин. Резорбційні процеси практично не спостерігалися, основними клітинними елементами були остецити. Пластинчаста кісткова тканина була представлена остеонами з добре вираженим гаверсовим каналом, який займав в них центральне положення. Деструктивні зміни в структурі остеонів не спостерігалося.

Запропонована нами схема лікувально-профілактичних заходів на фоні моделювання ЦД і установки імплантатів призвела у щурів також до нормалізації порушеної судинної картини мікроциркуляторного русла, до зниження активності апоптотичних процесів, до зменшення запальних процесів м'яких і твердих тканин ротової порожнини і до зниження активності резорбційних процесів твердих тканин.

Вивчення стану генів, пов'язаних з кістковим метаболізмом, як при ортопедичному, так і при ортодонтичному лікуванні зубів у пацієнтів з метаболічними порушеннями необхідно для оцінки прогнозу результатів застосування лікувально-профілактичних заходів. Тому нами був вивчений поліморфізм генів, безпосередньо або побічно пов'язаних з кістковим метаболізмом, у пацієнтів з метаболічними порушеннями, спрямованих на ортопедичне і ортодонтичне лікування.

Ген PON1 (параоксонази 1) є геном, що кодує білок. Цей ген кодує член сімейства параоксонази ферментів. Після синтезу в нирках і печінці фермент виділяється в кровоносне русло і зв'язується з ліпопротеїнами високої щільності, відповідає за їх антиоксидантні властивості, захищає від перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), і гідролізує ксенобіотики (2 фаза детоксикації). Захворювання, пов'язані з PON1, включають мікросудинні ускладнення. Поліморфізми в цьому гені пов'язують з діабетом та ішемічною хворобою серця. Анотації генної онтології, пов'язані з цим геном, включають зв'язування іонів кальцію і зв'язування фосфоліпідів. У наших дослідженнях при наявності у пацієнтів метаболічних відхилень в гені PON1 становили 96,4% випадків (57,1% - гетерозиготи, 39,3% - мутації). Ген APOE (аполіпопротеїн E) являє собою білок, що кодує ген. Цей білок зв'язується зі специфічним рецептором печінки і периферичних клітин і необхідний для нормального метаболізму компонентів, багатих на тригліцериди, ліпопротеїни. Серед пов'язаних з ним шляхів – шлях сепатинів. Мутації в цьому гені призводять до гіперліпопротеїнемії типу III, якій властивий підвищений рівень холестерину і

тригліцеридів у плазмі крові. У гені APOE, що відповідає за метаболізм ліпопротеїнів і первинну регенерацію кісткових тканин, відхилення від норми в нашому випадку становили 57,1% (гетерозиготи). Ендотеліальний ген NOS3 (e-NOS) являє собою білок, що кодує ген, пов'язаний з активністю оксидоредуктаз і зв'язуванням іонів заліза, сприйнятливості до коронарного спазму, регулює реакцію кісток на навантаження. У гені NOS в 42,9% випадків ми відзначали мутації і гетерозиготи.

Ендотеліальний фактор росту судин (VEGF) грає ключову роль в процесі атиогенезу, а також збільшує проникність судин, стимулює зростання ендотеліальних клітин судин, пригнічує апоптоз. Алельні варіанти VEGF пов'язані з мікросудинними ускладненнями при діабеті та атеросклерозі. Порушення в VEGF в нашому дослідженні склали 96,5% (67,9% – гетерозиготи і 28,6% – мутації).

Оцінку здатності утворення кістки, проліферації остеобластів проводили по гену TGF. Відхилення від норми відзначалися в 50% випадків. TGF – мультипотентний цитокін, є модулятором клітинного росту, запалення. Інгібує проліферацію і міграцію ендотеліальних клітин, інгібує імунну систему, пригнічуючи прозапальну цитокінову відповідь. Вивчення продукції ростового фактору може бути використано для оцінки динаміки перебігу захворювань.

Гени Col1A1 і VDR відповідають за прогноз ускладнень при лікуванні, виникнення та прогресування пародонтиту, визначають масу і швидкість зміни щільності кісткових тканин. Ген Col1A1 кодує про-альфа 1 ланцюга колагену типу I – це колаген, який утворює фібрили та міститься в більшості сполучних тканин і в достатку міститься в кістках і сухожиллях. Захворювання, пов'язані з Col1A1 включають недосконалий остеогенез. У нашому випадку порушення в генах колагеноутворення кістки склали 32%. Ген VDR кодує рецептор вітаміну D3. Мішені для рецептора вітаміну D3 головним чином беруть участь у метаболізмі мінералів і регулюють ряд інших метаболічних шляхів, що беруть участь в імунній відповіді. У гені VDR гетерозиготи і мутації в нашому випадку склали 75%.

Отримані результати генетичних досліджень необхідно враховувати для прогнозування можливих ускладнень при імплантології, а також при розробці лікувально-профілактичних заходів супроводу такого лікування.

Аналіз впливу ЦД на остеointegraцію імплантату виявив зміну процесів ремоделювання кістки і недостатню її мінералізацію, що призводить до уповільнення процесу остеointegraції. Для поліпшення клінічного результату або розробки цільової терапії у пацієнтів з ЦД 2 типу важливо розуміти молекулярні механізми, які призводять до відторгнення зубного імплантату. Генетичну основу схильності до довговічності зубних імплантатів складають складні взаємодії між генами колагену, ферментами металопротеїназ і тканинними інгібіторами, фенотипічні ефекти яких в процесі остеointegraції можуть реалізуватися по-різному у пацієнтів. Було проведено вивчення генетичного поліморфізму генів, пов'язаних з кістковим метаболізмом (Col1A1-1997G / T, MMP1-1607insG, MMP9 A-8202G, TIMP1C536T, TGF- $\beta$ 1 T869C, IGF-

1 2716G / A, IGF-2 3323 G / A), у пацієнтів з ЦД 2 типу, які потребують ортопедичного лікування з використанням дентальних імплантатів. У нашому дослідженні молекулярно-генетичне тестування пацієнтів з ЦД 2 типу, які потребують ортопедичного лікування з використанням дентальних імплантатів, визначило групу «ризик» з функціонально неповноцінним алелем T поліморфізму -1997G / T гена Col1A1. Серед молекул, залучених в ремоделювання кісткової тканини, важливу роль відіграють ферменти з групи матриксних металопротеїназ (MMPs). MMP є сімейство цинк і кальцій-залежних ендопептидаз, ферментів, які відповідають за розкладання компонентів позаклітинного матриксу, таких як колаген, протеоглікани, ламінін, еластин і фібронектин. Вони відіграють центральну роль в ремоделюванні періодонтальної зв'язки як в фізіологічних, так і в патологічних умовах. Вони секретуються у вигляді зимогенів (про-MMPs), які активуються різними протеїназами. MMP1-колагеназа відповідає за деградацію колагену I, II і III типу, MMP9-желатинази – за деградацію колагену IV, V типів, а також еластину, фібронектину, ламініну і денатурованого колагену (желатину). Генотипування обстежених пацієнтів показало, що функціональні алелі металопротеїназ MMP1-1607insG і MMP9 A-8202G становлять 68,2% і 45,5% відповідно. Мінорний алель 2G MMP1 був виявлений у 31,8% пацієнтів. Мінорний алель G гена MMP9 представлений у 54,5%. Гомозиготний генотип-2G/2G і гетерозиготний G / 2G гена MMP1 становлять 18,2% і 27,3%. 54,5% пацієнтів мають функціонально повноцінний генотип G/G. Функціональний генотип AA - 820 гена MMP9 представлений лише у 18,2% обстежених пацієнтів. Функціонально неповноцінні генотипи становлять 27,3% для гомозиготного GG і 54,5% для гетерозиготного варіанти AG поліморфізму A-8202G гена MMP9. MMP-9 бере участь в процесах запалення, ремоделювання тканини, загоєння ран, мобілізації матрикс-пов'язаних факторів росту і процесингу цитокінів. У хворих зі зниженою мінеральною щільністю кісткової тканини (МЦК) (остеопенія або остеопороз) достовірно частіше виявлявся алель G в поліморфній позиції -1562 гена MMP9 (OR = 1,92, p = 0,007). Поліморфізми в генах MMP в значній мірі пов'язані з рядом патологій зубів і кісток, і їх присутність в періімплантній рідині може спровокувати захворювання періімплантата з подальшою втратою кісткової маси. Зазвичай ці ферменти експресуються в дуже невеликих кількостях і їх транскрипція регулюється як в позитивну, так і в негативну сторону гормонами, цитокінами і факторами росту. Регуляція активності MMP дуже важлива в процесах ремоделювання тканини і при запаленні. В умовах надлишку глюкози ендотеліальні клітини і макрофаги людини виробляють більшу кількість MMP. Було показано, що сироваткові рівні MMP1 діабетичних пацієнтів достовірно вище, ніж у індивідуумів з нормальним метаболізмом глюкози. Аналіз розподілу генотипів у пацієнтів з ЦД виявив асоційованість генотипу 2G2G з високим рівнем MMP1, що призводить до посиленої деградації фібрилярного колагену. Регуляція активності ферментів на посттрансляційному рівні здійснюється групою ендогенних білків, названих тканинними інгібіторами металопротеїназ (TIMP).

TIMP-1 відіграє роль в регуляції активних форм MMP-1, MMP-3 і MMP-9 завдяки здатності утворювати комплекс з про-MMP-9, блокуючи активацію ферменту. На цілісність сполучних тканин, що оточують зубні імплантати, впливає баланс між MMP і TIMP1. TIMP1 конститутивно експресується на низькому рівні в багатьох тканинах, але в умовах запалення і пошкодження тканин експресія TIMP1 зазвичай збільшується в порівнянні зі здоровою тканиною. Нами була досліджена концентрація TIMP-1 в ясенній кривікулярній (щілинній) рідині у пацієнтів з ЦД 2 типу. Концентрація TIMP-1 у пацієнтів з ЦД були схожі з аналогічними показниками у пацієнтів з гінгівітом / хронічним генералізованим пародонтитом (ХГП) без ЦД, тому було зроблено припущення, що ЦД не робить істотного впливу на концентрацію TIMP-1 в ясенній кривікулярній рідині. Запальний процес, викликаний ушкодженням тканини під час імплантації, стимулює вивільнення бета-білка TGF. При недостатній експресії TGF- $\beta$  порушується регуляція виробництва імуносупресивних цитокінів, включаючи IL-4 і IL-10. Фактор TGF- $\beta$  пригнічує гемопоєз, синтез запальних цитокінів, відповідь лімфоцитів на IL-2, -4 і -7, формування цитотоксичних NK і Т-клітин і в той же час посилює синтез білків міжклітинного матриксу, сприяє загоєнню ран, має анаболічну дію. Відповідальним за подальшу диференціацію остеобластів і зростання кістки є інсуліноподібний фактор росту I (IGF-I). Система IGF складається з трьох лігандів (IGF-1, IGF-2 і інсуліну), чотирьох рецепторів клітинної мембрани [IGF-рецептор типу 1 (IGF-1R), ізоформи рецептора інсуліну A (IR-A), гібридних рецепторів і IGF-рецептор типу 2 (IGF-2R)] і шість IGF-зв'язуючих білків (IGFBP1-6). IGF-I - головний представник сімейства інсуліноподібних факторів росту, що здійснюють ендокринну, аутокринну і паракринну регуляцію процесів росту. IGF-1 виробляється остеоцитами і зрілими остеобластами і депонується в кістки, вивільняючи в міру резорбції. IGF-I структурно гомологічний інсуліну, має інсуліноподібний метаболічний ефект, може знижувати рівень глюкози і пригнічувати інсулінорезистентність. Генотипування обстежених пацієнтів показало, що частота алелів (2716 G / A, rs6214) інсулінового фактору росту IGF-1 G і A однакова і становить 50%, що трохи перевищує популяційні показники по Європі. Також рівно були представлені і гомозиготні генотипи G/G і A/A- по 45,5%. Гетерозиготний генотип G / A гена IGF-1 мають 9% пацієнтів. Генотипування щодо поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів полімеразної ланцюгової реакції ми використовували для виявлення поліморфізмів генів IGF-2 (rs680). Була досліджена частота народження алелів і генотипів поліморфізму 3323 G / A гена IGF-2 у пацієнтів з діабетом 2 типу, спрямованих на дентальну імплантацію. Було встановлено, що серед обстежених пацієнтів по поліморфізму 3323 G / A гена IGF-2 переважає мінорний алель A (68,2%). Алель G виявлено у 31,8% пацієнтів. Гомозиготний генотип GG в нашій вибірці пацієнтів не виявлено. Алель G представлений тільки в гетерозиготній формі Ga в 63,6%. Частота мінорного генотипу AA становить 36,4%.

Таким чином, отримані результати досліджень свідчать про те, що

фактори росту роблять визначальний вплив на швидкість і якість репаративних процесів у хворих на ЦД при дентальній імплантації. Передопераційна підготовка при дентальній імплантації має включати лабораторні дослідження, спрямовані на оцінку генетичних факторів, які впливають на остеointegraцію і можливу довговічність зубних імплантатів. Тобто генетичний аналіз має використовуватися профілактично, як частина планування імплантації. Стани з високим ризиком розвитку ЦД і метаболічного синдрому (МС) створюють передумови до формування запально-деструктивних уражень пародонту, що необхідно враховувати при ортопедичному та ортодонтичному лікуванні таких пацієнтів.

У пацієнтів при ЦД 2 типу епігенетичні механізми можуть бути залучені в регуляцію генів, які диференційовано експресуються. Порушення механізмів епігенетичної регуляції безпосередньо або побічно пов'язане з безліччю захворювань. Це відноситься і до довгих вкраплених послідовностей ядерного елемента 1 (LINE1), який є маркером глобального метилювання ДНК генома. Елементи LINE1 представляють собою сімейство отриманих з транспозони послідовностей повторів, диспергованих в геномі. Довгі ядерні елементи LINE1, що чергуються, складають близько 17% ДНК людини. Вони використовують «механізм» копіювання та «вставки» для поширення себе по всьому геному через проміжні РНК (ретротранспозиція). LINE1 починаються з нетрансльованої області (UTR), яка включає в себе промотор РНК - полімерази II, дві відкриті рамки зчитування, що не перекриваються (ORF1 і ORF2), і закінчується з іншим UTR. Вбудовуючись в геном, L1 елементи можуть змінювати рівень транскрипції гена. Одним з основних механізмів регуляції експресії ретротранспозону LINE1 є метилювання ДНК. У соматичних клітинах метилювання ДНК відповідальне за підтримку і реалізацію таких фундаментальних біологічних процесів, як інактивація X-хромосоми, геномний імпрінтинг, регуляція тканинспецифічної експресії генів, репресія ретротранспозонів в геномі. Однак зміна рівня метилювання ДНК відбувається і при патологічних процесах, які проявляються зі збільшенням віку, в тому числі при атеросклерозі, артеріальній гіпертензії, МС, ЦД 2 типу. Промоторні регіони ретротранспозону містять велику кількість CpG-сайтів, які зазвичай характеризуються високим рівнем метилювання. Підвищений рівень експресії мобільного елемента супроводжується частковим деметилюванням промоторів LINE1 в 5'-UTR регіоні. Таким чином, стан метилювання LINE1 представляє інтерес як перспективний діагностичний біомаркер і терапевтична мішень для діагностики, прогнозування і терапії багатofакторних захворювань.

Нами була зроблена спроба використання аналізу аберантного метилювання LINE1 для оцінки прогресії МС, ЦД 2 типу при дентальній імплантації. Було проведено вивчення метилювання довгих повторюваних послідовностей гена LINE1 у пацієнтів, спрямованих на дентальну імплантацію, з ХГП, з ХГП, що протікає на фоні ЦД 2 типу, і з ХГП, що протікає на фоні МС. Аналіз метилювання проводили в тканинах ясен і в крові пацієнтів. Було показано, що в тканинах ясен метилювання ДНК LINE1 у

хворих з ХГП і метаболічними порушеннями було достовірно нижче, ніж у пацієнтів тільки з ХГП, а у пацієнтів з ЦД 2 типу було ще нижче. Важливу роль в руйнуванні тканин пародонта відіграють матриксні металопротеїнази. Вони являють собою сімейство цинк Zn і кальцій Ca -залежних ендопептидаз, які здатні розщеплювати практично всі субстрати позаклітинного матриксу та відіграють важливу роль в різноманітних фізіологічних і патологічних процесах, які сприяють деградації і видаленню колагену з пошкодженої тканини. MMP13 (колагеназа-3) секритується епітеліальними клітинами у відповідь на дію різних екзогенних факторів, а також фібробластами, макрофагами. Гіпометилування промотора MMP13 пов'язано з розвитком ХГП і його прогресією на фоні МС і ЦД 2 типу. Виявлене в результаті дослідження зниження метилування промотора гена IL6 призводить до підвищення експресії і збільшення концентрації IL6 в осередку запалення. Це в свою чергу веде до підвищення експресії металопротеїнази MMP13. В результаті статистичного аналізу була виявлена позитивна кореляція між вмістом IL6 і MMP13 у хворих з ХГП. Кореляційний аналіз між вмістом IL6 і MMP13 в ротовій рідині пацієнтів з ХГП показав високий позитивний взаємозв'язок ( $r = 0,50$ ) цих цитокінів. Тобто спостерігалась асоціація гіпометилування промоторів генів IL6 і MMP13 з їх активацією. Гіпометилування промоторів генів IL6 і MMP13 у пацієнтів з ХГП на фоні МС і ЦД 2 типу призводила до активації цих генів, підвищення синтезу прозапальних цитокінів IL6 і металопротеїнази MMP13, що веде до руйнування тканин в осередку запалення і збільшенню перебігу пародонтиту.

Була проведена клінічна оцінка ефективності розробленого ЛПК супроводу ортопедичного лікування з використанням імплантатів пацієнтів з ЦД. Ускладнення після ортопедичної операції були розділені на 3 ступеня. При легкому ступені через 7 днів спостерігалось загоєння рани первинним натягом без особливостей. При середньому ступені ускладнень через 7 днів після операції і після зняття швів зазначалась часткова розбіжність країв рани в місці позиціонування імплантату, невелике гнійно-геморагічне виділення з неї, слизова оболонка альвеолярного відростка набрякла і гіперемована, різкий біль при пальпації. Важкий ступінь ускладнення супроводжувався через 7 днів після операції вираженим больовим синдромом, частковою або повною розбіжністю країв рани з оголенням імплантату, гнійно-геморогічними виділеннями, набряком і гіперемією в області перехідної складки, яка була трохи згладжена і інфільтрована, різким болем по обидва боки альвеолярного відростка при пальпації. Аналіз результатів показує, що в основній групі, що отримувала ЛПК, без ускладнень було 84,70% пацієнтів, в той час як в групі порівняння – 40,69%. В результаті застосування розробленого ЛПК супроводу ортопедичного лікування у пацієнтів основної групи легкий і середній ступені післяопераційних ускладнень зустрічалися відповідно в 3,3 рази і 3,5 рази рідше, ніж в групі порівняння, що одержувала тільки базову терапію. Важка форма ускладнень в основній групі при цьому не спостерігалася, а відсоток відсутності ускладнень був більш ніж в 2 рази вище, ніж в групі порівняння.

Через 3, 6 місяців і через 1 рік були відзначені істотні відмінності в

основній групі і в групі порівняння показників стану тканин пародонта і рівня гігієни. Індекс поширеності процесу запалення РМА,% в групі порівняння через 1 рік спостереження збільшився на 7,9%, в той час як в основній групі він збільшився лише на 1,5%. Індекс кровоточивості за 1 рік спостережень збільшився в групі порівняння на 0,14, а в основній групі він зменшився на 0,09. Індекс Silness-Loe, що оцінює кількість м'якого зубного нальоту, за 1 рік спостережень в групі порівняння зменшився на 13,6%, а в основній групі він знизився на 42,5%. Індекс Stallard, що визначає площу зубної бляшки, в динаміці спостереження в групі порівняння за 1 рік зменшився на 23,3%, а в основній групі – на 49,4 %.

Проведені біохімічні дослідження ротової рідини у пацієнтів з ЦД 2 типу на різних етапах ортопедичного лікування свідчить про те, що в основній групі, що отримувала ЛПК, більшість показників, як в динаміці, так і наприкінці спостереження були кращими ніж в групі порівняння. Так, активність протеолітичного фермента еластази, що характеризує ступінь взапалення в порожнині рота, однакова на початковому стані, вже через 1 місяць терапії була в основній групі майже в 2 рази нижче ніж в групі порівняння, через 6 місяців після установки імплантатів – в 6 разів, а через 1 рік – в 4 рази, що свідчить про високу протизапальну ефективність запропонованого ЛПК відносно базової терапії в групі порівняння. Крім деструктивної дії еластаза активує проколлагеназу і перетворює її в активну форму ферменту – колагеназу, що значно посилює процеси деструкції колагенових фібрил і білково-глікозаміногліканових комплексів тканин ротової порожнини.

МДА, що вважається також маркером запалення, виступає в якості фактора, що пошкоджує і порушує структуру мембран, оскільки патологічні процеси призводять до інтенсифікації перекисного окислення ліпідів и зростанню рівня ендогенних перекисів ліпідів. Призначення ЛПК в основній групі пацієнтів сприяло стабільному зниженню у них рівня МДА в ротовій рідині до норми протягом усіх термінів спостереження. Наведені результати дослідження свідчать також про антиоксидантну ефективність ЛПК для хворих на ЦД 2 типу в процесі ортопедичного лікування (через 6 місяців установки імплантатів вміст МДА було в основній групі в 2,5 рази нижче, ніж в групі порівняння, а через 1 рік - в 1,7 рази нижче).

Про антиоксидантний характер дії запропонованого нами комплексу препаратів свідчить також оцінка в ротовій рідині активності каталази, одного з основних антиоксидантних ферментів. У початковому стані цей показник був в 2 рази нижче норми в обох групах пацієнтів. Однак уже через 1 місяць терапії в основній групі він збільшився в 2 рази, а через 1 рік – в 3 рази. У той же час в групі порівняння цей показник через 1 рік достовірно не відрізнявся від початкового значення.

Результати оцінки розрахункового індексу АПІ в ротовій рідині пацієнтів також свідчить про високу антиоксидантну ефективність розробленого ЛПК. Індекс АПІ представляє собою наочне співвідношення антиоксидантних і перекисних процесів. У початковому стані у пацієнтів обох груп він був



знижений більш ніж в 4 рази порівняно із нормою, що свідчить про істотне переважаєння процесів пероксидації ліпідів над активністю АОС в порожнині рота пацієнтів. Однак уже через 1 місяць терапії в основній групі він перевищував цей показник у групі порівняння в 1,5 рази, через 3 місяці – в 2,6 рази, через 6 місяців – в 3,4 рази, а через 1 рік – в 4, 6 рази, досягнувши показників норми.

Ступінь обсіменіння порожнини рота умовно-патогенною мікробіотою побічно пов'язаний із активністю уреазі в ротовій рідині, так як цей фермент секретується різними умовно-патогенними бактеріями. На початковому етапі рівень цього маркера мікробної контамінації перевищував в обох групах пацієнтів нормальні значення в 2,8 рази, що обумовлювало необхідність проведення і антимікробних заходів. Застосування розробленого ЛПК в основній групі пацієнтів призвело через 1 рік спостережень до зниження цього показника більш ніж в 2 рази, в той час як в групі порівняння, що одержувала тільки базову терапію, цей показник достовірно не змінився. Отримані результати говорять і про антимікробну ефективність запропонованого ЛПК у пацієнтів з ЦД 2 типу, які потребують ортопедичного лікування.

Про стимуляцію за допомогою лікувально-профілактичних заходів неспецифічного антимікробного захисту ротової порожнини пацієнтів з ЦД 2 типу в процесі комплексного ортопедичного лікування свідчать результати дослідження активності лізоциму в ротовій рідині. Цей фермент відіграє найважливішу роль в системі неспецифічного антимікробного захисту порожнини рота, оскільки лізоцим руйнує бактерії і віруси, активує імуноглобуліни і фагоцитарні лейкоцити. Зниження активності лізоциму в ротовій порожнині призводить до активного росту і розмноження умовно-патогенної і патогенної мікробіоти. У початковому стані активність лізоциму в ротовій рідині наших пацієнтів була в 2,2 рази нижче середньостатистичної норми. Однак, в основній групі, в результаті застосування ЛПК, цей показник монотонно зростав в процесі лікування і через 1 рік перевищував аналогічний показник в групі порівняння в 2,2 рази, наближаючись до середньостатистичної норми.

Розрахунковий індекс СД, що характеризує стан системи «антимікробний захист – бактеріальна контамінація» в порожнині рота, в початковому стані в обох групах перевищував середньостатистичну норму більш ніж у 6 разів. Однак, вже через 1 місяць терапії в основній групі пацієнтів він зменшився в 4 рази і залишався на цьому рівні і через 1 рік установки імплантатів. У групі порівняння цей показник достовірно за 1 рік спостережень не змінився.

У пацієнтів обох груп в наслідок порушення жирового обміну в організмі, характерного для ЦД 2 типу, в початковому стані рівень тригліцеридів в ротовій рідині перевищував норму майже в 3 рази. В основній групі пацієнтів, які отримували комплексну профілактичну терапію, він монотонно падав в процесі ортопедичного лікування і через 1 рік був менше в 2,4 рази ніж у вихідному стані. У групі порівняння цей показник за 1 рік спостереження також достовірно не змінився.

У початковому стані в ротовій рідині пацієнтів обох груп перевищувало норму в 2 рази вміст холестерину, що підтверджувало порушення обміну речовин при ЦД 2 типу. Застосування ЛПК дозволило знизити вміст холестерину у пацієнтів основної групи через 1 рік в 1,4 рази, в той час, як в групі порівняння цей показник дещо збільшився. Показник вмісту холестерину в ротовій рідині пацієнтів основної групи на заключних етапах спостереження, незважаючи на певне зниження, все ж дещо перевищував значення норми.

При ЦД 2 типу має місце гіперглікемія, що впливає на рівень глюкози в ротовій рідині. Вміст глюкози в ротовій рідині на початковому етапі лікування у пацієнтів з ЦД 2 типу перевищувало значення норми в 5,5 рази. Високі концентрації глюкози в ротовій рідині негативно впливають на тканини порожнини рота, СД і несприятливо можуть впливати на результат ортопедичного лікування з використанням імплантатів. В результаті проведених лікувально-профілактичних заходів в основній групі рівень глюкози у пацієнтів за 1 рік спостережень було зменшено в 2,3 рази, в той час як в групі порівняння він достовірно за цей період не змінився.

Отримані результати свідчать про нормалізацію під дією ЛПК мікробіоценозу в порожнині рота, порушених показників обмінних процесів та високу протизапальну і антиоксидантну ефективність запропонованої профілактичної терапії в процесі ортопедичного лікування пацієнтів з ЦД.

Запально-дистрофічні зміни в пародонті знаходяться в прямій залежності від таких факторів, як порушення жирового і вуглеводного обміну, судинних порушень, що є факторами, які супроводжують ЦД. Використаний нами спектроколориметричний метод оцінки запалення в яснах, заснований на спектроколориметричній оцінці слизової пародонту з використанням розчину проби Ш-П, дозволяє розділити забарвлення слизової пародонту, пов'язане з реакцією йоду з глікогеном, і фарбування ясен самим йодним розчином, пов'язане з високою проникністю епітелію. Цей метод досліджень і діагностики слизової порожнини рота дозволяє досить чітко розділити стадії запалення і зазначені два механізми її фарбування, що дозволяє отримати кількісні характеристики. Метод дозволяє фіксувати за кольором кількісно як самі ранні стадії запалення, пов'язані з порушенням бар'єрних властивостей пародонту (зменшення зроговіння епітелію), так і відстежувати кількісно динаміку розвиненого запального процесу, що супроводжується зміною в тканинах пародонта кількості резервного полісахариду глікогену. У пацієнтів з ЦД 2 типу, спрямованих на ортопедичне лікування, спостерігалось 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 низьку ефективність функціонування захисно-бар'єрної системи гіалуронова кислота – гіалуронідаза і наявність глікогену, що супроводжує запальні процеси в тканинах пародонта. Отримані результати свідчать про те, що під дією лікувально-профілактичних заходів фарбування ясен розчином Ш-П у пацієнтів основної групи через півроку зменшилася в області довжин хвиль 460 нм на 22%, що характеризує зменшення проникності

слизової ясен для барвника. В області 660 нм зменшення профарбовування ясен відбулося на 25%, що характеризує зменшення концентрації глікогену в яснах і, отже, зменшення ступеня запального процесу в ній. Фарбування ясен розчином Ш-П в області довжин хвиль 460 нм і 660 нм у пацієнтів основної групи продовжувало зменшуватися і через 1 рік спостережень. У групі порівняння подібних змін в фарбуванні ясен розчином Ш-П на різних етапах ортопедичного лікування практично не спостерігалось.

Під впливом механічного навантаження при жуванні в тканинах пародонта виникає функціональна гіперемія, що забезпечує ергономіку посиленої роботи клітин. Ця гіперемія по тривалості і величині залежить від функціонального стану судин пародонта, величини і тривалості навантаження. Вважається, що функціональна гіперемія в пародонті відповідає метаболічній теорії, згідно з якою при навантаженні на тканину або орган зростає концентрація метаболітів, в основному гістаміну і гістаміноподібних речовин, що забезпечують розширення мікросудин. При цьому метаболіти повинні викликати, подразнюючи тканинні рецептори, збудження вазомоторного центру, що забезпечує компенсаторну констрикцію великих судин, яке ще більше збільшує кровонаповнення мікроциркуляторного русла. Підвищена концентрація виникаючих 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 пародонта при жувальному навантаженні (ЖН) є сумарним результатом стану клітин, їх здатності реагувати на зовнішні чинники, стану капілярів і тонуусу стінок судин, адекватної вазомоторної реакції. У нашому дослідженні в якості ЖН використовувалася жувальна гумка «Orbit» без цукру протягом 10 хвилин. Виникаюча при цьому гіперемія тканин пародонта досліджувалася спектроколориметричним методом, при якому визначався коефіцієнт відбиття світла слизової ясен, а функціональна гіперемія і її зняття оцінювалися за зміною колірних параметрів ясен, що визначаються кровонаповненням її обмінних капілярів. Результати досліджень, проведених в початковому стані, показали, що у більшості пацієнтів з ЦД 2 типу, спрямованих на ортопедичне лікування з використанням імплантатів, спостерігалось під дією регламентованого ЖН спазмування капілярів ясен, тобто зменшення в них кровотоку замість його збільшення. Проведена через 6 місяців оцінка усереднених по групі колірних координат ясен у пацієнтів основної групи з ЦД 2 типу до і після регламентованого фізіологічного ЖН свідчать про те, що реакція на ЖН мікрокапілярів в результаті проведення лікувально-профілактичних заходів змінилася. При цьому під дією ЖН у пацієнтів практично зникло спазмування капілярів і спостерігалось збільшення кровотоку в них, супроводжуване збільшенням колірних координат ясен, що представляло собою нормальну фізіологічну реакцію. Подібна позитивна реакція капілярів на ЖН в основній групі зберігалася і через рік. У групі порівняння, пацієнти якої отримували тільки базову терапію, подібного

поліпшення функціонального стану мікрокапілярного русла протягом року не спостерігалось.

Порушення, які є складовими ЦД, лежать в основі механізму розвитку багатьох патологічних процесів в організмі. Органи і тканини порожнини рота, зокрема пародонт, також залучаються до патологічного процесу при цьому. Одним зі складових ЦД є порушення жирового і вуглеводного обміну. Визначення основних показників жирової маси в організмі пацієнтів з ЦД 2 типу також дозволяє оцінити ефективність ЛПК супроводу процесу ортопедичного лікування пацієнтів з використанням імплантатів. Проведені дослідження свідчать про те, що показники жирового обміну у пацієнтів з ЦД 2 типу основної групи, що одержувала ЛПК, достовірно покращилися відносно групи порівняння в процесі ортопедичного лікування. Нами були отримані дані усередненого відсоткового відхилення кожного показника від норми, яка розраховувалася програмно для кожного конкретного пацієнта за середньостатистичними показниками з урахуванням віку, ваги, зросту і питомого основного обміну в організмі. Показник індексу маси тіла, що представляє собою співвідношення ваги пацієнта і його росту, в початковому стані у пацієнтів на ЦД 2 типу перевищував норму. Через 1 рік спостережень в групі порівняння цей показник практично не змінився, в той час як в основній групі, що отримувала ЛПК, спостерігалось зниження перевищення норми на 15%. Високі значення індексу маси тіла зазвичай пов'язані з підвищеним ризиком різних супутніх патологій. Показник жирової маси тіла дозволяє кількісно оцінити надлишок або недолік жирової маси у пацієнтів. Надлишок жирової маси часто призводить до порушення обміну речовин, цукрового діабету, артеріальної гіпертонії, порушення роботи різних залоз внутрішньої секреції в організмі. Перевищення жирової маси у пацієнтів з ЦД 2 типу в порівнянні з нормою в групі порівняння за рік спостереження збільшилася в середньому по групі на 4%, а в основній групі, що отримувала ЛПК, його перевищення норми знизилось в середньому на 9%. Відношення жирової маси тіла до площі тіла (індекс жирової маси) також дозволяє оцінити ризик виникнення ЦД і його розвиток. Перевищення норми індексу жирової маси тіла в середньому по основній групі пацієнтів за рік спостережень знизилось на 6%, а в групі порівняння воно збільшилося на 1%. Для діагностики ожиріння і оцінки ризику розвитку метаболічних порушень використовується такий показник як відсоток жирової маси. При різних метаболічних порушеннях, включаючи ЦД, відсоток жирової маси перевищує норму. При значному перевищенні норми жирової маси ризик розвитку ЦД вважається високим. У нашому дослідженні у всіх пацієнтів з діагнозом ЦД 2 типу, спрямованих на дентальну імплантацію, відстоковий вміст жиру в середньому перевищував норму, який в основній групі пацієнтів, що одержувала ЛПК, зменшилася за 1 рік в середньому на 9%, а в групі порівняння збільшився на 9%. Вісцеральний жир при його надлишку потрапляє в кров і призводить до збільшення вмісту холестерину, атеросклерозу, ліпопротеїнів низької щільності (ЛНЩ) та дуже низької щільності (ЛПДНЩ), закупорювання судин, збоєм гормонального фону

і до різних порушень метаболічних реакцій, в тому числі в порожнині рота. Оцінка вмісту вісцерального жиру, що проводиться за виміром електричного імпедансу з урахуванням еквівалентної електричної схеми паралельного з'єднання вісцерального і підшкірного жиру, показала у більшості пацієнтів з ЦД 2 типу, спрямованих на ортопедичне лікування, перевищення норми абдомінального ожиріння. Застосування розробленого ЛПК призвело в середньому по групі за період лікування до певного зниження рівня вісцерального жиру, в той час як в групі порівняння при цьому спостерігалось деяке його збільшення.

Проведені дослідження показали, що у пацієнтів з ЦД 2 типу, спрямованих на ортопедичне лікування, швидкість ультразвукової хвилі в п'яткової кістки (SOS) була незначно нижче середньостатистичної норми, що свідчить про незначний вплив ЦД 2 типу на загальну мінералізацію кісткових тканин пацієнтів. При цьому показник загасання ультразвукової хвилі в п'ятковій кістці на різних частотах (BUA) пацієнтів з ЦД 2 типу, що характеризує архітектоніку кістки, виявився нижчим за норму на 84%, що свідчить про значні зміни при цьому в структурі кісткових тканин, пов'язаних з остеопенією та остеопорозом. Ці процеси призводять до збільшення відстані між трабекулами кістки, зменшення їх по товщині, що призводить в свою чергу до збільшення розсіювання і відображення в кістці низькочастотних ультразвукових хвиль (зменшується явище огинання хвилею трабекул за рахунок явища дифракції). Збільшення загасання в кістці ультразвукової хвилі на низьких частотах призводить до зменшення градієнта ослаблення хвилі на низьких і високих частотах і, отже, зменшення BUA. Проведення лікувально-профілактичних заходів 2 рази на рік призвело до збільшення за рік спостережень в основній групі пацієнтів індексу BUA в 1,62 рази, що свідчить про певне поліпшення структури кісткових тканин. Індекс якості кістки (BQI) є похідною величиною від швидкості поширення ультразвукової хвилі в кістці SOS і BUA і являє собою інтегральну характеристику якості кістки. У початковому стані у пацієнтів з ЦД 2 типу індекс BQI був на 51% нижче норми, а в результаті проведених лікувально-профілактичних заходів в основній групі пацієнтів він збільшився за рік спостережень на 29%. Очевидно, що збільшення індексу BQI визначалося, в першу чергу, збільшенням при цьому індексу BUA, тобто поліпшенням архітектоніки кістки у пацієнтів с ЦД 2 типу, які отримували ЛПК супроводу ортопедичного лікування.

## **ВИСНОВКИ**

У дисертаційній роботі представлено патогенетично, експериментально та клінічно обґрунтоване рішення актуальної проблеми стоматології – підвищення ефективності ортопедичного лікування пацієнтів з цукровим діабетом за рахунок оптимізації діагностики, експериментального, молекулярно-генетичного та епігенетичного уточнення пускового механізму каскаду порушень та розробки обґрунтованого лікувально-профілактичного комплексу супроводу ортопедичного лікування з використанням дентальних

імплантатів, що включав препарати протизапальної, детоксикантної, антиоксидантної, регулюючої мікробіоценоз дії, а також ті, що пригнічують патогенну мікрофлору, регулюють резорбцію і остеогенез кісткових тканин на різних етапах лікування.

1. Аналіз літературних даних свідчить про складність і проблематичність дентальної імплантації та подальшого ортопедичного лікування дорослих пацієнтів з цукровим діабетом. Тому для обґрунтування і розробки лікувально-профілактичних заходів супроводу такого лікування необхідно було провести відповідні експериментальні дослідження на тваринах, генетичні та епігенетичні дослідження за участю пацієнтів з цукровим діабетом, а також клінічну та клініко-лабораторну оцінку ефективності лікувально-профілактичного комплексу супроводу ортопедичного лікування.

2. Дослідження сироватки крові щурів показало розвиток цукрового діабету 2 типу під впливом ін'єкцій протаміну, а саме наявності гіперглікемії, зниження неспецифічного антимікробного і антиоксидантного захисту організму і, як наслідок, інтенсифікації системного запалення, активації ПОЛ і розвитку бактеріємії. Установка імплантатів на верхню щелепу тварин з ЦД 2 типу привела до більшого зниження факторів неспецифічної резистентності активності каталази (0,28 мкат/л) і лізоциму (42,8 од/л) з одночасним збільшенням ступеня бактеріємії, генералізованого дисбіозу (3,79) і активації ПОЛ (МДА – 16 ммоль/кг). Проведення профілактичних заходів за пропонованою схемою ефективно попереджало зареєстровані порушення в сироватці крові тварин з ЦД 2 типу і після установки імплантатів. За допомогою комплексу препаратів вдалося стабілізувати рівень глюкози і МДА, активність еластази та уреаз, ступінь дисбіозу, а також зберегти на високому рівні показники неспецифічного захисту – активність каталази і лізоциму в сироватці крові щурів, яким встановлювали імплантати на фоні моделювання ЦД 2 типу.

3. В результаті проведеного біохімічного аналізу у експериментальних тварин можна зробити висновок, що розвиток цукрового діабету 2 типу індукує зниження неспецифічного антимікробного і антиоксидантного захисту тканин ясен, що, в свою чергу, призводить до розвитку запалення, збільшення проникності слизової оболонки, посилення контамінації ясен умовно патогенними бактеріями, активації ПОЛ в порожнині рота. В тканинах пародонта щурів розвиваються ішемічні і дистрофічні процеси, що ведуть до розвитку деструктивно-запальних процесів.

4. Фіксація в щелепі щурів імплантатів в умовах цукрового діабету привела до більш значного пригнічення антимікробного захисту (активності лізоциму – 83 од/кг) і інтенсифікації запалення і ПОЛ (МДА – 16 ммоль/кг), підвищення ступеня дисбіозу (3,79) в яснах за рахунок кількісного збільшення умовно-патогенної мікробіоти в ротовій порожнині тварин. При ЦД 2 типу також знижувалась мінералізація кісткової тканини. Проведені дослідження показали також високу профілактичну протизапальну, антиоксидантну та

антимікробну ефективність комплексу препаратів, які застосовували в процесі експерименту.

5. Фіксація імплантатів у щурів на фоні моделювання цукрового діабету посилювала морфологічну картину деструктивно-запальних процесів в ротовій порожнині тварин з триваючими вазоконстрикторними змінами мікроциркуляторного русла зі звуженням артеріол і розширенням венул, що лежить в основі подальшої активації апоптозу і перебудови тканини ротової порожнини.

6. Запропонована схема лікувально-профілактичних заходів на фоні моделювання цукрового діабету і установки імплантатів призвела у щурів до нормалізації порушеної судинної картини мікроциркуляторного русла, до зниження активності апоптотичних процесів, до зменшення запальних процесів у м'яких і твердих тканинах ротової порожнини і до зниження активності резорбційних процесів твердих тканин.

7. При розробці лікувально-профілактичних заходів супроводу ортопедичного лікування на дентальних імплантатах у пацієнтів з метаболічними порушеннями в першу чергу необхідно враховувати для прогнозування ускладнень і виникнення та прогресування захворювань тканин пародонта стан маркерів остеогенезу генів *Coll1A1* і *VDR*, ендотеліального фактору *VEGF*, фактору антиоксидантного захисту *PON*, маркерів метаболізму ліпопротеїнів *APOE*, проліферації остеобластів *TGF* і маркера реакції кісткових тканин на навантаження *NOS*;

8. Молекулярно-генетичне тестування поліморфізму генів *Coll1A1* -1997G / T, *MMP1*-1607insG, *MMP9* A-8202G, *TIMP1*C536T пацієнтів з ЦД 2 типу, які потребували ортопедичного лікування з використанням дентальних імплантатів, визначило групи «ризик»: 9% складають пацієнти з функціонально неповноцінним алелем T поліморфізму -1997G / T гена *Coll1A1*; функціонально неповноцінні алелі генів *MMP1*-1607insG і *MMP9* A-8202G виявлені у 31,8% і 54,5% пацієнтів відповідно; серед обстежених пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу не виявлено поліморфізму C536T гена *TIMP-1*.

9. Молекулярно-генетичне тестування поліморфізму генів трансформуючого фактору росту *TGF* T869C і інсулінових факторів росту *IGF1* 2716G / A, *IGF2* 3323 G / A у пацієнтів з діабетом 2 типу, які потребують ортопедичного лікування з використанням дентальних імплантатів виявило, що 31,8% пацієнтів є носіями алелі C поліморфізму T869C гена *TGF-β1*, 45,5% в гетерозиготною формі T / C і 9% в гомозиготній CC, що передбачає у даних пацієнтів зниження мінеральної щільності кістки та діабетичні мікросудинні ускладнення.

10. Наявність мутованого алеля A поліморфізму 2716G / A гена *IGF-1* у 50% обстежених пацієнтів обумовлює більш низькі рівні експресії гена *IGF-1*, що посилюються наявністю діабету. Мінорний алель A поліморфізма 3323 G / A гена *IGF-2* переважав в даній групі пацієнтів (68,2%), частота мінорного генотипу AA становила 36,4%, що пов'язано з низькими циркулюючими рівнями інсулінового фактору росту 2. Ортопедичне лікування пацієнтів з

цукровим діабетом з використанням імплантів має супроводжуватися проведенням лікувально-профілактичних заходів, що впливають на їх остеointegraцію.

11. У пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом виявлено достовірне додаткове зниження рівня метильованої ДНК LINE1 в тканинах ясен і крові з цукровим діабетом 2 типу та метаболічним синдромом у порівнянні з пацієнтами без метаболічних порушень. Отримані результати генетичних досліджень необхідно враховувати при розробці лікувально-профілактичного супроводу ортопедичного лікування пацієнтів з МС і ЦД 2 типу.

12. Проведення розроблених лікувально-профілактичних заходів супроводу ортопедичного лікування пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу дозволило знизити щодо групи порівняння більш ніж в 3 рази відсоток ускладнень легкої і середньої тяжкості і збільшити більш ніж в 2 рази відсоток пацієнтів без ускладнень, покращити пародонтальні індекси, біохімічні показники ротової рідини, що свідчить про досить високу клінічну ефективність розробленого лікувально-профілактичного комплексу.

13. Отримані результати свідчать про те, що у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, спрямованих на ортопедичне лікування, спостерігався знижений бар'єрний захист ясен, що свідчить про наявність в яснах запалення. Крім того, у них спостерігалось порушення функціонального стану мікрокапілярного русла ясен, при якому під дією ЖН замість збільшення кровотоку в капілярах відбувалося їх спазмування. Застосування ЛПК призвело у пацієнтів основної групи до певної нормалізації функціонального стану мікрокапілярного русла ясен і до зниження ступеня запальних процесів в ній, що корелювало і з поліпшенням їх стоматологічного статусу.

14. У пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, спрямованих на ортопедичне лікування з використанням імплантів, спостерігалось перевищення норми показників жирового обміну, що призводить до ряду негативних процесів в організмі, які ускладнюють профілактику і лікування патології тканин пародонта. Застосування 2 рази на рік розробленого ЛПК, призвело у них до зниження відхилення від норми індексу маси тіла (в 1,17 рази), жирової маси (в 1,1 рази), індексу жирової маси (в 1,1 рази), відсотку жирової маси (в 1,1 рази) та рівня вісцерального жиру (в 1,4 рази). Крім того, лікувально-профілактична терапія в основній групі пацієнтів призвела до помітного поліпшення, в першу чергу, структури кістки (індекс ВUA збільшився в 1,62 рази) і, отже, поліпшенню її якості (індекс ВQI збільшився в 1,29 рази).

## **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Рекомендувати для підвищення ефективності профілактики ускладнень при ортопедичному лікуванні пацієнтів з цукровим діабетом використовувати детоксиканти, регулятори мікробіоценозу, препарати, що пригнічують патогенну мікрофлору, антиоксиданти, біофлавоноїди, вітамінно-мінеральні комплекси.



2. Рекомендувати для уточнення плану та оптимізації лікувально-профілактичних заходів супроводу ортопедичного лікування пацієнтів з ЦД 2 типу проводити на клітинах букального епітелію молекулярно-генетичну оцінку стану маркерів остеогенезу CollA1 і VDR, ендотеліального фактора VEGF, фактору антиоксидантного захисту PON, проліферації остеобластів TGF та маркера реакції кісткових тканин на навантаження NOS.

3. Рекомендувати при розробці лікувально-профілактичних заходів супроводу ортопедичного лікування пацієнтів з ЦД 2 типу за допомогою імплантатів проводити оцінку показників жирового обміну в організмі, рівень функціональних реакцій в порожнині рота і показників кісткового метаболізму.

4. Рекомендувати використовувати на різних етапах ортопедичного лікування пацієнтів з ЦД 2 типу розроблений і апробований в клініці ЛПК, що включає препарати «ПОІС», «Імунікум», «Селен+цинк актив», «Алфавіт» і «Екстракт гінкго білоби та виноградних кісточок».

### **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:**

1. Рожко П. Д. Клиническая эффективность лечебно-профилактических мероприятий сопровождения ортопедического лечения пациентов с сахарным диабетом / П. Д. Рожко // Colloquium journal. – 2020. – № 29 (81). – С. 28-32.

2. Рожко П. Д. Ортопедическое лечение пациентов с сахарным диабетом / П. Д. Рожко // Colloquium journal. – 2020. – № 27 (79). – С. 43-50.

3. Демьяненко С. А. Состояние пародонта у крыс после имплантологической операции на фоне сахарного диабета 2 типа / С. А. Демьяненко, М. Г. Дробязко, П. Д. Рожко // Российский стоматологический журнал. – 2017. – Т.21. – №6. – С. 313-316. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

4. Демьяненко С. А. Пародонтопротекторное действие комплекса антибиотических средств при экспериментальной имплантологии на фоне сахарного диабета / С. А. Демьяненко, м. Г. Дробязко, П. Д. Рожко [и др.] // Российский вестник дентальной имплантологии. – 2018. – №3-4. – С. 21-25. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

5. Деньга А. Э. Минерализационные процессы в костной ткани крыс при экспериментальном моделировании метаболического синдрома и ортодонтического перемещения зубов / А. Э. Деньга, П. Д. Рожко, О. А. Макаренко // Вестник стоматологии. – 2019. – Т.31. – №1. – С. 11-14. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

6. Деньга А. Э. Влияние витаминно-минерального комплекса «магний активный» на состояние крови и тканей пародонта крыс в условиях моделирования метаболического синдрома / А. Э. Деньга, П. Д. Рожко, С. А.

Шнайдер // Вісник морської медицини. – 2019. – №1. – С. 57-64. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

7. Деньга А. Э. Оценка нарушений в генетических маркерах, связанных с костным метаболизмом у пациентов с зубочелюстными аномалиями на фоне метаболического синдрома / А. Э. Деньга, Т. Г. Вербицкая, П. Д. Рожко // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2020. – №1 (59). – С. 59-64. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

8. Рожко П. Д. Исследование полиморфизма генов COL1A1-1997G/T, MMP1-1607INSG, MMP9 A-8202G, TIMP1C536T у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, направленных на дентальную имплантацию / П. Д. Рожко, О. В. Деньга, Т. Г. Вербицкая // Colloquium journal. – 2020. – №19 (71). – С. 27-30. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

9. Рожко П. Д. Изучение полиморфизма генов трансформирующего фактора роста TGF- $\beta$ 1 T869C и инсулиновых факторов роста IGF-1 1245G/A, IGF-2 3323 G/A у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при дентальной имплантации / П. Д. Рожко, О. В. Деньга, Т. Г. Вербицкая, С. А. Шнайдер // Colloquium journal. – 2020. – №30 (82). – С. 63-67. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

10. Рожко П. Д. Метилирование промоторов генов IL6 и MMP13 у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа при хроническом пародонтите / П. Д. Рожко, О. В. Деньга, Т. Г. Вербицкая, С. А. Шнайдер // Інновації в стоматології. – 2019. – №2. – С. 59-66. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

11. Рожко П. Д. Биохимические показатели сыворотки крови крыс при моделировании сахарного диабета 2 типа, установке имплантатов и проведении лечебно-профилактических мероприятий / П. Д. Рожко, О. В. Деньга, О.А. Макаренко // Colloquium journal. – 2020. – №22 (74). – С. 54-58. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

12. Рожко П. Д. Влияние моделирования сахарного диабета 2 типа и фиксации имплантатов на биохимические показатели тканей пародонта крыс / П. Д. Рожко, О. В. Деньга, О.А. Макаренко, С. А. Шнайдер // Вісник стоматології. – 2020. – №2. – С. 22-26. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

13. Рожко П. Д. Биохимические показатели воспаления и антиоксидантной защиты в ротовой жидкости пациентов с сахарным диабетом 2 типа в процессе комплексного ортопедического лечения / П. Д. Рожко, О. В. Деньга, О.А. Макаренко // Colloquium journal. – 2020. – №24 (76). – С. 26-30. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

14. Рожко П. Д. Состояние микробиоценоза в полости рта пациентов с сахарным диабетом 2 типа при комплексном ортопедическом лечении / П. Д. Рожко, О. В. Деньга, О.А. Макаренко // Norwegian Journal of development of the International Science. – 2020. – Vol. 1. – № 46. – P. 31-34. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

15. Рожко П. Д. Метаболические процессы в организме у пациентов с сахарным диабетом в процессе ортопедического лечения // П. Д. Рожко, О. В. Деньга, С. А. Шнайдер, О. А. Макаренко // EESJ. – 2020. – № 8 (60). – С. 18-21. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

16. Рожко П. Д. Биофизические показатели тканей пародонта у пациентов с сахарным диабетом в процессе комплексного ортопедического лечения / П. Д. Рожко, Э. М. Деньга // Вісник стоматології. – 2020. – № 3. – С. 60-64. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

17. Рожко П. Д. Патологические изменения в слизистой оболочке и сосудах микроциркуляторного русла полости рта крыс при моделировании сахарного диабета / П. Д. Рожко, В. В. Гаргин // Journal of Education, Health and Sport. – 2020. – № 10 (7). – С. 438-444. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

18. Рожко П. Д. Морфологические изменения в полости рта крыс при моделировании сахарного диабета и установки имплантатов / П. Д. Рожко, В. В. Гаргин // Colloquium journal. – 2020. – №31(83). – С. 71-76. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

19. Рожко П. Д. Эффективность лечебно-профилактических мероприятий при моделировании у крыс сахарного диабета и установки имплантатов / П. Д. Рожко, В. В. Гаргин // Colloquium journal. – 2020. – № 28 (80). – С. 33-37. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

20. Рожко П. Д. Показатели качества кости и жировой массы тела у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в процессе ортопедического лечения / П. Д. Рожко, Э. М. Деньга // Norwegian Journal of development of the International Science. – 2020. - № 49 (1). – С. 18-22. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

21. Рожко П. Д. Антиоксидантная и антимикробная активность ротовой жидкости пациентов с сахарным диабетом в процессе комплексного ортопедического лечения / П. Д. Рожко // Актуальні досягнення медичних наукових досліджень в Україні та країнах ближнього зарубіжжя : міжнародна наук.-практ. конференція., Київ, 2-3 жовтня 2020 р. : тези допов. – Київ, 2020. – 63-66.

22. Рожко П. Д. Влияние лечебно-профилактических мероприятий на показатели микробиоценоза полости рта у пациентов с сахарным диабетом 2

типа в процессе ортопедического лечения / П. Д. Рожко // Вітчизняна та світова медицина: вимоги сьогодення : міжнародна наук.-практ. конференція., Дніпро, 9-10 жовтня 2020 р. : тези допов. – Київ, 2020. – 48-51.

23. Рожко П. Д. Состояние тканей пародонта у пациентов с сахарным диабетом при комплексном ортопедическом лечении / П. Д. Рожко // Медичні та фармацевтичні науки: історія, сучасний стан та перспективи досліджень : міжнародна наук.-практ. конференція., Одеса, 16-17 жовтня 2020 р. : тези допов. – Одеса, 2020. – 54-59.

24. Рожко П. Д. генетическая предрасположенность к стабильности зубных имплантатов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / П. Д. Рожко // Актуальні питання сучасної медицини: наукові дискусії : міжнародна наук.-практ. конференція., Львів, 23-24 жовтня 2020 р. : тези допов. – Львів, 2020. – 36-40.

### АНОТАЦІЯ

**Рожко П. Д. Патогенетичне обґрунтування профілактики ускладнень в осіб з цукровим діабетом при ортопедичному лікуванні на дентальних імплантатах (клініко-експериментальне дослідження).** – 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, 2021.

Аналіз літературних даних свідчить про складність і проблематичність ортопедичного лікування на імплантатах дорослих пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД). Експериментальні дослідження на тваринах при моделюванні ЦД та імплантологічного втручання показали зниження при цьому факторів неспецифічної резистентності, антимікробного і антиоксидантного захисту організму і, як наслідок, інтенсифікації системного запалення і активації перекисного окислення ліпідів.

Проведені генетичні та епігенетичні дослідження у пацієнтів з ЦД, направлених на ортопедичне лікування показали суттєві порушення в організмі маркерів остеогенезу, фактору антиоксидантного захисту, маркерів метаболізму ліпопротеїнів, проліферації остеобластів і маркера реакції кісткових тканин на навантаження, що свідчить про необхідність враховувати ці результати при ортопедичному лікуванні таких пацієнтів.

Застосування розробленого ЛПК супроводу ортопедичного лікування на дентальних імплантатах пацієнтів з цукровим діабетом дозволило знизити відносно групи порівняння більш ніж в 3 рази відсоток ускладнень легкої і середньої тяжкості і збільшити більш ніж в 2 рази відсоток пацієнтів без ускладнень, покращити пародонтальні індекси, біохімічні та біофізичні показники ротової рідини, функціональний стан мікрокапілярного русла та бар'єрний захист ясен, показники жирового обміну і якості кісткових тканин.

**Ключові слова:** ортопедичне лікування, імплантати, цукровий діабет, експеримент, клініко-лабораторні дослідження.

## АННОТАЦИЯ

**Рожко П. Д. Патогенетическое обоснование профилактики осложнений у лиц с сахарным диабетом при ортопедическом лечении на дентальной имплантатах (клинико-экспериментальное исследование). – На правах рукописи.**

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.22 – стоматология. – Государственное учреждение «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии НАМН Украины», Одесса, 2021.

Анализ литературных данных свидетельствует о сложности и проблематичности ортопедического лечения на имплантатах пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа. Исследование сыворотки крови крыс показало, что развитие СД ведет к снижению неспецифической, антимикробной и антиоксидантной защиты организма. Установка имплантатов на верхнюю челюсть животных с СД привела к дополнительному снижению факторов неспецифической резистентности (снижению активности каталазы, лизоцима и увеличению степени бактериемии, генерализованному дисбиозу и активации ПОЛ). В тканях пародонта крыс развивались ишемические и дистрофические процессы, ведущие к развитию деструктивно-воспалительных процессов. Фиксация имплантатов у крыс на фоне моделирования СД усиливала морфологическую картину деструктивно-воспалительных процессов в ротовой полости животных с продолжающимися сосудосуживающими изменениями микроциркуляторного русла, с сужением артериол и расширением венул, что лежит в основе дальнейшей активации апоптоза и перестройки ткани ротовой полости. При моделировании СД также снижалась минерализация костной ткани крыс.

При разработке лечебно-профилактических мероприятий сопровождения ортопедического лечения пациентов с метаболическими нарушениями, в первую очередь необходимо учитывать для прогнозирования осложнений и возникновения и прогрессирования заболеваний тканей пародонта состояние генов – маркеров остеогенеза Col1A1 и VDR, эндотелиального фактора VEGF, фактора антиоксидантной защиты PON, маркеров метаболизма липопротеинов АРОЕ, пролиферации остеобластов TGF и маркера реакции костных тканей на нагрузку NOS. Проведенное молекулярно-генетическое тестирование полиморфизма генов у пациентов с СД, нуждающихся в ортопедическом лечении с использованием дентальных имплантатов, определило группы «риска». Полученные результаты генетических исследований необходимо учитывать при разработке лечебно-профилактического сопровождения ортопедического лечения пациентов с метаболическим синдромом и СД2 типа.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у пациентов с СД 2 типа, направленных на ортопедическое лечение, наблюдалась сниженная барьерная защита десен, что свидетельствует о наличии в деснах воспаления. Кроме того, у них наблюдалось нарушение функционального состояния микрокапиллярного русла десен, при котором под действием жевательной нагрузки вместо увеличения кровотока в капиллярах происходило их спазмированию. У пациентов с СД 2 типа, направленных на ортопедическое

лечение с использованием имплантатов, также наблюдалось превышение нормы показателей жирового обмена, что приводит к ряду негативных процессов в организме, которые затрудняют профилактику и лечение патологии тканей пародонта, нарушению структуры костных тканей.

Проведение разработанных лечебно-профилактических мероприятий сопровождения ортопедического лечения пациентов с СД 2 типа позволило снизить относительно группы сравнения более чем в 3 раза процент осложнений легкой и средней тяжести и увеличить более чем в 2 раза процент пациентов без осложнений, привело у пациентов основной группы к определенной нормализации функционального состояния микрокапиллярного русла десен и к снижению степени воспалительных процессов в них, что коррелировало и с улучшением их стоматологического статуса, снизило отклонения от нормы индекса массы тела, жировой массы, индекса жировой массы, процент жировой массы и уровня висцерального жира, а также улучшило структуру кости (BUA и BQI) и, следовательно, ее качество.

**Ключевые слова:** ортопедическое лечение, имплантаты, сахарный диабет, эксперимент, клинично-лабораторные исследования.

## ANNOTATION

**Rozhko P.D. Pathogenetic study prevention of complications in diabetic patients with orthopedic treatment on dental implants (clinical and experimental study).** – On the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences in specialty 14.01.22 - Stomatology. - State Establishment "The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Odessa, 2021.

Analysis of published data shows the complexity and difficulty of orthopedic treatment of adult patients with diabetes. Experimental animal studies in modeling diabetes and dental implantation showed a decrease interference with factors of nonspecific resistance, antimicrobial and antioxidant defense of the body and, consequently, the intensification of systemic inflammation and activation of lipid per oxidation. Conducted genetic and epigenetic studies in patients with diabetes, aimed at orthopedic treatment showed significant disturbances in the body markers of bone formation, factor antioxidant markers of metabolism of lipoproteins, proliferation of osteoblasts and a marker of bone tissue response to stress that demonstrates the need to consider these results in orthopedic treatment of such patients. The application of the developed treatment and prophylactic complex of orthopedic treatment support on dental implants of patients with diabetes allowed to reduce relative to the comparison group more than 3 times the percentage of mild and moderate complications and increase more than twice the percentage of patients without complications, improve periodontal and biophysical parameters of oral liquid, functional state of the microcapillary bed and barrier protection of the gums, indicators of fat metabolism and bone quality.

**Key words:** orthopedic treatment, implants, diabetes mellitus, experiment, clinical and laboratory study.