

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ВАСЬКО МАРИНА ЮРІЇВНА

УДК 616.314.17-002-085:613.13/.168

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОСОБЛИВОСТІ ТЕРАПЕВТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО
ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ II СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ В
ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ДОБОВИХ БІОЛОГІЧНИХ РИТМІВ ЛЮДИНИ**

221 - «Стоматологія»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

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

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

**Науковий керівник: завідувачка кафедри
пропедевтики терапевтичної стоматології ПДМУ,**

доктор медичних наук, професор

ТКАЧЕНКО ІРИНА МИХАЙЛІВНА

Полтава-2024

АНОТАЦІЯ

Васько М.Ю. Особливості терапевтичного лікування хронічного генералізованого пародонтиту II ступеня тяжкості в залежності від добових біологічних ритмів людини. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису. Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 221 - «Стоматологія» - Полтавський державний медичний університет МОЗ України, 2024.

Дисертаційна робота присвячена вирішенню актуального науково-практичного завдання сучасної стоматології – клініко-лабораторного обґрунтування вибору оптимальної методики пародонтального лікування із застосуванням препарату із хроноособливостями.

Захворювання тканин пародонту діагностуються з кожним роком усе частіше і займають панівне місце у структурі стоматологічних захворювань. За даними ВООЗ, поширеність захворювань тканин пародонту досягає 80-100% в різних вікових групах. Прогресування генералізованого пародонтиту призводить до створення вогнищ хронічної інфекції, зниження резистентності організму, втрати основних функцій зубощелепної системи, що в підсумку сприяє зниженню якості життя та призводить до порушення працездатності.

За останні 10–15 років розповсюдженість захворювань пародонту значно підвищилась, особливо в підлітків та осіб молодого віку. Це наштовхує на думку про те, що донозологічна діагностика недостатня, існуючі методи їх прогнозування і профілактики недосконалі, а методи лікування бажають бути більш ефективними та враховувати індивідуальні особливості кожного пацієнта, наприклад добові біоритми.

Перед проведенням ряду клінічних та лабораторних досліджень пацієнтів було поділено на чотири групи. До I групи (контрольної) увійшло 18 осіб зі здоровим пародонтом та відсутньою або компенсованою соматичною патологією. До II групи включили 12 досліджуваних із

встановленим діагнозом хронічний генералізований пародонтит II ступеня тяжкості та обраною стандартною методикою лікування. До III групи увійшло 12 осіб із встановленим діагнозом хронічний генералізований пародонтит II ступеня тяжкості та обраною схемою лікування, що включала стандартну методику та призначення піоглітазону, який призначався у рекомендовані часи прийому, а саме в ранкові години. До IV групи увійшло 12 досліджуваних із встановленим діагнозом хронічний генералізований пародонтит II ступеня тяжкості та обраною схемою лікування, що включала стандартну методику та призначення піоглітазону всупереч рекомендованих годин прийому, а саме у вечірні години.

Першим етапом нашого дослідження було дослідити клінічні показники, які характеризують гігієнічний стан, тяжкість запального процесу у тканинах пародонту, кровоточивість при зондуванні, глибину пародонтальних кишень, а також втрату епітеліального прикріплення у досліджуваних групах до проведення лікувальних заходів. Для визначення впливу хронічного генералізованого пародонтиту на рівень якості життя пацієнтів додатково вимірювали фізичну (PH) та психічну шкалу (MH) рівня якості життя за анкетною MOS SF-36.

Середні показники гігієнічного індексу ОНІ-S серед пацієнтів II, III та IV груп відображали незадовільний рівень гігієни порожнини рота у порівнянні із контрольною групою із хорошим рівнем гігієни. Показник спрощеного гігієнічного індексу ОНІ-S серед пацієнтів I групи складав $0,406 \pm 0,034$, серед пацієнтів II групи - $2,5 \pm 0,06$, III групи - $2,633 \pm 0,056$, IV групи - $2,5 \pm 0,059$.

Оцінка індексу РМА виявила середній ступінь тяжкості гінгівіту у II, III та IV групах, що відповідало показникам $0,366 \pm 0,011$, $0,38 \pm 0,012$ та $0,378 \pm 0,01$, відповідно. Показник папілярно-маргінально-альвеолярного індексу РМА серед пацієнтів контрольної групи складав $0,033 \pm 0,004$, що відповідало легкому ступеню гінгівіту.

Середні показники пародонтального індексу Рассела серед пацієнтів II,

III та IV груп відповідали тяжкому ступеню патології пародонту: $4,668 \pm 0,155$, $4,708 \pm 0,132$ та $4,575 \pm 0,089$, відповідно. Пародонтальний індекс Рассела у контрольній групі склав $0,111 \pm 0,008$, що відповідало початковому ступеню патології пародонту.

Показник кровоточивості ясен ВОР серед пацієнтів II групи склав $0,266 \pm 0,009$, серед пацієнтів III групи - $0,273 \pm 0,007$, а досліджуваних IV групи - $0,278 \pm 0,006$. Пацієнти контрольної групи продемонстрували показник $0,031 \pm 0,003$.

Аналізуючи отримані результати, встановили, що середня глибина пародонтальних кишень у пацієнтів I групи склав $0,167 \pm 0,012$ мм, у пацієнтів II групи - $2,556 \pm 0,124$ мм, серед пацієнтів III групи - $2,506 \pm 0,091$ мм, а IV групи - $2,354 \pm 0,09$ мм. Варто зазначити, що середні показники глибини пародонтальних кишень бокової групи зубів у пацієнтів досліджуваних груп виявилися значно вищими, ніж такі ж показники фронтальної групи зубів: I групи - $0,225 \pm 0,019$ мм та $0,037 \pm 0,013$ мм, II групи - $3,154 \pm 0,147$ мм та $1,534 \pm 0,192$ мм, III групи - $3,063 \pm 0,162$ мм та $1,454 \pm 0,111$ мм, IV групи - $2,799 \pm 0,174$ мм та $1,486 \pm 0,126$ мм, відповідно.

Середній показник втрати епітеліального прикріплення у пацієнтів I групи склав $0,187 \pm 0,015$ мм, у пацієнтів II групи - $2,632 \pm 0,131$ мм, серед пацієнтів III групи - $2,616 \pm 0,103$ мм, а серед пацієнтів IV групи - $2,418 \pm 0,117$ мм. Виходячи із значень середньої глибини пародонтальних кишень, середні показники втрати епітеліального прикріплення бокової групи зубів також були значно вищі, ніж такі ж показники фронтальної групи зубів: I групи - $0,237 \pm 0,021$ мм та $0,067 \pm 0,018$ мм, II групи - $3,243 \pm 0,153$ мм та $1,597 \pm 0,203$ мм, III групи - $3,188 \pm 0,164$ мм та $1,568 \pm 0,138$ мм, IV групи - $2,882 \pm 0,193$ мм та $1,577 \pm 0,156$ мм, відповідно.

У нашому дослідженні отримали статистично значимі знижені значення фізичної шкали здоров'я (PH) у пацієнтів II, II та IV груп у порівнянні з контрольною групою, що ймовірно свідчить про негативний вплив хронічного генералізованого пародонтиту на загальний фізичний стан. На

момент дослідження у осіб контрольної групи показник складав $56,594 \pm 0,649$, у пацієнтів II групи - $47,658 \pm 0,434$, у досліджуваних III групи - $48,042 \pm 0,375$, IV групи - $48,317 \pm 0,217$.

Також варто відмітити, що ми отримали статистично значимі знижені значення шкали психічного здоров'я (МН) у пацієнтів із діагнозом хронічний генералізований пародонтит II ступеня тяжкості у порівнянні з контрольною групою: I група - $45,617 \pm 1,220$, II група - $31,933 \pm 0,583$, III група - $32,208 \pm 0,513$, IV група - $34,233 \pm 0,471$. Дані зміни вказують на вплив патологічних змін при генералізованому пародонтиті на психоемоційне здоров'я досліджуваних, викликаючи дискомфорт та пригнічення.

Наступним етапом нашого дослідження стало визначення основних генів циркадного годинника порожнини рота, які мають вплив на добовий хронотип працездатності та подальше їх дослідження. Циркадна регуляція нормальних фізіологічних та метаболічних процесів здійснюється за рахунок коливань експресії генів, що контролюються циркадним годинником, або clock-controlled genes (CCGs). У нашому дослідженні ми вивчали ранкову та вечірню експресію *Per1*, *Cry1*, *Bmal1* та *Clock* серед осіб контрольної групи в залежності від хронотипу, віку та статі.

Отримані результати показали, що *Per1* демонструє однакову ритмічну експресію, яка досягає максимуму рано вранці (о 07:00) і знижується ввечері, незалежно від хронотипу, віку та статі. Крім того, вечірня експресія *Per1* серед учасників 36-40 років була вищою, ніж серед учасників 41-45 років. До того ж було встановлено, що хронотип і стать не впливають на експресію *Per1*.

Було встановлено вечірнє превалювання експресії *Clock* у жайворонків та сов, як у чоловіків, так і у жінок. Серед двох вікових груп *Clock* показав вищий рівень вечірньої експресії в першій віковій групі (36-40 років) і не мав статистично значимої різниці між показниками в другій віковій групі (41-45 років). Вечірня експресія *Clock* була вищою у осіб з вечірнім хронотипом, ніж з ранковим. Стать і вік не виявили ніякого впливу на експресію *Clock*.

Експресія *Bmall* показала максимальний рівень увечері (о 19:00) і поступове зниження до ранку (о 07:00), незалежно від хронотипу, статі та віку. Хронотип, стать і вік не виявили ніякого впливу на експресію *Bmall*.

Рівень експресії *Cry1* виявився вищим о 19:00 серед учасників 41-45 років і серед жінок. Отримані результати щодо експресії *Cry1* у різних групах по хронотипу, серед досліджуваних 36-40 років та серед чоловіків не були статистично значимими. Хронотип, стать і вік не виявили ніякого впливу на експресію *Cry1*.

Після цього проводили визначення рівня ранкової та вечірньої експресії *Per1*, *Cry1*, *Bmall* та *Clock* у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості. Для проведення даного дослідження було обрано 5 осіб II групи, 6 осіб III групи та 5 осіб IV групи.

Проаналізувавши отримані дані, ми виявили, що показники експресії генів циркадного годинника *Per1*, *Clock*, *Bmall*, *Cry1* у різних групах не співпадають між собою, інколи мають хаотичний порядок та не піддаються закономірностям нормальної циркадної експресії генів, яку вивчали в багатьох дослідженнях. Можемо припустити, що такий розмах у показниках спричинений впливом десинхронозу на механізми циркадної регуляції у клітинах букального епітелію.

Для того, щоб прослідкувати ефективність проведеного лікування, у нашій роботі ми проводили оцінку клінічних та лабораторних показників у терміни 3 місяці, 6 місяців та 1 рік у II, III та IV групах у порівнянні з контрольною групою.

Аналіз отриманих лабораторних даних серед досліджуваних II групи показав, що рівень ранкової та вечірньої експресії *Per1*, *Clock* та *Cry1* збільшився через 1 рік після проведеного лікування у порівнянні з початковими показниками. До того ж, зміна показників вечірньої експресії *Cry1* була статистично значимою. Ранкова та вечірня експресія *Bmall* продемонструвала знижені показники через 1 рік після проведеного лікування у порівнянні з початковими показниками. Було виявлено, що

ранкова та вечірня експресія *Per1*, вечірня експресія *Cry1* та ранкова експресія *Bmal1* після лікування були майже рівні експресії досліджуваних контрольної групи.

Оцінка результатів серед досліджуваних III групи показала, що рівень ранкової та вечірньої експресії *Per1*, *Cry1*, а також вечірньої експресії *Clock* збільшився через 1 рік після проведеного лікування у порівнянні з початковими показниками. До того ж, зміна показників ранкової експресії *Per1* та вечірньої експресії *Cry1* була статистично значимою. Ранкова та вечірня експресія *Bmal1*, а також ранкова експресія *Clock* продемонструвала знижені показники через 1 рік після проведеного лікування у порівнянні з початковими показниками. Разом з тим, показники ранкової та вечірньої експресії *Per1*, ранкової експресії *Bmal1* та вечірньої експресії *Cry1* після лікування були близькими за значенням до показників експресії досліджуваних контрольної групи.

Аналіз отриманих даних серед досліджуваних IV групи виявив, що рівень ранкової та вечірньої експресії *Per1*, *Clock* та *Cry1* збільшився через 1 рік після проведеного лікування у порівнянні з початковими показниками. До того ж, зміна показників ранкової експресії *Per1* та *Cry1* була статистично значимою. Ранкова та вечірня експресія *Bmal1* продемонструвала знижені показники через 1 рік після проведеного лікування у порівнянні з початковими показниками. Варто відмітити, що ранкова та вечірня експресія *Per1*, *Bmal1*, а також вечірня експресія *Cry1* були майже рівні експресії досліджуваних контрольної групи.

Зміни показників гігієнічного індексу ОНІ-S з незадовільного рівня гігієни порожнини рота до хорошого рівня гігієни через 3 місяці, 6 місяців та через 1 рік мали статистичну значимість у II, III та IV групах. Індекс РМА зменшився з середнього ступеню тяжкості гінгівіту до легкого через 3 місяці, 6 місяців та через 1 рік. Дані зміни мали статистичну значимість у II, III та IV групах. Разом з тим, середні показники пародонтального індексу Рассела зменшилися з важкого ступеню пародонтиту до легкого через 3 місяці, 6

місяців та через 1 рік у досліджуваних групах, що було статистично значимим. Щодо індексу кровоточивості ВОР, ми отримали статистично значимі знижені показники через 3 місяці, 6 місяців та через 1 рік у II, III та IV групах.

Відповідно до покращення індексних показників ми спостерігали покращення показників глибини пародонтальних кишень та втрати епітеліального прикріплення. Показник глибини пародонтальних кишень у пацієнтів II групи зменшився з $2,556 \pm 0,124$ мм до лікування на $1,955 \pm 0,09$ мм через 3 місяці, на $1,92 \pm 0,08$ мм через 6 місяців, та на $1,871 \pm 0,077$ через 1 рік; у пацієнтів III групи змінився з $2,506 \pm 0,091$ мм до лікування на $1,876 \pm 0,07$ мм через 3 місяці, на $1,817 \pm 0,054$ мм через 6 місяців, та на $1,785 \pm 0,062$ мм через 1 рік; у пацієнтів IV групи – з $2,354 \pm 0,09$ мм до лікування на $1,768 \pm 0,08$ мм через 3 місяці, на $1,765 \pm 0,076$ мм через 6 місяців, та на $1,729 \pm 0,073$ мм через 1 рік, що мало статистичну значимість.

Варто відмітити, що показник глибини пародонтальних кишень бокової групи зубів у пацієнтів II групи зменшився з $3,154 \pm 0,147$ мм до лікування на $2,31 \pm 0,1$ мм через 3 місяці, на $2,245 \pm 0,088$ мм через 6 місяці, та на $2,18 \pm 0,092$ мм через 1 рік; у пацієнтів III групи зменшився з $3,063 \pm 0,162$ мм до лікування на $2,201 \pm 0,117$ мм через 3 місяці, на $2,097 \pm 0,09$ мм через 6 місяців, та на $2,058 \pm 0,101$ мм через 1 рік; у пацієнтів IV групи – з $2,799 \pm 0,174$ мм до лікування на $2,01 \pm 0,125$ мм через 3 місяці, на $2,004 \pm 0,118$ мм через 6 місяців, та на $1,957 \pm 0,124$ мм через 1 рік, що мало статистичну значимість.

Показник глибини пародонтальних кишень фронтальної групи зубів у пацієнтів II групи зменшився з $1,534 \pm 0,192$ мм на $1,346 \pm 0,12$ мм через 3 місяці, на $1,343 \pm 0,114$ мм через 6 місяців, та на $1,338 \pm 0,112$ мм через 1 рік; у пацієнтів III групи зменшився з $1,454 \pm 0,111$ мм на $1,28 \pm 0,062$ мм через 3 місяці, на $1,28 \pm 0,059$ мм через 6 місяців, та на $1,277 \pm 0,058$ мм через 1 рік; у пацієнтів IV групи - з $1,486 \pm 0,126$ мм на $1,286 \pm 0,077$ мм через 3 місяці, на $1,28 \pm 0,059$ мм через 6 місяців, та на $1,288 \pm 0,073$ мм через 1 рік, що не мало статистичної значимості.

Аналіз показників втрати епітеліального прикріплення показав зменшення показників у пацієнтів II групи з $2,632\pm 0,131$ мм до лікування на $2,028\pm 0,096$ мм через 3 місяці, на $1,993\pm 0,085$ мм через 6 місяців, та на $1,944\pm 0,082$ мм через 1 рік; у пацієнтів III групи - з $2,616\pm 0,103$ мм до лікування на $1,983\pm 0,078$ мм через 3 місяці, на $1,922\pm 0,063$ мм через 6 місяців, та на $1,894\pm 0,071$ мм через 1 рік; у пацієнтів IV групи - з $2,418\pm 0,117$ мм до лікування на $1,868\pm 0,086$ мм через 3 місяці, на $1,866\pm 0,081$ мм через 6 місяців, та на $1,829\pm 0,079$ мм через 1 рік, що мало статистичну значимість.

Варто також зазначити статистично значиме зниження показників втрати епітеліального прикріплення бокової групи зубів: у пацієнтів II групи - з $3,243\pm 0,153$ мм до лікування на $2,411\pm 0,105$ мм через 3 місяці, на $2,343\pm 0,094$ мм через 6 місяців, та на $2,281\pm 0,096$ мм через 1 рік; у пацієнтів III групи - з $3,188\pm 0,164$ мм до лікування на $2,322\pm 0,118$ мм через 3 місяці, на $2,217\pm 0,091$ мм через 6 місяців, та на $2,185\pm 0,102$ мм через 1 рік; у пацієнтів IV групи - з $2,882\pm 0,193$ мм до лікування на $2,128\pm 0,126$ мм через 3 місяці, на $2,125\pm 0,12$ мм через 6 місяців, та на $2,074\pm 0,124$ мм через 1 рік.

Проте зниження показників втрати епітеліального прикріплення фронтальної групи зубів не мала статистичної значимості: у пацієнтів II групи - з $1,597\pm 0,203$ мм до лікування на $1,396\pm 0,122$ мм через 3 місяці, на $1,395\pm 0,116$ мм через 6 місяців та на $1,388\pm 0,113$ мм через 1 рік; у пацієнтів III групи - з $1,568\pm 0,138$ мм до лікування на $1,388\pm 0,088$ мм через 3 місяці, на $1,388\pm 0,085$ мм через 6 місяців та на $1,385\pm 0,084$ мм через 1 рік; у пацієнтів IV групи - з $1,486\pm 0,126$ мм на $1,286\pm 0,077$ мм через 3 місяці, на $1,28\pm 0,059$ мм через 6 місяців, та на $1,288\pm 0,073$ мм через 1 рік.

Аналізуючи гігієнічні, гінгівальні та пародонтальні індексні показники, а також глибину пародонтальних кишень та втрату епітеліального прикріплення можемо помітити, що вже через 3 місяці після лікування бачимо суттєве клінічне покращення, яке зберігається практично на тому ж рівні через 6 місяців та через 1 рік диспансерного спостереження.

Клінічне покращення відображало підвищення фізичної шкали (PH) рівня якості життя через 1 рік після проведеного лікування. Показник фізичної шкали (PH) якості життя в II групі підвищився з $47,658 \pm 0,434$ на $52,808 \pm 0,448$, у III групі - з $48,042 \pm 0,375$ на $53,808 \pm 0,448$, у IV групі - з $48,317 \pm 0,217$ на $54,775 \pm 0,263$ через 1 рік, що мало статистичну значимість.

Разом з тим спостерігали погіршення показників психічної шкали (MH) якості життя, що не мало статистичної значимості. Показник психічної шкали (MH) якості життя у II групі змінився з $31,933 \pm 0,583$ на $30,105 \pm 0,796$, у III групі - з $32,208 \pm 0,513$ на $30,292 \pm 0,599$, у IV групі - з $34,233 \pm 0,471$ на $32,342 \pm 0,650$. Дані зміни можна пояснити впливом хронічного стресу на психоемоційний стан.

Для того, щоб визначити яка схема призначеного лікування була найбільш ефективною ми проводили динамічне порівняння клініко-лабораторних показників II, III та IV груп. Аналізуючи отримані результати та графіки, можемо дійти висновку, що II група, якій призначили стандартну методику лікування, продемонструвала найгіршу динаміку у порівнянні з III та IV групами за показниками фізична шкала (PH) якості життя, індекс РМА, індекс РІ, індекс ВОР, глибина пародонтальних кишень та втрата епітеліального прикріплення. IV група, яка, окрім стандартного лікування, отримувала піоглітазон всупереч рекомендованим годинам прийому, показала найкращу динаміку по показникам фізична шкала (PH) якості життя, глибина пародонтальних кишень та втрата епітеліального прикріплення. А III група, яка, окрім стандартного лікування, отримувала піоглітазон у рекомендовані години прийому, показала найкращу динаміку по показникам індекс РМА, індекс РІ, індекс ВОР. Дані індекси безпосередньо пов'язані або характеризують вираженість кровоточивості ясен. Можемо припустити, що прийом піоглітазону згідно його циркадної стадії дійсно має позитивний вплив на судинну ланку, а саме на проникність судин та функцію ендотелію.

Проведені порівняльні наукові дослідження дозволили обґрунтувати вибір оптимальної терапевтичної методики із застосуванням препарату із хроноособливостями для підвищення ефективності лікування хронічного генералізованого пародонтиту II ступеню тяжкості.

Ключові слова: хронотип, хронічний генералізований пародонтит, захворювання тканин пародонту, експресія генів, гени циркадного годинника, мРНК, глибина пародонтальних кишень, піоглітазон, пародонтальний статус, кровоточивість ясен, мікроорганізми, ротова порожнина, спрощений індекс гігієни (ОНІ-S), папілярно-маргінально-альвеолярний індекс (РМА), гінгівіт.

ABSTRACT

Vasko M.Yu. Therapeutic treatment features of the periodontitis stage II grade B depending on the daily biological rhythms of a person – Qualification scientific work on the rights of a manuscript. Dissertation for the degree of PhD in specialty 221 – "Dentistry" – Poltava State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, 2024.

The dissertation is devoted to solving an urgent scientific and practical problem of modern dentistry – clinical and laboratory substantiation of the choice of the optimal method of periodontal treatment using a drug with chronotype features.

Periodontal tissue diseases are diagnosed more and more often every year, and occupy a dominant position in the structure of dental diseases. According to the WHO, the prevalence of periodontal tissue diseases reaches 80-100% in different age groups. The progression of generalized periodontitis leads to the creation of foci of chronic infection, a decrease in the body's resistance, and the loss of basic functions of the dentition, which ultimately contributes to a decrease in the quality of life and leads to disability.

Over the past 10-15 years, the prevalence of periodontal disease has increased significantly, especially in adolescents and young adults. This suggests that pre-surgical diagnosis is insufficient, existing methods of their prognosis and prevention are imperfect, and treatment methods need to be more effective and take into account the individual characteristics of each patient, such as daily biorhythms.

Before conducting a series of clinical and laboratory tests, participants were divided into four groups. Group I (control) included 18 participants with healthy periodontium and absent or compensated somatic pathology. Group II included 12 participants with a diagnosis of periodontitis stage II grade B and the chosen standard treatment method. Group III included 12 participants with a diagnosis of periodontitis stage II grade B and the chosen treatment regimen, which included a standard method and the administration of pioglitazone, which was prescribed at

the recommended time of administration, namely in the morning. Group IV included 12 participants with a diagnosis of periodontitis stage II grade B and a chosen treatment regimen that included a standard method and the administration of pioglitazone contrary to the recommended hours of administration, namely in the evening.

The first stage of our research was to investigate clinical parameters characterizing the hygienic state, inflammation severity in periodontal tissues, bleeding during probing, depth of periodontal pockets, and loss of epithelial attachment in the study groups before treatment. To determine the impact of chronic generalized periodontitis on the level of quality of life of participants, the physical (PH) and mental (MH) scales of quality of life were additionally measured using the MOS SF-36 questionnaire.

The average values of the OHI-S hygiene index among participants of groups II, III and IV reflected an unsatisfactory level of oral hygiene compared to the control group with a good level of hygiene. The index of simplified hygiene index OHI-S among participants of group I was $0,406 \pm 0,034$, among participants of group II – $2,5 \pm 0,06$, group III – $2,633 \pm 0,056$, group IV – $2,5 \pm 0,059$.

Evaluation of the PMA index revealed an average degree of gingivitis severity in groups II, III and IV, which corresponded to $0,366 \pm 0,011$, $0,38 \pm 0,012$ and $0,378 \pm 0,01$, respectively. The index of papillary-marginal-alveolar index PMA among participants of the control group was $0,033 \pm 0,004$, which corresponded to a mild degree of gingivitis.

The mean values of the periodontal Russell index among participants of groups II, III and IV corresponded to the severe degree of periodontal pathology: $4,668 \pm 0,155$, $4,708 \pm 0,132$ and $4,575 \pm 0,089$, respectively. The periodontal Russell index in the control group was $0,111 \pm 0,008$, which corresponded to the initial degree of periodontal pathology.

The bleeding gingival index of BOP among participants of group II was $0,266 \pm 0,009$, among participants of group III – $0,273 \pm 0,007$, among group IV –

0,278±0,006. Participants in the control group demonstrated an index of 0,031±0,003.

Analyzing the results obtained, it was found that the average depth of periodontal pockets in participants of group I was 0,167±0,012 mm, in participants of group II – 2,556±0,124 mm, among participants of group III – 2,506±0,091 mm, and among participants of group IV – 2,354±0,09 mm. It should be noted that the average depth of periodontal pockets of the lateral group of teeth in participants of the study groups was significantly higher than the same indicators of the anterior group of teeth: Group I – 0,225±0,019 mm and 0,037±0,013 mm, Group II – 3,154±0,147 mm and 1,534±0,192 mm, Group III – 3,063±0,162 mm and 1,454±0,111 mm, Group IV – 2,799±0,174 mm and 1,486±0,126 mm, respectively.

The mean loss of epithelial attachment in participants of group I was 0,187±0,015 mm, in participants of group II – 2,632±0,131 mm, among participants of group III – 2,616±0,103 mm, and among participants of group IV – 2,418±0,117 mm. Based on the average depth of periodontal pockets, the average loss of epithelial attachment of the lateral group of teeth was also significantly higher than that of the anterior group of teeth: Group I – 0,237±0,021 mm and 0,067±0,018 mm, Group II – 3,243±0,153 mm and 1,597±0,203 mm, Group III – 3,188±0,164 mm and 1,568±0,138 mm, Group IV – 2,882±0,193 mm and 1,577±0,156 mm, respectively.

In our study, statistically significant decreased values of the physical health scale (PH) were obtained in participants of groups II, III and IV compared with the control group, which probably indicates a negative effect of chronic generalized periodontitis on the general physical condition. At the time of the study, the index was 56,594±0,649 in the control group, 47,658±0,434 in participants of group II, 48,042±0,375 in participants of group III, and 48,317±0,217 in group IV.

It is also worth noting that we also obtained statistically significant decreased values of the mental health scale (MH) in participants diagnosed with chronic generalized periodontitis of II stage of severity compared to the control group: Group I – 45,617±1,220, Group II – 31,933±0,583, Group III –

32,208±0,513, Group IV – 34,233±0,471. These changes indicate the impact of pathological changes in generalized periodontitis on the psycho-emotional health of the participants, causing discomfort and depression.

The next stage of our study was to identify the main genes of the oral circadian clock that have an impact on the daily chronotype of performance and further study them. The circadian regulation of normal physiological and metabolic processes is carried out by fluctuations in the expression of genes controlled by the circadian clock, or clock-controlled genes (CCGs). In our study, we examined the morning and evening expression of *Per1*, *Cry1*, *Bmal1*, and *Clock* among control participants depending on chronotype, age, and gender.

The results showed that *Per1* demonstrates the same rhythmic expression, which peaks in the early morning (at 07:00) and decreases in the evening, regardless of chronotype, age, and gender. In addition, the evening expression of *Per1* among participants aged 36-40 years was higher than among participants aged 41-45 years. In addition, it was found that chronotype and gender do not affect *Per1* expression.

The evening predominance of *Clock* expression was found in ‘larks’ and ‘owls’, both in males and females. Between the two age groups, *Clock* showed a higher level of evening expression in the first age group (36-40 years) and had no statistically significant difference between the values in the second age group (41-45 years). Evening expression of *Clock* was higher in individuals with an evening chronotype than with a morning chronotype. Gender and age had no effect on *Clock* expression.

The expression of *Bmal1* showed a maximum level in the evening (at 19:00) and a gradual decrease by morning (at 07:00), regardless of chronotype, sex, and age. Chronotype, sex and age had no effect on *Bmal1* expression.

The level of *Cry1* expression was higher at 19:00 among participants aged 41-45 years and among women. The results obtained for *Cry1* expression in different groups by chronotype, among participants aged 36-40 years and among

men were not statistically significant. Chronotype, gender and age did not have any effect on *Cry1* expression.

After that, the level of morning and evening expression of *Per1*, *Cry1*, *Bmall* and *Clock* in participants with chronic generalized periodontitis of the second stage of severity was determined. For this study, 5 participants of group II, 6 participants of group III and 5 participants of group IV were selected.

After analyzing the data obtained, we found that the expression levels of the circadian clock genes *Per1*, *Clock*, *Bmall*, *Cry1* in different groups do not coincide with each other, sometimes have a chaotic order and do not follow the patterns of normal circadian gene expression that have been studied in many studies. We can assume that this variation in the values is caused by the effect of desynchronization on the mechanisms of circadian regulation in buccal epithelial cells.

In order to monitor the effectiveness of the treatment, we evaluated clinical and laboratory parameters at 3 months, 6 months, and 1 year in groups II, III, and IV compared to the control group.

The analysis of the obtained laboratory data among the participants of group II showed that the level of morning and evening expression of *Per1*, *Clock* and *Cry1* increased 1 year after treatment compared to the baseline. Moreover, the change in the evening expression of *Cry1* was statistically significant. Morning and evening expression of *Bmall* showed reduced levels 1 year after treatment compared to baseline. It was found that the morning and evening expression of *Per1*, evening expression of *Cry1* and morning expression of *Bmall* after treatment were almost equal to the expression of the control participants.

Evaluation of the results among the participants of group III showed that the level of morning and evening expression of *Per1*, *Cry1* and evening expression of *Clock* increased 1 year after treatment compared to baseline. Moreover, the change in the morning expression of *Per1* and evening expression of *Cry1* was statistically significant. The morning and evening expression of *Bmall*, as well as the morning expression of *Clock*, showed decreased levels 1 year after treatment compared to baseline. At the same time, the morning and evening expression of *Per1*, morning

expression of *Bmal1* and evening expression of *Cry1* after treatment were close in value to the expression of the control group participants.

The analysis of the data obtained among the participants of group IV revealed that the level of morning and evening expression of *Per1*, *Clock* and *Cry1* increased 1 year after treatment compared to the baseline. Moreover, the change in the morning expression of *Per1* and *Cry1* was statistically significant. Morning and evening expression of *Bmal1* showed reduced levels 1 year after treatment compared to baseline. It is worth noting that the morning and evening expression of *Per1*, *Bmal1*, and evening expression of *Cry1* were almost equal to the expression of the control group participants.

Changes in the OHI-S hygiene index from an unsatisfactory level of oral hygiene to a good level of hygiene after 3 months, 6 months and 1 year were statistically significant in groups II, III and IV. The PMA index decreased from moderate to mild gingivitis after 3 months, 6 months and 1 year was statistically significant in groups II, III and IV. At the same time, the mean values of the Russell periodontal index decreased from severe periodontitis to mild periodontitis in 3 months, 6 months and 1 year in the study groups, which was statistically significant. Regarding the index of bleeding of the BOP, we obtained statistically significant decreases at 3 months, 6 months and 1 year in groups II, III and IV.

In accordance with the improvement of index indicators, we observed an improvement in the depth of periodontal pockets and loss of epithelial attachment. The index of periodontal pocket depth in participants of group II decreased from $2,556 \pm 0,124$ mm before treatment to $1,955 \pm 0,09$ mm after 3 months; to $1,92 \pm 0,08$ mm after 6 months and to $1,871 \pm 0,077$ after 1 year. In participants of group III, it changed from $2,506 \pm 0,091$ mm before treatment to $1,876 \pm 0,07$ mm after 3 months; to $1,817 \pm 0,054$ mm after 6 months and to $1,785 \pm 0,062$ mm after 1 year. In participants of group IV from $2,354 \pm 0,09$ mm before treatment to $1,768 \pm 0,08$ mm after 3 months; to $1,765 \pm 0,076$ mm after 6 months and to $1,729 \pm 0,073$ mm after 1 year, that was statistically significant.

It should be noted that the depth of periodontal pockets of the lateral group of teeth in participants of group II decreased from $3,154\pm 0,147$ mm before treatment to $2,31\pm 0,1$ mm after 3 months; to $2,245\pm 0,088$ mm after 6 months and to $2,18\pm 0,092$ mm after 1 year. In participants of group III decreased from $3,063\pm 0,162$ mm before treatment to $2,201\pm 0,117$ mm after 3 months, to $2,097\pm 0,09$ mm after 6 months and to $2,058\pm 0,101$ mm after 1 year. In participants of group IV from $2,799\pm 0,174$ mm before treatment to $2,01\pm 0,125$ mm after 3 months; to $2,004\pm 0,118$ mm after 6 months, and to $1,957\pm 0,124$ mm after 1 year, that was statistically significant.

The index of the depth of periodontal pockets of the anterior group of teeth in participants of group II decreased from $1,534\pm 0,192$ mm to $1,346\pm 0,12$ mm in 3 months; to $1,343\pm 0,114$ mm in 6 months and to $1,338\pm 0,112$ mm in 1 year. In participants of group III decreased from $1,454\pm 0,111$ mm to $1,28\pm 0,062$ mm in 3 months; to $1,28\pm 0,059$ mm in 6 months and to $1,277\pm 0,058$ mm in 1 year. In participants of group IV from $1,486\pm 0,126$ mm to $1,286\pm 0,077$ mm in 3 months; to $1,28\pm 0,059$ mm in 6 months and to $1,288\pm 0,073$ mm in 1 year, that was not statistically significant.

Analysis of the loss of epithelial attachment showed a decrease in participants of group II from $2,632\pm 0,131$ mm before treatment to $2,028\pm 0,096$ mm after 3 months; to $1,993\pm 0,085$ mm after 6 months and to $1,944\pm 0,082$ mm after 1 year. In participants of group III from $2,616\pm 0,103$ mm before treatment to $1,983\pm 0,078$ mm in 3 months; to $1,922\pm 0,063$ mm in 6 months and to $1,894\pm 0,071$ mm in 1 year. In participants of group IV from $2,418\pm 0,117$ mm before treatment to $1,868\pm 0,086$ mm after 3 months; to $1,866\pm 0,081$ mm after 6 months and to $1,829\pm 0,079$ mm after 1 year, that was statistically significant.

It is also worth noting a statistically significant decrease in the loss of epithelial attachment of the lateral group of teeth: in participants of group II from $3,243\pm 0,153$ mm before treatment to $2,411\pm 0,105$ mm after 3 months; to $2,343\pm 0,094$ mm after 6 months and to $2,281\pm 0,096$ mm after 1 year. In participants of group III from 3.188 ± 0.164 mm before treatment to $2,322\pm 0,118$

mm after 3 months; to $2,217\pm 0,091$ mm after 6 months and $2,185\pm 0,102$ mm after 1 year. In participants of group IV from $2,882\pm 0,193$ mm before treatment to $2,128\pm 0,126$ mm after 3 months; to $2,125\pm 0,12$ mm after 6 months and $2,074\pm 0,124$ mm after 1 year.

However, the decrease in the loss of epithelial attachment of the anterior group of teeth was not statistically significant: in participants of group II from $1,597\pm 0,203$ mm before treatment to $1,396\pm 0,122$ mm after 3 months; to $1,395\pm 0,116$ mm after 6 months and to $1,388\pm 0,113$ mm after 1 year. In participants of group III from $1,568\pm 0,138$ mm before treatment to $1,388\pm 0,088$ mm in 3 months; to $1,388\pm 0,085$ mm in 6 months and to $1,385\pm 0,084$ mm in 1 year. In participants of group IV from $1,486\pm 0,126$ mm to $1,286\pm 0,077$ mm in 3 months; to $1,28\pm 0,059$ mm in 6 months and to $1,288\pm 0,073$ mm in 1 year.

Analyzing the hygienic, gingival and periodontal indexes, as well as the depth of periodontal pockets and loss of epithelial attachment, we can see that already 3 months after treatment we see a significant clinical improvement, which remains almost at the same level after 6 months and after 1 year of follow-up.

The clinical improvement reflected an increase in the physical scale (PH) score of the quality of life 1 year after treatment. The physical scale (PH) score of quality of life in group II increased from $47,658\pm 0,434$ to $52,808\pm 0,448$, in group III - from $48,042\pm 0,375$ to $53,808\pm 0,448$, in group IV - from $48,317\pm 0,217$ to $54,775\pm 0,263$ after 1 year, that was statistically significant. The mental health scale (MH) of quality of life changed from $32,208\pm 0,513$ to $30,292\pm 0,599$.

At the same time, there was a deterioration in the indicators of the mental health scale (MH) of quality of life, which was not statistically significant. The index of the mental health scale (MH) of quality of life in group II changed from $31,933\pm 0,583$ to $30,105\pm 0,796$; in group III from $32,208\pm 0,513$ to $30,292\pm 0,599$, in group IV from $34,233\pm 0,471$ to $32,342\pm 0,650$. These changes can be explained by the impact of chronic stress on the psychoemotional state.

In order to determine which treatment regimen was the most effective, we conducted a dynamic comparison of clinical and laboratory parameters of groups

II, III and IV. Analyzing the results and graphs, we can conclude that group II, which was prescribed a standard treatment method, showed the worst dynamics compared to groups III and IV in terms of physical quality of life (PH), PMA index, PI index, BOP index, periodontal pocket depth and loss of epithelial attachment. Group IV, which, in addition to standard treatment, received pioglitazone contrary to the recommended hours of administration, showed the best dynamics in terms of physical health status (PH), periodontal pocket depth and loss of epithelial attachment. And group III, which, in addition to standard treatment, received pioglitazone at the recommended hours of administration, showed the best dynamics in terms of the PMA index, PI index, and BOP index. These indices are directly related to or characterize the severity of gingival bleeding. We can assume that taking pioglitazone according to its circadian stage does have a positive effect on the vascular system, namely on vascular permeability and endothelial function.

Comparative scientific studies have made it possible to substantiate the choice of the optimal therapeutic technique using a drug with chronotype features to improve the effectiveness of treatment of chronic generalized periodontitis of the second stage of severity.

Key words: chronotype, chronic generalized periodontitis, periodontal tissue diseases, gene expression, core clock genes, mRNA, periodontal pocket depth, pioglitazone, periodontal tissue state, gingival bleeding, microbiota, oral cavity, simplified Oral Hygiene Index (OHI-S), papillary-marginal-alveolar index (PMA), gingivitis.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЙНИХ РОБІТ

1. Interrelation of biological rhythms and circadian hormones producement and their impact on medicine usage / M. Y. Vasko, I. M. Tkachenko, O.V. Pavlenkova, O. A. Pysarenko // *Wiadomosci Lekarskie*. – 2021. – Т. 74, issue 8. – P. 1970-1972. PMID: 34537752.
2. Васько М. Ю. Оцінка якості життя у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості / М. Ю. Васько, І. М. Ткаченко // Мультидисциплінарний підхід в профілактиці діагностиці і лікуванні онкологічних захворювань голови та шиї : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Полтава, 29 вересня 2021 р. – Полтава, 2021. – С. 12-14.
3. Індексна оцінка пародонтологічного статусу у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості : матеріали Всеукр. міждисциплінарної наук.-практ. конф. з міжнар. участю «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя заснування УМСА)», (м. Полтава, 8 жовтня 2021 р.) / М. Ю. Васько, І. М. Ткаченко, // Український стоматологічний альманах. – 2021. – № 3 (дод.). – С. 17.
4. Вплив навантажень під час гігієнічних процедур на реставрації дефектів твердих тканин зубів пришийкової ділянки в контексті комп'ютерного моделювання : матеріали Всеукр. міждисциплінарної наук.-практ. конф. з міжнар. участю «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя заснування УМСА)», (м. Полтава, 8 жовтня 2021 р.) / І. М. Ткаченко, Н. М. Браїлко, А. В. Лемешко, М. Ю. Васько // Український стоматологічний альманах. – 2021. – № 3 (дод.). – С. 80.
5. Клінічна оцінка стану тканин пародонта у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості / М. Ю. Васько, І. М. Ткаченко, В. В. Коваленко [та ін.] // Актуальні проблеми сучасної медицини:

Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2021. – Т. 21, вип. 3 (75). – С. 52–57.

6. Influence of age, gender characteristics, chronotype on the expression of core clock genes *Per1*, *Clock*, *Bmal1* and *Cry1* in buccal epithelium / M. Y. Vasko, I. Y. Marchenko, M. A. Shundryk, O. A. Shlykova, I. M. Tkachenko, I. P. Kaidashev // *Acta Biochim Pol.* – 2022. № 69(4). – P. 883-888. doi: 10.18388/abp.2020_6408. PMID: 36252103.

7. Зв'язок показників пародонтального здоров'я із особливостями циркадної ритмічності у клітинах букального епітелію : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. молодих учених «Медична наука – 2022», (м. Полтава, 2 грудня 2022 р.) / М. Ю. Васько, І. М. Ткаченко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2022. – Т. 22, вип. 3-4.– С. 105-109.

8. Особливості взаємозв'язку захворювань тканин пародонту із соматичними захворюваннями (огляд літератури) / М. Ю. Васько, І. М. Ткаченко // Український стоматологічний альманах. – 2023. - № 1. – С. 6-11.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЙНИХ РОБІТ	21
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	26
ВСТУП	27
РОЗДІЛ I. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	32
1.1 Розповсюдженість захворювань тканин пародонту серед осіб різних вікових категорій та особливості взаємозв'язку із загальним станом організму	32
1.2 Критерії оцінки захворювань тканин пародонту та якості проведених лікувальних заходів	41
1.3 Особливості терапевтичного ведення пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості.....	47
1.4 Поняття про біологічні ритми людини. Взаємозв'язок біологічних ритмів з виробленням добових гормонів та їх вплив на застосування лікарських препаратів	54
1.5 Гени циркадного годинника	59
1.6 Хронічний стрес та його вплив на здоров'я тканин пародонту.....	63
РОЗДІЛ II. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	69
2.1 Розробка дизайну дослідження та вибір пацієнтів	69
2.2 Методи обстеження та їх характеристика	75
2.2.1 Клінічні методи дослідження.....	75
2.2.2 Індексна оцінка гігієнічного стану порожнини рота та пародонтального статусу.....	78

2.2.3 Лабораторні методи дослідження.....	80
2.2.4 Променеві методи дослідження.....	82
2.2.5 Анкетування.....	83
2.3 Статистична обробка даних	84
РОЗДІЛ III. КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПАЦІЄНТІВ	
ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУП.....	87
3.1 Розподіл пацієнтів досліджуваних груп	87
3.2 Клінічні методи дослідження пацієнтів досліджуваних груп до проведення лікувальних заходів.....	92
3.3 Визначення рівня експресії генів <i>Per1</i> , <i>Bmal1</i> , <i>Cry1</i> , <i>Clock</i> у осіб контрольної групи в залежності від хронотипу, віку та статі	99
3.4. Визначення рівня експресії генів <i>Per1</i> , <i>Bmal1</i> , <i>Cry1</i> , <i>Clock</i> у досліджуваних II, III та IV груп.....	105
РОЗДІЛ IV. КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА	
ПАЦІЄНТАМИ ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУП У РІЗНІ ТЕРМІНИ ЛІКУВАННЯ	109
4.1 Визначення рівня експресії генів <i>Per1</i> , <i>Bmal1</i> , <i>Cry1</i> , <i>Clock</i> досліджуваних II групи.....	109
4.2 Визначення рівня експресії генів <i>Per1</i> , <i>Bmal1</i> , <i>Cry1</i> , <i>Clock</i> досліджуваних III групи	111
4.3 Визначення рівня експресії генів <i>Per1</i> , <i>Bmal1</i> , <i>Cry1</i> , <i>Clock</i> досліджуваних IV групи	113
4.4 Результати клінічного дослідження після проведення лікувальних заходів	115
4.4.1 Результати клінічного дослідження після проведення лікувальних заходів у досліджуваних I групи	115

4.4.2 Результати клінічного дослідження після проведення лікувальних заходів у досліджуваних II групи	119
4.4.3 Результати клінічного дослідження після проведення лікувальних заходів у досліджуваних III групи.....	124
4.4.4 Результати клінічного дослідження після проведення лікувальних заходів у досліджуваних IV групи.	130
РОЗДІЛ V. ДИНАМІЧНЕ ПОРІВНЯННЯ КЛІНІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ПАЦІЄНТІВ ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУП.....	137
РОЗДІЛ VI. АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ	146
ВИСНОВКИ.....	163
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	169
ДОДАТКИ.....	190

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
- ШКТ – шлунково-кишковий тракт
- РА – ревматоїдний артрит
- ХХН – хронічна хвороба нирок
- ОHI-S - oral hygiene index – simplified (гігієнічний індекс ротової порожнини Гріна-Вермільйона)
- ПГПР – професійна гігієна порожнини рота
- СРІ – комунальний пародонтальний індекс
- РМА – папілярно-маргінально-альвеолярний індекс
- GI – індекс гінгівіту
- PHР – індекс ефективності гігієни рота Podshadley, Haley
- PD - probing depth (глибина пародонтальних кишень)
- CAL – clinical attachment level (втрата епітеліального прикріплення)
- PI – індекс зубного нальоту
- ВОР – bleeding on probing (індекс кровоточивості при зондуванні)
- TL – tooth loss (втрата зуба)
- ФДТ – фотодинамічна терапія
- ЕФР – Європейська Федерація Пародонтології
- ГП – генералізований пародонтит
- СОД – супероксиддисмутаза
- СХЯ – супрахіазматичні ядра
- CCGs - clock-controlled genes (гени центрального годинника)
- Per – період
- Cry - криптохром
- Bmal1 - Brain and Muscle Arnt-Like (фактор транскрипції)
- Clock - Cycles Output Kaput (циркадний руховий рецептор)
- TTFL – Transcription-Translation Feedback Loop (петля зворотнього зв'язку транскрипції-трансляції)

ВСТУП

Актуальність теми. Захворювання тканин пародонту - одні з найбільш поширених захворювань не тільки серед осіб похилого та старечого віку, а й серед дорослого працездатного та молодого населення. За даними ВООЗ, поширеність захворювань тканин пародонту у людей у віці 35-40 років становить 94,3% [1,3].

Для дистрофічно-запальних захворювань тканин пародонту характерна схильність до швидкого хвилеподібного прогресування, що призводить до створення вогнищ хронічної інфекції, зниження резистентності організму, розвитку сенсibiliзації організму хворого до мікроорганізмів. Значній розповсюдженості захворювань тканин пародонта сприяє хронізація процесу та тісний взаємозв'язок із загальносоматичними захворюваннями [8].

Перебіг захворювань тканин пародонту на ранніх етапах характеризується слабо вираженою симптоматикою. Тому в багатьох випадках пацієнти звертаються до стоматолога занадто пізно, в той час як хвороба вже не підлягає зворотному розвитку [9].

Дана патологія має складну етіологію, неоднозначне трактування його патогенетичних механізмів, труднощі в профілактиці та комплексному лікуванні. Тому так важливо, щоб підхід до лікування був комплексним та індивідуальним.

Не зважаючи на те, що на сьогодні вже визначені основні етіологічні чинники виникнення захворювань пародонта, вивчені окремі патогенетичні ланки розвитку, у стоматологічній практиці відсутні загальноприйнятні методики застосування особливостей хронотипу людини для підвищення ефективності застосування лікарських препаратів в комплексному лікуванні захворювань тканин пародонту.

Разом з тим, у стандартному протоколі лікування хронічного генералізованого пародонтиту II ступеня тяжкості відсутні системні препарати, що мають прямий вплив на мікроциркуляторне русло і своєю дією

можуть зменшити запалення в тканинах пародонту. Для підвищення ефективності лікування пародонтиту мало б сенс певним чином вплинути на судинне русло не тільки місцево, але й системно.

Отже, можна стверджувати, що ця проблема і досі залишається актуальною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами, планами.
Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи за державним замовленням «Внесок компонентів молекулярного годинника в ураження тканин пародонту при його запальних захворюваннях для розробки методів профілактики та лікування» (державний реєстраційний №0120U101151), строки виконання – 2019-2022 рр. , та ініціативної науково-дослідної роботи «Диференційний підхід до вибору методик лікування в залежності від морфофункціональних особливостей твердих тканин порожнини рота» (державний реєстраційний №0120U104124), строки виконання - 2020-2024 рр.. Авторка була безпосередньо виконавцем фрагментів зазначених науково-дослідних робіт.

Мета і завдання дослідження

Метою роботи є підвищення ефективності лікування пацієнтів із проявами хронічного генералізованого пародонтиту II ступеня тяжкості в залежності від добового типу працездатності.

Для досягнення вказаної мети визначено **завдання дослідження:**

1. Визначити основні гени циркадного годинника порожнини рота, які мають вплив на добовий хронотип працездатності та розробити методику їх визначення при проведенні клініко-лабораторних досліджень.
2. Дослідити клінічні показники пацієнтів груп спостереження в залежності від особливостей добового хронотипу до проведення лікувальних заходів.

3. Дослідити експресію генів циркадного годинника у клітинах букального епітелію контрольної групи та обґрунтувати її залежність від хронотипу, віку та статі.
4. Дослідити зміну клініко-лабораторних показників пацієнтів груп спостереження при призначенні системного препарату, який впливає на стан судинної стінки.
5. Провести динамічне порівняння клініко-лабораторних показників пацієнтів досліджуваних груп у різні терміни спостереження для обґрунтування застосування препаратів з хроноособливостями.

Об'єкт дослідження: тканини пародонту пацієнтів із встановленим діагнозом хронічний генералізований пародонтит II ступеня тяжкості

Предмет дослідження: клініко-лабораторне обґрунтування вибору оптимальної методики пародонтального лікування із застосуванням препарату із хроноособливостями.

Методи дослідження: клінічні методи дослідження стоматологічних пацієнтів, визначення спрощеного індексу гігієни порожнини рота Гріна-Верміліона (ОHI-S), папілярно-маргінально-альвеолярного індексу РМА в модифікації Parma, пародонтального індексу Рассела, індексу кровоточивості ВОР, визначення глибини пародонтальних кишень, рівня ясенного краю та втрати епітеліального прикріплення, анкетування на виявлення хронотипу працездатності (тест Хорна-Остберга в модифікації С.І. Степанової) та на оцінку якості життя за допомогою опитувальника MOS SF-36 (Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Status), лабораторне дослідження із визначенням рівня експресії мРНК генів циркадного годинника *Per1*, *Clock*, *Bmal1*, *Cry1* у клітинах букального епітелію.

Наукова новизна одержаних результатів

- Вперше проведено дослідження, що стосується врахування індивідуальних біологічних ритмів у призначенні лікування пацієнтам із хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості.

- Вперше проведено визначення рівня експресії мРНК генів *Per1*, *Clock*,

Bmall, *Cry1* у клітинах букального епітелію осіб контрольної групи в залежності від віку, статі та хронотипу.

- Вперше проведено визначення рівня експресії мРНК генів *Per1*, *Clock*, *Bmall*, *Cry1* у клітинах букального епітелію пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості до та після проведеного лікування.

- Вперше на підставі результатів клінічних та лабораторних досліджень порівняно методики лікування хронічного генералізованого пародонтиту II ступеня тяжкості із застосуванням системного препарату із хроноособливостями.

Практичне значення одержаних результатів. Результати досліджень впроваджені у стоматологічних відділеннях медичних закладів різних міст, зокрема: м. Полтава (КП «4-а МКЛ ПМР ім. Леоніда Куроєдова», КП "Полтавський обласний центр стоматології - скп", КП «3-а МКЛ Полтавської міської ради»). Також, результати досліджень були впроваджені у навчальний процес медичних закладів вищої освіти, зокрема: кафедра ортопедичної стоматології Тернопільського НМУ ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра терапевтичної стоматології НМУ ім. О.О. Богомольця, кафедра терапевтичної стоматології ДДМУ.

Особистий внесок здобувача. Разом із науковим керівником Ткаченко І.М. автором було обрано тему, мету, об'єкт та предмет дослідження.

За отриманими результатами було сформовано висновки.

Автор опрацював літературні джерела з обраної теми, виконав патентно-інформаційний пошук. Підготував зразки для лабораторних досліджень, самостійно провів клінічні дослідження та анкетування пацієнтів, провів статистичний аналіз та інтерпретацію отриманих результатів.

Лабораторне дослідження із визначенням рівня експресії мРНК генів *Per1*, *Clock*, *Bmall*, *Cry1* у клітинах букального епітелію проводилося на базі ЦНДЛ ПДМУ, м. Полтава, вул. Шевченка 23.

Клінічні дослідження проводились на базі кафедри пропедевтики терапевтичної стоматології ПДМУ, м. Полтава, вул. Залізна, 17.

Апробація результатів дисертації. На етапах виконання дисертаційної роботи про її результати доповідалося на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Мультидисциплінарний підхід в профілактиці, діагностиці і лікуванні онкологічних захворювань голови і шиї» з темою: «Оцінка якості життя у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості», м. Полтава, 29 вересня 2021 року; на конференції «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя від заснування УМСА)» з темою: «Індексна оцінка пародонтологічного статусу у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості», м. Полтава, 8 жовтня 2021 року; на конференції молодих учених «Медична наука – 2021» з темою: «Клінічна оцінка стану тканин пародонта у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості», м. Полтава, 3 грудня 2021 року; на конференції молодих учених «Медична наука – 2022» з темою «Зв'язок показників пародонтального здоров'я із особливостями циркадної ритмічності у клітинах букального епітелію», м. Полтава, 2 грудня 2022 року; на конференції «Сучасні аспекти діагностики та лікування стоматологічних захворювань» з темою: «Врахування індивідуальних біологічних ритмів при лікуванні захворювань тканин пародонту», м. Полтава, 24 листопада 2023 року.

Публікації. Основні положення дисертаційної роботи висвітлено у 8 наукових працях, із яких: 1 стаття, надрукована у фаховому виданні, рекомендованих МОН України, 2 – у закордонних виданнях, що входить до наукометричної бази Scopus, 5 – тези наукових конференцій.

РОЗДІЛ І

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Розповсюдженість захворювань тканин пародонту серед осіб різних вікових категорій та особливості взаємозв'язку із загальним станом організму

Хвороби тканин пародонту діагностуються з кожним роком усе частіше і займають панівне місце у структурі стоматологічних захворювань. Останнім часом відмічається превалювання більш тяжких форм пародонтиту, спостерігається зростання розповсюдженості агресивних форм захворювань, особливо у осіб молодого віку [1,3].

Аналіз наукових даних показав, що у всьому світі від тяжкої форми пародонтиту страждають 11% населення земної кулі, а саме 740 мільйонів людей [4]. За даними ВООЗ, поширеність захворювань тканин пародонту досягає 80-100% в різних вікових групах. Повністю здоровий пародонт можна виявити тільки у 2,0-10,0% населення [1,5].

Розповсюдженість та тяжкість перебігу захворювань пародонта коливаються в залежності від географічних та соціальних факторів, стану порожнини рота, стану організму в цілому, а головне – від навичок гігієни порожнини рота [3].

Епідеміологічні дослідження поширеності та тяжкості перебігу показали, що розбіжності за статтю, національністю, географічними умовами, соціально-економічним станом перестають грати провідну роль у групах населення, підібраних за принципом розбіжностей у рівнях гігієни порожнини рота. Стан пародонта, таким чином, первинно є слідством певного рівня гігієни порожнини рота і тільки потім – демографічних характеристик [6].

Згідно сучасних уявлень, хронічний генералізований пародонтит – це мультифакторне захворювання, що виникає під впливом несприятливого

кумулятивного впливу екзогенних загальних і місцевих факторів (інфекційних агентів біоплівки, аномалій прикріплення вуздечок, дефектів пломбування, протезування, аномалій положення зубів, порушення прикусу), ендогенних впливів (захворювань ШКТ, гормональних порушень, хвороб крові), інфекційно-індуковане імунним пошкодженням пародонтального комплексу з великою ймовірністю генетичної схильності. Дана патологія має складну етіологію, неоднозначне трактування його патогенетичних механізмів, труднощі в профілактиці та комплексному лікуванні [7-10].

Окрім високої поширеності, перебіг захворювань тканин пародонту на ранніх етапах характеризується слабо вираженою симптоматикою. Значній розповсюдженості захворювань тканин пародонта сприяє хронізація процесу та тісний взаємозв'язок із загальносоматичними захворюваннями [8-10].

На сьогоднішній момент визначені основні етіологічні чинники виникнення захворювань пародонта, вивчені окремі патогенетичні ланки розвитку. Проте аналіз сучасних даних літератури свідчить, що за останні 10–15 років розповсюдженість захворювань пародонту значно підвищилась, особливо в підлітків та осіб молодого віку.

На даний момент є змога оперувати безліччю наукових даних, що підтверджують взаємозв'язок дистрофічно-запальних захворювань пародонта із соматичними захворюваннями, зокрема такими, що супроводжуються зниженням загальної реактивності організму. До них належать цукровий діабет, захворювання шлунково-кишкового тракту, ожиріння, серцево-судинні захворювання, захворювання дихальних шляхів тощо. Ще у 1923 році McCall і Vox вперше застосували термін «parodontitis complex», під яким розуміли захворювання тканин пародонту, визначальну роль у виникненні яких мають системні захворювання [8,10-15].

Доведений суттєвий взаємозв'язок між тяжкістю перебігу запальних захворювань порожнини рота, станом її мікробіому та несприятливим прогнозом у відношенні розвитку серцево-судинних захворювань. Наявність хронічного генералізованого пародонтиту в пацієнтів підвищує ризик

розвитку серцево-судинних захворювань, зокрема ішемічної хвороби серця та інсульту, на 19%, при чому у віці 65 років та більше цей відсоток досягає 44% [11,13-20].

Епідеміологічні дані підкреслюють причинно-наслідковий зв'язок між пародонтитом та атеросклерозом, припускаючи, що пародонтит є незалежним фактором ризику, що сприяє розвитку атеросклерозу [21,22].

За наявності хронічного генералізованого пародонтиту в пацієнтів у більшості випадків відмічають витончення та руйнування ендотеліальної оболонки судин, що є передумовою розвитку атеросклерозу. Пошкоджений епітелій пародонтальних кишень слугує входними воротами, через які ліпополісахариди та інші антигенні структури бактеріального походження не тільки викликають місцеву запальну реакцію, а також потрапляють через мікросудинне русло тканин пародонта в системний кровотік. Гематогенна дисемінація бактерій призводить до обсіменіння віддалених органів і тканин, таких як, клапани серця або суглоби, викликаючи хронічне системне запалення [11,23-25].

Результати сучасних досліджень підтвердили наявність таких парадонтопатогенних мікроорганізмів, як *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* та *Tannerella forsythia* у атеросклеротичних бляшках людини, отриманих під час ендартеректомії. ДНК пародонтальних бактерій виявлена у 10 з 17 зразків із коронарних артерій: *Porphyromonas gingivalis* – у 52,9%, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* – у 35,5%, *Prevotella intermedia* – у 23,5%, *Tannerella forsythia* – у 11,7% [11,24,26,27].

Нещодавні дослідження прослідкували зв'язок між пародонтитом і гіпертонічною хворобою. У пацієнтів із гіпертонічною хворобою та генералізованим пародонтитом спостерігається прогресування мікроциркуляторних порушень за рахунок запального компоненту, викликаного *P. gingivalis* у тканинах пародонту, та системного характеру ураження мікроциркуляторного русла при гіпертонічній хворобі [21,28-31]. У

відповідності до даних 29 перехресних досліджень у осіб із пародонтитом спостерігався більш високий систолічний та діастолічний тиск на 4,49 та 2,03 мм рт. ст. відповідно [32].

Клінічні випробування показали, що пародонтальна терапія призвела до зниження частоти серцево-судинних захворювань на 10-14% за більш ніж 10-річний період спостереження [18,28,31].

До захворювань, які мають прямий на вплив на стан тканин пародонту у пацієнтів, відносять цукровий діабет. У хворих на цукровий діабет хронічний генералізований пародонтит виявляється майже у 100% випадків. Тяжкі форми пародонтиту часто співіснують із діабетом першого та другого типів і вважаються найбільш частими ускладненнями діабету. Особи з діабетом 2 типу та тяжкою формою пародонтиту мають в 3,2 рази більший ризик смертності в порівнянні з людьми без пародонтиту або з його легкою формою [8,29,33].

Цукровий діабет та пародонтит являються коморбідними станами і між ними існує двоспрямований зв'язок. Первинна діабетична мікроангіопатія з вираженими дистрофічними та атрофічними змінами в тканинах та органах пацієнта з цукровим діабетом набуває генералізованого характеру, що позначається і на судинному руслі пародонту. Внаслідок мікроангіопатії порушується дифузія кисню у тканини пародонта, підвищується активність остеокластів, які підсилюють резорбтивні процеси у кістковій тканині, а також на тлі вже існуючих метаболічних порушень гальмуються репаративні процеси в пародонті. Стійка гіпоксія та висока концентрація глюкози в ясенній рідині сприяє розмноженню мікроорганізмів та швидкому утворенню зубних відкладень [24,34-38].

Лікування будь-якого захворювання може допомогти у лікуванні іншого. Крім того, пацієнтам з пародонтитом рекомендується скринінг діабету, а пацієнтам із вперше виявленим діабетом рекомендується пройти пародонтологічне обстеження [19,20,36-39].

Ряд досліджень засвідчив, що високий рівень цукру в крові може сприяти пародонтиту та спричинити у 2,8 рази більшу частоту розвитку цієї нозології, а також у 4,2 рази більшу резорбцію альвеолярної кістки. У ясенній рідині та слині пацієнтів із цукровим діабетом і пародонтитом виявлені більш високі концентрації медіаторів запалення, чим у пацієнтів без діабету [18,40,41]. Було встановлено, що лікування пародонтиту так само корисно, як і призначення протидіабетичних препаратів. Пародонтальна терапія покращує глікемічний контроль у таких хворих за рахунок зниження рівня маркерів запалення у сироватці крові та поліпшення резистентності до інсуліну [2,29,33,42-44].

Відзначено велику поширеність (94–100%) захворювань тканин пародонта в осіб із хронічними захворюваннями органів травлення, що пов'язано з порушенням усіх видів обміну. Хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту супроводжуються дефіцитом вітамінів, мінеральних речовин, білків і вуглеводів в організмі, що призводить до функціональних та органічних порушень у слизовій оболонці порожнини рота, розвитку запальних і дистрофічних змін у тканинах порожнини рота [12-14,45].

Крім того, широко відомо, що стан здоров'я ротової порожнини і особливо пародонтальний статус пацієнта знаходиться в прямій залежності від складу мікробіома порожнини рота. Бактерії зі слини постійно заковтуються і знаходяться в постійному контакті зі слизовою оболонкою травного тракту, хоча відстані, які доводиться долати бактеріям до кожного органу, є різними [13,15,45,46].

Дослідження показали, що зубний наліт є резервуаром для *Helicobacter pylori*. Бактерії біоплівки становлять собою мікросередовище, що має резистентність до системних антибіотиків, які призначають для лікування захворювань, спричинених цією інфекцією [45,46].

Sung С.Е. та співавтори (2022) у своєму дослідженні визначали зв'язок між пародонтитом та результатами виживання людей із виявленим *H. pylori*.

Пародонтит значно збільшував ризик смертності у пацієнтів від усіх причин (OR = 1,574, 95% ДІ = 1,327-1,866) та всіх видів раку (OR = 1,948, 95% ДІ = 1,701-2,232), включаючи рак шлунково-кишкового тракту (OR = 4,1, 95% ДІ = 3,656-4,687), рак шлунка (HR = 4,288, 95% ДІ = 3,969-4,632) і колоректальний рак (HR = 4,814, 95% ДІ = 3,849-6,020) [47].

Аналіз сучасних наукових джерел показав, що існує епідеміологічний зв'язок між захворюваннями тканин пародонту та ревматоїдним артритом. Було помічено, що *P. gingivalis* здатний викликати клітинні ефекти та проникати у ізольовані первинні хондроцити колінних суглобів людини. Внаслідок цього бактерії сповільнюють розвиток клітинного циклу та посилюють клітинний апоптоз хондроцитів. Крім цього, пародонтопатогени мають здатність порушувати цілісність епітелію, проникати в системний кровообіг і підтримувати хронічну бактеріємію. Це доводить високий рівень специфічних антитіл і ДНК цих бактерій як у крові, так і у синовіальній рідині [15,18,20,21,26].

За даними літератури, ризик РА є більшим на 27% при пародонтиті порівняно зі здоровим контролем (OR = 1,27, 95% ДІ = 1,07-1,52). Кількісна оцінка ризику РА при легкому, середньому та тяжкому ступені пародонтиту порівняно зі здоровими людьми виявила, що вони були однаково підвищені (OR = 1,67, 95% ДІ = 1,14–2,45; OR = 1,43, 95% ДІ = 0,88-2,33; RR = 1,22, 95% ДІ = 0,74-2,01) [40]. Оскільки пародонтит та ревматоїдний артрит мають подібну етіологію на клітинному та молекулярному рівнях, лікування одного захворювання може вплинути на прогноз іншого [16,48,49].

Численні дослідження підтверджують зв'язок пародонтиту з ожирінням та метаболічним синдромом. Це було ідентифіковано як фактор ризику розвитку пародонтиту. Ожиріння збільшує окислювальний стрес в тканинах пародонту та викликає їх руйнування [4,16,50,51].

Глуценко Т.А. та співавтори у своєму дослідженні вивчали та аналізували розповсюдженість та інтенсивність захворювань тканин пародонта у людей з метаболічним синдромом. У структурі захворювань

тканин пародонта у пацієнтів з метаболічним синдромом переважав генералізований пародонтит: $26,45 \pm 3,56\%$ випадків приходилось на II ступінь тяжкості пародонтита, $21,94 \pm 3,33\%$ - на III ступінь [52].

Багаточисельні дослідження свідчать про зв'язок захворювань органів дихання із захворюваннями тканин пародонту. Анатомічна безперервність між легеньми та ротовою порожниною служить потенційним проходом для респіраторних патогенів [53,54].

Пародонтальні бактерії мають змогу виділяти ферменти, які модифікують поверхню слизової оболонки ротоглотки та сприяють адгезії респіраторних патогенів, що призводять до захворювань органів дихальної системи. Модифікація слизової оболонки може бути пов'язана із втратою фібронектину з поверхні епітеліальних клітин, що оголює рецептори слизової оболонки для адгезії бактеріальних клітин [53,54].

Між захворюваннями тканин пародонту та хронічною хворобою нирок (ХХН) існує двохсторонній зв'язок. У проспективному когортному дослідженні з періодом спостереження 14 років Рікардо зі співавторами виявили, що у осіб з ХХН та пародонтитом ризик смертності на 35% вище, чим у пацієнтів без пародонтиту [16].

Одним із найбільш важливих факторів ризику виникнення захворювань тканин пародонту є куріння. У курців пародонтит спостерігається на 50% частіше, чим у людей без цієї шкідливої звички. Курці в 3 рази частіше страждають тяжкою формою пародонтиту [8,16,55-57].

Наприклад, куріння асоціюється з підвищенням рівня антитіл до *P. gingivalis*, особливо у літніх курців, а також з більш частим виявленням *P. intermedia/nigrescens*, *P. micros* і *Fusobacterium nucleatum* [57,58]. Крім того, куріння негативно впливає на результат активної пародонтальної терапії, а також на довгострокову підтримуючу пародонтальну терапію [59].

Гормональні зміни у жінок збільшують ймовірність виникнення захворювань пародонту. Дефіцит естрогенів знижує щільність кісткової

тканини після менопаузи, що може привести до втрати альвеолярної кістки та втрати зубів [16,60].

Прийом деяких лікарських препаратів може зменшити слиновиділення, що у свою чергу призведе до більшої вразливості до захворювань пародонту. До таких медикаментів відносять трициклічні антидепресанти, атропін, антигістамінні препарати та бета-блокатори [16].

Нещодавнє дослідження показало, що глобальна розповсюдженість пародонтиту зростає з віком від підліткового до дорослого та похилого віку [2]. За даними ВООЗ, які ґрунтуються на обстеженні населення 53 країн, найвищий рівень захворювань тканин пародонту припадає на вік 35-44 роки (від 65% до 98%) і 15-19 років (від 55% до 89%). За іншими даними, розповсюдженість тяжкого пародонтиту збільшувалася з віком, із різким збільшенням між третім та четвертим десятиліттями життя, досягаючи піку поширеності у віці 40 років і після цього залишалася стабільною. Пік захворюваності припав на вік 38 років [6,61].

Поширеність гінгівіту і пародонтиту серед дітей та підлітків варіює в широких межах – від 33,2% до 97,7%. Частота та тяжкість ураження пародонта значно вища у дітей, обтяжених загальносоматичною патологією. У 80% дітей у всьому світі діагностується гінгівіт [62,63].

Дані ВООЗ, зібрані у 35 країнах світу, свідчать про дуже високу поширеність захворювань пародонта (понад 75%) серед осіб у віці 35-44 років у 7 країнах, високу поширеність (40-73%) у 13 країнах та помірну (менш за 40%) у 15 країнах. Як демонструють дані ВООЗ по 60 країнах, деструктивні ураження пародонта, тобто генералізований пародонтит, у середньому діагностують у віці за 40 років [2].

Патологічні та адаптаційні процеси в порожнині рота у пацієнтів старших вікових груп з обтяженою соматичною патологією будуть мати свої особливості, що несприятливо впливає на перебіг захворювання та ускладнює адекватне лікування. Окрім цього, варто враховувати психосоматичний статус та соціально-економічні фактори, що впливають на

їх здоров'я [2,63,64]. Клініко-рентгенологічні інволютивні зміни в тканинах пародонта характеризуються атрофією ясен, оголенням цементу кореня, остеопорозом і остеосклерозом, звуженням періодонтальної щілини, гіперцементозом [2].

Доведено, що саме у осіб похилого (55-74 років) та старечого (75-89 років) віку хвороби пародонта являються найбільш частою причиною втрати зубів, що веде не тільки до зміни стоматологічного здоров'я, але й до погіршення якості життя цієї категорії населення [66]. Дані з Національних досліджень здоров'я та харчування в США показали, що 40,7% населення віком 65 років і старше зазнали втрати епітеліального прикріплення ≥ 6 мм, а 22,7% продемонстрували пародонтальні кишень ≥ 5 мм [2].

Bruce A Dye (2017) на основі репрезентативної вибірки робить висновок про те, що пародонтальний статус населення світу в першій декаді 21 століття малодосліджений. Лише 5 країн проводять дослідження захворюваності пародонта у людей молодше 55 років. Holtfreter B. et al. (2015) на основі обробки даних захворюваності пародонту зробили висновок, що для визначення її рівня велике значення має методологія досліджень, та запропонували стандартизовані принципи оцінки захворювань в майбутніх епідеміологічних обстеженнях.

Тому дана проблема має загальномедичне та соціальне значення, оскільки прогресування генералізованого пародонтиту призводить до витончення та руйнування ендотеліальної оболонки судин. Пошкоджений епітелій пародонтальних кишень може слугувати вхідними воротами, через які ліпополісахариди та інші антигенні структури бактеріального походження не тільки викликають місцеву запальну реакцію, а також потрапляють через мікросудинне русло тканин пародонта в системний кровотік. Створення вогнищ хронічної інфекції, зниження резистентності призводить до розвитку сенсibiлізації організму хворого до патогенних мікроорганізмів. Захворювання пародонта є основною причиною ранньої втрати зубів нетравматичного генезу у середніх і старших вікових групах населення, що

призводить до виникнення деформацій, зниження функціональних можливостей зубощелепної системи. Це все в підсумку сприяє зниженню якості життя та призводить до порушення працездатності. Дослідження пацієнтів із ознаками хронічного генералізованого пародонтиту віком від 36 до 45 років є актуальним на сьогоднішній момент. Вибір даної вікової групи дозволить виключити вплив на результати дослідження вікових морфологічних змін та змін, що у виникають у жінок у період менопаузи, як у тканинах пародонту, так і у всьому організмі.

1.2 Критерії оцінки захворювань тканин пародонту та якості проведених лікувальних заходів

У виникненні і розвитку хронічного генералізованого пародонтиту грає роль комбінований вплив загальних і місцевих факторів, що знаходяться у складному взаємозв'язку. Доведено, що місцеві мікробні угруповання, що прикріплюються до зубів, являються триггером захворювання. При пародонтиті ці угруповання стають дисбіотичними, що проявляється у збільшенні мікробної біомаси і зміні чисельності окремих видів мікробів, пов'язаних із пародонтитом [67].

Ці бактеріальні агенти утворюють на поверхні тканин зуба бактеріальну біоплівку. Поняття про біоплівку, як скупчення мікроорганізмів, занурених у матрикс, сформульовано Costerton J.W. (1978). Сприйнятливність макроорганізму є критичним елементом для ініціації і прогресування захворювання [68,69].

Мікроорганізми, у яких особливо розвинуті механізми захисту, мешкають в ясенній борозні та пародонтальних кишнях. Доведено, що білки крові (альбумін, фібриноген тощо) полегшують адгезію мікроорганізмів до поверхні. Загальновідомо, що ясенна рідина представляє собою практично плазму крові, багату на вищевказані білки. Таким чином, ясенна борозна і пародонтальна кишня являються ідеальним середовищем для адгезії

бактерій до поверхні зуба, як початкового етапу формування мікробної біоплівки [68-70].

На сьогоднішній день доведено взаємозв'язок між станом пародонта і рівнем індивідуальної гігієни порожнини рота.

Lertpimonchai A et al. провели системний огляд і метааналіз із метою оцінити вплив гігієни порожнини рота на розвиток пародонтиту. Результати показали, що незадовільна та погана гігієна порожнини рота збільшує ризик розвитку пародонтиту в 2 та 5 разів відповідно, у порівнянні з гарною гігієною [71].

Для того, щоб на початковому етапі виявити запальні зміни в тканинах пародонту, існує ряд гігієнічних індексів порожнини рота: індекс Федорова-Володкіної (1971), модифікований індекс гігієни Пахомова (1974), індекс гігієни Рамфйорда (1956), спрощений індекс гігієни порожнини рота Гріна-Вермільйона (1964), індекс Стеларда (1969), індекс Сільнес-Лое (1964), індекс Квіглей-Хайна (1962), індекс Турескі (1970), індекс ефективності гігієни (1968). Досить часто використовують спрощений індекс гігієни порожнини рота Гріна-Вермільйона, так як він дозволяє окремо оцінити кількість зубного нальоту та зубного каменю та інтерпретувати отримані результати в один показник [72].

Мачуленко Д.С. зі співавторами (2020) у своєму дослідженні оцінювали стан гігієни порожнини рота студентів УМСА, представників різних етнічних груп. Для оцінки гігієнічного стану порожнини рота використовували спрощений індекс гігієни порожнини рота (Oral Hygiene Index Simplified) ОНІ-S Green-Vermillion. Спрощений індекс гігієни порожнини рота Green-Vermillion серед українців склав 0,8 (задовільний), серед іноземців - 2,4 (незадовільний).

Hermanchuk S. (2020) визначав стан здоров'я зубів у пацієнтів із дефектами зубних рядів при пародонтиті на фоні цукрового діабету та без супутньої соматичної патології на основі індексного аналізу гігієни порожнини рота (індекс Гріна-Вермільйона). Проведені дослідження

показали, що показники індексу гігієни у обстежених осіб відображають загальний низький рівень гігієни порожнини рота.

Обстеження молодих людей віком від 22 до 35 років, що включало оцінку гігієнічного стану порожнини рота та пародонтологічного статусу, також підтвердило результати аналогічних досліджень щодо залежності стану тканин пародонта від гігієни порожнини рота. Мельник В.С та Горзов Л.Ф. (2018) залежно від стану тканин пародонта і частоти звернень на повторні огляди сформувавши п'ять груп із показаннями до професійної гігієни порожнини рота (ПГПР).

Патоморфологічно запальний процес проявляється дезорганізацією сполучної тканини, підвищенням судинно-тканинної проникності, утворенням периваскулярних інфільтратів, що складаються з плазматичних і лімфоїдних клітин, ураженням мікроциркуляторного русла з його подальшою редукацією і явищами гіпоксії. При цьому прослідковується прямий зв'язок між ступенем порушення мікроциркуляції в тканин пародонту і стадією запалення при конкретному захворюванні. Клінічно це проявляється явищами симптоматичного гінгівіту, кровоточивістю при зондуванні, що являється індикатором активності захворювання [73,74].

Смирнова Т.М. (2017) досліджувала мікрогемодинамічні порушення в тканинах пародонта. За даними лазерної доплеровської флоуметрії та ультразвукової доплерографії при хронічному катаральному гінгівіті спостерігається збільшення рівня тканинного кровотоку на 21,2-48,7% і гемодинамічних показників на 23,6-41,3%, що свідчить про компенсаторні механізми перерозподілу крові в мікроциркуляторному руслі в тканини пародонта у відповідь на запалення. При хронічному генералізованому пародонтиті по мірі посилення ступеня тяжкості запальних процесів в тканинах пародонта знижується рівень тканинного кровотоку на 4,3- 36,8% і його гемодинаміки в 1,2-2,5 рази, що призводить до значного сповільнення тканинного кровотоку в мікроциркуляторному руслі в тканинах пародонта і зниженню його трофіки.

Alfiandini RN зі співавторами (2020) у своєму дослідженні мали на меті оцінити запалення ясен за допомогою індексу папілярної кровоточивості. Результати показали, що середній бал індексу серед чоловіків становив 0,25. Найвищий середній бал був досягнутий у віці 41-50 років і становив 0,28.

Gonzalez S. та співавтори (2015) оцінювали потенціал кровоточивості ясен при зондуванні, який може слугувати провісником виникнення пародонтиту.

Павлюк Т.В. (2018) зі співавторами оцінювали стан тканин пародонту у студентів молодших курсів медичного університету. Результати обстеження засвідчили пряму залежність прояву захворювань тканин пародонта від рівня психоемоційного навантаження.

Для того, щоб оцінити ступінь запального процесу в яснах, часто використовують гінгівальний індекс Сілнес-Лое (GI). Harun Achmad at al. (2019) проводили експериментальне дослідження, що мало довести позитивний вплив прийому аскорбінової кислоти у дітей з вираженим гінгівітом і зясували, що позитивний лікувальний ефект аскорбінової кислоти при вираженому гінгівіті існує.

Поширеність та тяжкість гінгівіту серед дорослого населення Південної Америки досліджували Paola Carvajal at al. (2016). Обстежували 1650 осіб від 18 років з таких міст, як Порто-Алегрі, Тукумані, Сантьяго. Одним із показників, які вимірювали, був гінгівальний індекс Сілнес-Лое (GI). Отримані результати показали, що 95,6% обстежених від 18 років мали запалення ясен. Більше двох третин мали помірне запалення, а 3,6% - тяжке.

Клінічним рубіконом переходу запального процесу із одного стану (гінгівіт) до іншого (пародонтит) являється руйнування зубоясенного з'єднання і формування пародонтальної кишені у випадку, коли епітелій не виконує бар'єрну функцію.

Патоморфологічні зміни мають дистрофічний характер: вакуольна і балонна дистрофія епітелію, лізис і руйнування волокнистих структур ясен, дифузні інфільтрати [73,74]. Клінічно ступінь запального процесу та

деструкцію тканин пародонту можна виявити за допомогою визначення пародонтальних індексів, глибини пародонтальних кишень (PD) та втрати епітеліального прикріплення (CAL).

Пародонтальний індекс Рассела (1956) досить часто використовується в наукових дослідженнях, так як він легкий та швидкий у використанні, достатньо простий для застосування та визначає оборотні й необоротні зміни в пародонті [75].

Пародонтальний індекс Рассела використовували для визначення пародонтального статусу серед дорослого населення Північної Індії для встановлення ймовірного зв'язку між індексом маси тіла та наявністю пародонтиту [76]. Отримані результати показали слабкий і статистично незначимий зв'язок між індексом маси тіла та пародонтальним індексом Рассела.

Dr. Sneha Mayuri зі співавторами (2017) у своєму дослідженні мали на меті оцінити стан тканин пародонту у жінок в постменопаузі. Вибірці із 50 жінок у постменопаузі проводили пародонтологічне обстеження, а саме визначення індексу зубного нальоту (PI), гінгівального індексу (GI), глибини зондування (PD), втрату клінічного прикріплення (CAL). Результати цього дослідження свідчать про підвищений ризик захворювань тканин пародонту серед жінок у постменопаузі.

Цікаве дослідження провели Aghazadeh Z зі співавторами (2019): порівнювали показники здоров'я ясен та зубів між жінками, які годують груддю та не годують, протягом 6 місяців після пологів. Пародонтальні та стоматологічні показники, які включають глибину кишень (PD), гінгівальний індекс (GI), втрату клінічного прикріплення (CAL), кровоточивість при зондуванні (BOR) перевіряли одразу та через 2-4-6 місяців. Показники CAL та GI були однаковими у двох групах. Тобто, такі показники, як глибина кишень та кровоточивість при зондуванні були значно вищими у матерів, які годують. Це свідчить про те, що грудне вигодовування може бути одним із факторів ризику запалення ясен.

He J. та співавтори (2020) досліджували взаємозв'язок між експресією п'яти патогенних мікроорганізмів (*Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythensis*, *Prevotella intermedia*) та глибиною пародонтальних кишень (PD) у людей, які страждають на пародонтит. Отримані результати показали, що загальна кількість бактерій практично не відрізнялася при різних ступенях тяжкості пародонтиту.

De Wet LM зі співавторами (2018) проводили ретроспективне дослідження, що мало на меті визначити результати 10-річної підтримуючої терапії після активної терапії пародонту. Оцінювали глибину зондування кишень (PPD), кровотечу при зондуванні (Bleeding on probing - BOP), втрату зуба (TL) та вплив двох факторів, пов'язаних з пацієнтом (куріння та стать) [77].

Комбіноване використання пародонтальних індексів, показників кровоточивості ясен, глибини пародонтальних кишень і рухливості зубів із визначенням кількості основних пародонтопатогенних бактерій дозволить більш об'єктивно оцінювати ефективність терапії, що особливо важливо при впровадженні нових препаратів і методів лікування даної патології.

Для того, щоб розуміти через який проміжок часу після проведеного лікування варто оцінювати стан тканин пародонту, треба розуміти механізми регенерації пародонту. В експериментальному дослідженні Щетиніна Є.В. зі співавторами (2015) вивчалися морфологічні ознаки регенерації цементу та дентину у різні терміни після механічного травмування тканин пародонту. Реакцію тканин пародонту вивчали на 12 піврічних баранах. Вивчення гістологічних препаратів показало, що вже через 8 тижнів виявляється функціональна орієнтація колагенових волокон тканин пародонту. А отже, повторне відвідування після проведеної пародонтальної терапії можна призначати приблизно через 8 тижнів, коли вже почалася регенерація тканин пародонту після проведених терапевтичних маніпуляцій.

Таким чином, комплексне обстеження пародонта допомагає встановити правильний діагноз, спланувати та назначити адекватну схему лікування, отримати позитивні віддалені результати. Сучасні європейські критерії оцінки стану тканин пародонту та якості лікувальних заходів використовуються у всьому світі, проте в Україні вони ще не знайшли належного застосування.

1.3. Особливості терапевтичного ведення пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості

Залежність ступеня тяжкості пародонтиту від кількості мікробного нальоту і часу його зберігання та впливу доведена багатьма епідеміологічними дослідженнями. Однією з причин такої залежності є вікове зниження захисних механізмів і підвищення сприйнятливості тканин людини до дії мікробних агентів, а також сумарний ефект ушкодження, що збільшується з віком [69].

Так як хронічний генералізований пародонтит II ступеня тяжкості характеризується більш вираженою клінічною симптоматикою та відчутними порушеннями функції зубощелепної системи, то лікування буде мати свої особливості. Важливою передумовою терапії є інформування пацієнта про діагноз, включаючи етіологію, фактори ризику, альтернативи лікування та ймовірні ризики і переваги [4].

Сучасне лікування пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом складається із декількох етапів, які базуються на принципах комплексності, поєднаності, диференціювання, індивідуалізації, курсовості лікувальних заходів [78]. Обов'язковою умовою є врахування для кожного пацієнта з генералізованим пародонтитом дії хвороботворних факторів, особливостей патогенезу наявних патологічних процесів, загальний стан пацієнта та його вік, а також характер місцевих проявів запального процесу, його локалізацію та стадію розвитку. Комплексне лікування хворих на

генералізований пародонтит передбачає фазність лікування, реалізацію загальної терапії й ряд місцевих втручань. Метою тактики курації пацієнтів із зазначеною патологією є досягнення стійкої ремісії, а в подальшому довготривалої стабілізації пародонтита, що супроводжується відсутністю запального процесу у тканинах пародонта [79,80].

Лікування генералізованого пародонтиту повинно бути комплексним та включати місцеве консервативне і хірургічне лікування, загальну протизапальну і імуномодулюючу терапію. При лікуванні хронічного генералізованого пародонтиту I та II ступеня тяжкості проводиться нехірургічна терапія та навчання ефективній гігієні порожнини рота. Нехірургічна терапія включає використання ультразвукових скейлерів, ручних інструментів та додатково застосування протимікробних препаратів для усунення зубного каменю та під'ясенної плівки [61,80].

У комплексну терапію по показанням включають фізіотерапію (лікарський електрофорез, дарсонвалізація, ультрафонофорез, лазеротерапія, магнітофорез), гірудотерапію озонотерапію, фітотерапію. При лікуванні пародонтиту II ступеня тяжкості до вищевказаних процедур додається кюретаж пародонтальних кишень, накладання лікувальних пов'язок, пришліфовування поверхонь зубів [72].

Оскільки мікроорганізми відіграють важливу роль в етіології і патогенезі пародонтита, при його комплексному лікуванні використовують антимікробні лікарські засоби (антибіотики, антисептики, протигрибкові і антипротозойні препарати), що дозволяє опосередковано впливати на течію гострого запального процесу. При цьому ефективність багатьох лікарських засобів, які використовуються при різних формах пародонтиту, оцінюється досить неоднозначно і пов'язана з варіабельністю збудників цієї групи захворювань [61,81].

Проведення антибактеріальної терапії у конкретного хворого повинно базуватися на попередньому визначенні видової приналежності мікроорганізмів і визначенні їх чутливості до вживаних лікарських засобів.

На жаль, проведення такого роду масових обстежень хворих вкрай утруднено через технічні складнощі і високу вартість мікробіологічних методів аналізу. Тому в пародонтології перевага віддається антибіотикам широкого спектра дії, які використовуються перорально або парентерально. У даний час в пародонтології виділяють способи застосування препаратів у вигляді: полоскань, ротових ванночок, аплікацій на ясна, інстиляцій, ін'єкцій по перехідній складці або в ясенний сосочок, лікувальних пов'язок, фізіотерапевтичних методів і традиційних методів введення препаратів – per os і парентерально (внутрішньом'язово) [81,82].

Системну антибактеріальну терапію рекомендують проводити тільки при розповсюдженні одонтогенної інфекції за межі пародонту, при наявності підвищеної температури тіла, регіонарного лімфаденіту, інтоксикації або неадекватності хірургічного втручання [81,82].

Механізм фотодинамічної антибактеріальної терапії (ФДТ) заснований на фотохімічних реакціях і полягає у введенні фотосенсибілізатора в зону ураження і його локальній активації низькоінтенсивним випромінюванням з довжиною хвилі, що відповідає піку поглинання фотосенсибілізатора. ФДТ має перевагу перед традиційними методами антибіотикотерапії, забезпечує нормалізацію мікроциркуляції в тканинах пародонта [83,84].

У комплексі лікувальних заходів при запаленні тканин пародонту важливе місце займає ортопедична реабілітація. На думку ряду авторів, ортопедична реабілітація носить характер патогенетичної терапії: усуває травматичну оклюзію, рухливість зубів, дефекти зубних рядів, зменшує або усуває функціональне травматичне перевантаження пародонта [85].

За даними деяких вчених, потреба в хірургічному лікуванні захворювань пародонту (зокрема, відкритий кюретаж і клаптеві операції) помітно наростає з віком і становить 13,8 % для 18-34 - річних хворих, 35,4 % для 35-44 - річних хворих, більше 40 % у хворих у віці 45 років і старше. Слід зауважити, що застосування хірургічного лікування можливо тільки після повної ліквідації запальних явищ [80].

Для підтримуючої терапії пародонтологічних пацієнтів використовуються як загальні, так і місцеві заходи, спрямовані на підвищення опірності імунної системи, збільшення мінеральної щільності кісткової тканини, покращення мікроциркуляції в організмі та тканинах пародонта, а також попередження появи запального компонента в пародонті [79,80]. Виходячи з існуючих диспансерних груп, пацієнти із хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості проходять повторний курс лікування через кожні 6 місяців.

Нижчеприведений протокол лікування був розроблений під егідою Європейської федерації пародонтологів (EFP) у відповідності до методологічних вказівок Асоціації наукових медичних спілок Німеччини.

1. Перший етап терапії направлений на зміну поведінки шляхом мотивації пацієнта до успішної гігієни і контролю факторів ризику та може включати наступні втручання:

- контроль над'ясенної зубної біоплівки;
- втручання щодо підвищення ефективності гігієни порожнини рота (мотивація, інструктаж із гігієни порожнини рота, визначення індексу зубного нальоту (ОHI-S);
- ад'ювантне лікування запалення ясен;
- професійне механічне видалення зубних відкладень;
- контроль факторів ризику, що включає в себе всі заходи по зміні відношення пацієнта до свого здоров'я (відмова від куріння, покращений метаболічний контроль діабету, фізичні вправи, консультація у дієтолога щодо нормалізації ваги);

Цей перший етап слід проводити у всіх пацієнтів із пародонтитом, незалежно від стадії їх захворювання.

2. Другий етап терапії (причинно-наслідкова терапія) направлена на контроль під'ясенної біоплівки та зубного каменю (із використанням під'ясенних інструментів). Додатково можуть бути використані наступні втручання:

- використання додаткових фізичних або хімічних агентів;
- використання додаткових агентів, що модулюють стан пацієнта (місцевих або системних);
- використання додаткових під'ясенних препаратів місцевої дії;
- використання додаткових системних протимікробних препаратів.

Цей другий етап слід проводити у всіх пацієнтів із пародонтитом, незалежно від стадії захворювання. Індивідуальну відповідь на другий етап слід оцінювати після загоєння тканин пародонту (повторна оцінка тканин пародонту). Якщо кінцеві точки терапії (відсутність пародонтальних кишень >4 мм з кровоточивістю при зондуванні або відсутність глибоких пародонтальних кишень ≥ 6 мм) не були досягнуті, слід розглянути третій етап терапії. Якщо лікування було успішним, то пацієнти повинні бути включені в програму підтримуючого лікування.

3. Третій етап терапії направлений на лікування тих ділянок зубного ряду, що адекватно не реагують на другий етап терапії (наявність кишень ≥ 4 мм при зондуванні або наявність глибоких пародонтальних кишень ≥ 6 мм). Воно може включати наступні втручання:

- повторна під'ясенна обробка з ад'ювантною терапією або без неї;
- пародонтальна хірургія (лоскутні операції);
- резективна пародонтальна хірургія;
- регенеративна пародонтальна хірургія.

Якщо є показання до хірургічного лікування, то воно повинно бути обговорено з пацієнтом та оформлено у вигляді інформованої згоди. Індивідуальна відповідь на третій етап повинна в ідеалі привести до досягнення кінцевих точок терапії, і пацієнти переводяться на підтримуюче пародонтологічне лікування.

4. Підтримуюча пародонтальна терапія направлена на підтримання стабільності пародонту у пролікованих пацієнтів з пародонтитом та включає профілактичні та терапевтичні втручання, що визначені на

першому та другому етапі, враховуючи стан ясен та зубних рядів пацієнта.

Видалення зуба може розглядатися на будь-якому з етапів лікування, якщо прогноз вражених зубів безнадійний [4].

Для успішного лікування хронічного генералізованого пародонтиту II ступеня тяжкості повинна призначатись не лише місцева терапія, але й системна у вигляді призначення медикаментозних препаратів, які певним чином впливають на етіологічні чи патогенетичні ланки цього захворювання.

Пупін Т.І. зі співавторами (2020) у своєму дослідженні для терапії дистрофічно-запальних захворювань пародонта опрацювали та впровадили у практику метод комплексного лікування ГП у цих хворих, який включає призначення лікарських засобів капікор з антигіпоксичним, антиоксидантним ефектами та кальцій-D3-нікомед для поліпшення ремоделювання кісткової тканини. Місцево застосовували гель генгигель, до складу якого входить гіалуронова кислота, та протизапальні засоби у вигляді ясенних пов'язок, а також зубну пасту та ополіскувач для ротової порожнини фітодент із протизапальним ефектом [86].

Для місцевої фармакотерапії ГП у пацієнтів із хронічним гепатитом С автор застосувала композицію у формі гелю, який містив рідкий екстракт плодів розторопші, тіотріазолін, вітамін С, метилпарагідроксибензоат, пропіленгліколь, метилцелюлозу, ментол; у комплексі з лікувально-профілактичним ополіскувачем (рідкий екстракт плодів розторопші, тіотріазолін, вітамін С, сахарин, метилпарагідроксибензоат, ментол) (патенти на корисну модель № 111606 та № 111607 від 10.11.2016 р.). Фізіотерапевтичне лікування тканин пародонта хворим на хронічний гепатит С передбачало електрофорез ендogenous регенераторного біологічного імуномодулятора Ербісолу на ясна [86].

Кашівська Р.С. (2016) запропонувала і апробувала спосіб комплексного лікування хворих на генералізований пародонтит у поєднаному застосуванні остеотропного препарату Кальцемін та гепатопротектора-антиоксиданта

Глутаргін (патент на винахід № 110062, патенти на корисну модель №76814, №82218 і №88501). Удосконалений спосіб лікування дозволяє досягти ремісії патологічного процесу в пародонті у хворих на ГП без та з хронічним криптогенним гепатитом [87].

Як відомо, провідними змінами при генералізованому пародонтиті являється порушення мікроциркуляторного русла з його наступною редукцією та явищами гіпоксії. Дисциркуляторні розлади приводять до плазморагії, підвищення судинної-тканинної проникності і розвитку дистрофічних змін [73,74].

У одному з досліджень на свинях було доведено, що піоглітазон інгібує інфільтрацію запальних клітин у пошкоджену стінку судини шляхом блокування NF-κB-залежного і опосередкованого MCP-1 шляху. Піоглітазон напряду впливає на декілька типів судинних клітин: ендотеліальні, гладком'язові клітини судин і макрофаги. У ендотеліальних клітинах піоглітазон інгібує запалення ендотелія і адгезію моноцитів та знижує ступінь дисфункції ендотелія [88].

Більш того, у багаточисленних дослідженнях було показано, що піоглітазон може покращувати функцію ендотелію периферичних судин у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та функцію ендотелію коронарних судин у пацієнтів з ішемічною хворобою серця. Дослідження на тваринах показують, що ендотелій-залежна вазодилатація, що виникає на фоні прийому піоглітазона, опосередковується дією оксиду азота, а покращення, які відмічаються у пошкодженому ендотелій-залежному зв'язку, можуть залучати в себе зниження активності оксидативного стреса шляхом підвищення рівня супероксиддисмутази (СОД), зниження активності НАДФ-Ноксидази і зниження рівня ендотеліна-1 [88,89].

Таким чином, на підставі аналізу літературних даних, можна стверджувати, що у стандартному протоколі лікування хронічного генералізованого пародонтиту II ступеня тяжкості відсутні системні препарати, що мають прямий вплив на мікроциркуляторне русло і своєю дією

можуть зменшити запалення в тканинах пародонту. Для підвищення ефективності лікування пародонтиту мало б сенс певним чином вплинути на судинне русло не тільки місцево, але й системно. Піоглітазон, більш відомий своєю гіпоглікемічною дією, може використовуватися при даній патології, так як експериментально доведений його прямий вплив на запальні процеси у судинній стінці.

1.4 Поняття про біологічні ритми людини. Взаємозв'язок біологічних ритмів з виробленням добових гормонів та їх вплив на застосування лікарських препаратів

Біоритми - періодично повторювані зміни характеру і інтенсивності біологічних процесів та явищ. За допомогою біоритмів здійснюється координація фізіологічних функцій організму з ритмами навколишнього середовища. Завдяки біоритмам забезпечується саморегуляція, внутрішній рух, розвиток організму і його функціональних систем. Узгоджена робота останніх, їх взаємопов'язаних між собою адаптаційних механізмів можлива лише в умовах ритмічної організації фізіологічних процесів [90,91].

У даний час в людському організмі налічується близько 500 біоритмів на різних структурних рівнях: клітинному, тканинному, органному, організмовому. У складній системі біоритмів: від коротких, на молекулярному рівні, з періодом в декілька секунд, до глобальних, пов'язаних із річними змінами сонячної активності, провідне місце займає циркадіанний – добовий ритм з періодом близько 24 годин, обумовлений зміною дня і ночі в результаті обертання землі навколо осі. Ці ендogenous ритми запускаються механізмами, які називають біологічним годинником. Динаміка цілодобових показників біоритмів називається хронотипом [90-92].

У циркадіанній фізиці біоритми розділяють на циркадіанні (добові), циркануальні (річні), ультрадіанні (тривають більше доби), інфрадіанні (тривають менше доби). Для позначення ритмів, які синхронні з ритмами

середовища, вживають терміни «циркадальний», «циркалунарний». За класифікацією Ф. Халберга, найбільшого фахівця в області хронобіології і хрономедицини, ритмічні процеси в організмі поділяються на три групи. Першу групу складають ритми високої частоти з періодом до 1/2 години. Ритми середньої частоти мають період від 1/2 години до 6 діб. До третьої групи відносяться ритми з періодом від 6 діб до 1 року (тижневий, місячний, сезонний, річний ритми) [93].

Традиція називати людей по типу їх піку активності «совами» (вечірній пік) і «жайворонками» (ранковий пік) виникла у 1939 році, термінами їх зробив фізіотерапевт Г. Ламперт. З другої половини ХХ ст. спостерігається зростаючий інтерес до досліджень в області хронобіології. Термін «хронобіологія» (від грец. Chronos - час і bios - життя) запропонований в 1959 р. F. Halberg для позначення ефектів часу на живі системи. Сучасна хронобіологія розкриває природу того, що сформульовано її аксіомою – «організм не ідентичний самому собі в різні моменти часу». До кінця ХХ століття факт ритмічності біологічних процесів живих організмів по праву став вважатися одним із фундаментальних властивостей живого організму [93].

Циркадна система складається із центрального годинника, розміщеного в супрахіазматичному ядрі гіпоталамуса (СХЯ) та периферичного годинника майже у всіх інших клітинах та тканинах організму. Зміна світла і темряви сприймається фоторецепторами сітківки ока, після чого інформація передається через ретиногіпоталамічний тракт в СХЯ гіпоталамуса. Нейрони СХЯ зв'язані між собою міцними синаптичними зв'язками, що грає вирішальну роль у підтриманні ритмічності всіх процесів. Опосередковано циркадна інформація досягає епіфізу, який здійснює регуляцію різних фізіологічних функцій організму за допомогою його гормону мелатоніну, роль якого полягає у синхронізації різних біологічних процесів організму відповідно до різного ступеня освітленості вдень і вночі і при зміні пір року. Продукція мелатоніну регулюється СХЯ гіпоталамуса, що генерує

ендогенний циркадіанний ритм з періодом 23-25 годин, і зовнішнім ритмом світло-темрява, що має період 24 години. Отримані сигнали передаються до периферійного годинника через нейронні та гормональні стимули для досягнення когерентних ритмів всього організму. Циркадіанний водій ритму реагує на різні параметри освітленості: довжину хвилі, тривалість і час дії [16,26,94-97].

Неузгодженість цілодобового ритму (десинхроноз) є одним з факторів розвитку патологічних процесів в організмі. Десинхроноз розглядається як провісник хвороби та проявляється різними за характером і ступенем вираженості вегетативними, імунними, ендокринними порушеннями, розладом діяльності серцево-судинної, дихальної, травної та інших функціональних систем. Будь-які неузгодженості біоритмів, якщо вони перевищують гомеостатичну потужність, тобто допустимі відхилення періодів біоритмів без порушення стійкості, призводять до патології. Уповільнення біоритму в результаті адаптації, старіння конкретних клітин викликає тимчасові десинхронози, які усуваються апоптозом цих клітин. Десинхронози можуть бути функціонально оборотними, що не виходять за межі регуляторних можливостей організму. Наприклад, якщо людина вирушає через кілька часових поясів, цілодобові біоритми організму людини повинні перебудуватися в свій місцевий час [93,98].

Все більше науковців доводять, що біологічні ритми необхідно враховувати при призначенні будь-якого лікування. Адже на різних етапах циклу наша сприйнятливість до ліків значно відрізняється. Хронотерапія намагається знайти циркадіанну стадію, коли лікарський препарат буде найбільш ефективним. Циркадіанні ритми коливаються впродовж дня, і не існує двох людей з однаковими ритмами, тому терапія повинна бути більш індивідуалізованою. Вибір часу прийому ліків, призначення особливих форм із пролонгованим або відстроченим терміном дії може не тільки посилити ефект, але і дозволить знизити дозу, пом'якшити або виключити побічні явища. Як правило, в медичних установах ліки приймаються без урахування

добового ритму, проте науково підтверджені дані в цій області поступово змінюють дану тенденцію. Наприклад, у 75% хрономедичних клінічних дослідженнях (78 із 105), опублікованих за останні 50 років, виявлена залежність від часу доби для лікування таких захворювань, як алергія, астма [96,99].

При хронотерапії використовується імітаційний, превентивний (профілактичний) методи застосування лікарських препаратів, а також метод «нав'язування» ритму. Метод імітації використовується при застосуванні кортикостероїдів, тому що було встановлено, що мінімальні зміни функції кори наднирників відзначаються при призначенні цих препаратів тільки в поєднанні з природним добовим ритмом їх секреції і екскреції. Якщо глюкокортикоїди застосовуються поза акрофази (у вечірні та нічні години), то це веде до посилення їх катаболічного ефекту, зменшення маси тіла і маси наднирників. При лікуванні кортикостероїдами береться до уваги протилежна спрямованість дії в організмі кортизолу і альдостерону. У зв'язку з цим активність мінералокортикоїдів (прозапальних гормонів) може бути пригнічена введенням у другу половину дня адекватної дози глюкокортикоїдів. При замісній терапії глюкокортикоїди призначаються в ранкові години (6-7 год.). Таким чином, імітується добовий ритм синтезу кортизолу і враховується час найбільшої потреби в ньому організму людини [100].

Превентивні схеми хронотерапії використовуються при призначенні гіпотензивних препаратів. Превентивна схема хронотерапії артеріальної гіпертензії особливо ефективна в тих випадках, коли певний гіпотензивний препарат призначається до настання акрофази артеріального тиску. У хворого протягом 3 днів кожні 3 години визначається артеріальний тиск. Після чого встановлюється час його максимального підвищення (акрофаза) і потім за 1,5-2 години до настання цього часу, 1 раз на добу в дозі, що складає 50-70% добової, призначається гіпотензивний засіб з урахуванням типу кровообігу [100].

«Метод нав'язування ритмів» полягає в блокуванні патологічних ритмів (десинхронозу), що сформувалися в процесі захворювання, а також в нав'язуванні ритмів, що наближаються до фізіологічних. Цей метод лежить в основі пульсотерапії (уведення через певні інтервали часу глюкокортикоїдів і цитостатиків у великих дозах). У останні роки пульс-терапія знаходить все більш широке застосування, особливо при лікуванні важких форм дифузних хвороб сполучної тканини, системних васкулітів і інших імунopatологічних захворювань [100].

Одним з можливих механізмів добових коливань показників вуглеводного обміну у здорових і хворих людей може бути циркадіанна ритмічність змін периферичної рецепції інсуліну. При цукровому діабеті, як гетерогенному захворюванню, порушуються практично всі види обміну речовин, виникає десинхроноз, який пов'язаний не тільки з порушенням або відсутністю секреції ендogenous інсуліну, але і з індукуванням штучного ритму вуглеводного обміну гіпоглікемічними препаратами. Піки рівня глюкози мають ритмічний характер і визначаються, з одного боку, екзогенним надходженням глюкози з їжею, всмоктуванням вуглеводів із шлунково-кишкового тракту і складними метаболічними процесами глікогенолізу і глюконеогенезу, а з іншого боку — засвоєнням глюкози периферійними тканинами (окиснення, синтез і т. д.) [101].

Крім того, встановлено, що потреба в інсуліні в розрахунку на одиницю введеної глюкози зростає в денний час доби і знижується у вечірні та нічні години [101,102].

Таким чином, можна впевнено стверджувати, що комплексна терапія пародонтиту повинна включати терапевтичне, ортопедичне, ортодичне та хірургічне лікування та залежить від багатьох факторів. Підвищити ефективність терапевтичного лікування можна враховуючи індивідуальні біологічні ритми людини. До того ж це дозволить зменшити дози та побічну дію препаратів.

У стоматології проводилися дослідження щодо впливу біологічних ритмів на процеси, що протікають в порожнині рота, проте на практиці донині не впроваджено єдиного алгоритму врахування біологічних ритмів у лікуванні хронічного генералізованого пародонтиту.

1.5 Гени циркадного годинника

У результаті обертання Землі всі організми піддаються змінам навколишнього середовища, які пов'язані зі зміною дня та ночі. Для адаптації до цих коливань існує внутрішня система хронометражу з 24-годинним ритмом, що має назву циркадний годинник. Цей біологічний годинник відіграє фундаментальну роль у регуляції ритмічного перебігу усіх фізіологічних процесів, що відбуваються в організмі, включаючи організменні, органні та клітинні. Циркадному ритму підпорядковані температура тіла, частота пульсу, дихання, кров'яного тиску, мозкова активність, продукція гормонів, регенерація клітин та інші процеси [94].

Циркадна система складається із центрального годинника, розміщеного в супрахіазматичних ядрах (СХЯ) гіпоталамуса, та периферичного осцилятора майже у кожній клітині та тканині організму. Світло являється найбільш потужним фактором ініціації та регуляції циркадної системи. Світлова інформація сприймається фоторецепторами, розміщеними у сітківці ока, та передається через ретиногіпоталамічний шлях в супрахіазматичні ядра. Завдяки ще не визначеним нейронним та гормональним стимулам центральний годинник регулює та координує роботу периферичного. Крім цього, під дією сигналу із гіпоталамуса епіфіз починає виробляти гормон мелатонін, який являється хрономолекулою та синхронізує ендogenous циркадний ритм організму із зовнішнім середовищем [90,91,103-105].

У 2017 році Джефрі Хол, Майкл Росбаш та Майкл Янг отримали Нобелівську премію за відкриття молекулярних механізмів, що контролюють циркадний ритм. Циркадна регуляція нормальних фізіологічних та

метаболических процесів здійснюється за рахунок коливань експресії генів, що контролюються циркадним годинником, або clock-controlled genes (CCGs), та відрізняються у кожному окремому органі чи тканині. До ключових генів відносять період (Per), криптохром (Cry), фактор транскрипції Bmal1 (Brain Muscle Arnt-Like protein-1) та циркадний руховий рецептор Clock (Cycles Output Kaput) [94,106-111].

Природа ритмів заключається у механізмі негативного зворотнього зв'язку: чим вища концентрація білка в клітині, тим менше він синтезується. Білки-активатори BMAL1 та CLOCK зв'язуються з регуляторною ділянкою ДНК (E-box), тим самим включаючи в роботу гени Per та Cry, експресія яких досягає піку рано вранці. Протягом дня ці сполуки накопичуються у клітинній цитоплазмі, а у нічний період переміщуються у ядро, інгібують активність білків BMAL1 та CLOCK, утворюючи з ними міцний комплекс. Це призводить до пригнічення транскрипції генів Per та Cry та розпаду білків PER та CRY. Молекули BMAL1 та CLOCK вивільняються та знову розпочинають новий добовий цикл у клітині. Тривалість даного циклу складає приблизно 24 години. До того ж комплекс Clock Bmal1 регулює транскрипцію багатьох інших генів, окрім вказаних вище [94,112,113].

Таким чином, в результаті відкриття даних генів сформувалася модель транскрипційно-трансляційної осциляції, або transcription-translation feedback loop (TTFL), що лежить у основі біологічного годинника. Цій системі властива ауторегуляція, тобто гени самостійно активують або пригнічують синтез білків, які кодують [94,106-109,114,115].

Даний молекулярний механізм осциляції являється основним регулятором нормальних ритмічних процесів в організмі. Проте важливо відзначити, що гени циркадного годинника відрізняються в кожній конкретній тканині, а це означає, що циркадна регуляція клітинної фізіології та метаболізму тканиноспецифічна. До того ж, у більшості периферичних органів та тканин циркадні коливання можуть відбуватися ізольовано від центрального годинника, тобто тільки на периферичному рівні. До цього

часу периферичний годинник був виявлений у органах серцево-судинної, дихальної, травної систем, опорно-рухового апарату, шкіри тощо [94,106,116].

Аналіз наукових даних показав, що циркадний годинник являється основною детермінантою клітинного гомеостазу щелепно-лицевої області, що регулює проліферацію та диференціацію слинних залоз, зубних клітин та епітелію ротової порожнини. Циркадний ритм експресії генів був виявлений в базальних клітинах епітелія порожнини рота, включаючи піднебінний та сполучний епітелій, залишки епітелію Малясе; у клітинах амелобластів та однотобластів, клітинах пульпи зуба, клітинах зубної зв'язки пародонта, остеобластах та остеобластах альвеолярної кістки [109,115].

Перше дослідження на людях стосовно експресії п'яти генів циркадного годинника у периферичних тканинах було проведено Vjarnason G.A. et al., які досліджували відносу експресію РНК циркадних генів протягом одного 24-часового періоду в отриманих біоптатах слизової оболонки порожнини рота та шкіри. У дослідженні взяли участь 8 здорових чоловіків, що мають стандартний робочий графік без нічних змін. Було виявлено, що гени циркадного годинника (приставка «h» для людини) hClock, hTim, hPer1, hCry1 і hVmal1 експресуються у слизовій оболонці порожнини рота та шкірі людей з таким же циркадним профілем, який виявлений у СХЯ і периферичних тканинах гризунів. hPer1, hCry1 та hVmal1 виявляють ритмічну експресію, яка досягає піку рано вранці, ближче до вечора та вночі, відповідно, тоді як hClock і hTim - не ритмічні. Поліморфізм експресії hClock може бути пов'язаний з успадкованим добовим хронотипом працездатності [117].

У іншому дослідженні аналізували ритмічні експресії генів циркадного годинника та білків клітинного циклу у біоптаті слизової оболонки порожнини рота та шкіри людини протягом 24 годин. Було виявлено, що експресія мРНК *Per1* досягає свого піку вранці і збігається з піком експресії гену *p53*, який вважається маркером фази G1 клітинного циклу. Навпаки,

фактор транскрипції *Bmal1* досягає свого найвищого рівня вночі, показуючи синхронність з піковою експресією цикліну B1, маркера G2 та M-фази клітинного циклу [94,114,115].

Варто відзначити, що піковий час експресії генів може коливатися у різних людей в залежності від віку та статі та індивідуальних особливостей. Gu F et al. (2021) проводили аналіз РНК на окремих зразках слизової оболонки порожнини рота 11 здорових добровольців кожні 4 години протягом 20 годин за допомогою неінвазивної біопсії. Вони оцінювали індивідуальні та середні значення пікового часу та амплітуди для кожного гена циркадного годинника окремо. Отримані результати показали, що пік експресії мРНК *Per1* і *Cry2* визначався від 10:00 до 13:30 у різних людей, що пояснювалося індивідуальними особливостями. До того ж, у жінок час піку експресії циркадних генів виявлявся у більш пізні години, ніж у чоловіків. А у людей старшого віку час піку експресії для *Per1* та *Per3* визначався значно пізніше [112].

Таким чином, численні дослідження показують, що слизова оболонка порожнини рота демонструє виражену циркадну ритмічність. Проте роль циркадних генів у функціонуванні пародонтального комплексу до кінця не відома. Janjik K et al. (2017) у своєму дослідженні виявили, що основні циркадні гени *Clock*, *Cry1*, *Cry2*, *Per1*, *Per2* та *Per3* експресують у зразках фібробластів ясен та пародонтальної зв'язки. Після цього зразки обробили препаратом, який імітує гіпоксію, L-мімозином, та знову перевірили експресію циркадних генів. Отримані результати показали, що в умовах гіпоксії експресія генів *Clock*, *Cry1*, *Cry2*, *Per1* та *Per3* значно знизилась [118].

Враховуючи важливість циркадного годинника та широкий спектр фізіологічних процесів, які регулюються циркадним механізмом, не дивно, що генетичні порушення, наприклад мутації, нестандартні експресії і транслокація генів циркадного годинника, або порушення навколишнього середовища (наприклад, зміна часових поясів) призводять до виникнення

десинхронозів, які є передвісником розвитку багатьох захворювань. [94,109,114,115].

Таким чином, важливість біології циркадного годинника та його потенціал у різних областях стоматології важко переоцінити. Розуміння механізму зв'язку між циркадним годинником та клітинним циклом буде сприяти створенню нових хронотерапевтичних підходів. Можна припустити, що комплексне лікування хронічного генералізованого пародонтиту II ступеня тяжкості допоможе усунути десинхроноз, і показники експресії генів до та після лікування покажуть відчутні зміни. У такому випадку використання принципів хронотерапії буде сприяти підвищенню ефективності лікування та успішному прогнозуванню результатів лікування.

1.6 Хронічний стрес та його вплив на здоров'я тканин пародонту

Стрес – неспецифічна реакція організму у відповідь на дуже сильний подразник ззовні, який перевищує норму та провокує відповідну реакцію нервової системи. Стрес описує вплив психосоціальних факторів та факторів навколишнього середовища на фізичне або психічне благополуччя. Термін «стрес» вперше вжив Ганс Сельє та виділив три фази, класифіковані як фази тривоги, опору та виснаження, а також визначав його як гострий чи хронічний залежно від тривалості стресової події [119-121].

Стрес пов'язаний з емоційними та фізіологічними реакціями, коли існує конфлікт подій життєвого циклу, який перевищує здатність людини ефективно справлятися із ситуацією [122-124]. У ситуаціях, коли стрес є гострим, реакція на стрес ініціює імунну систему господаря для подальшого впливу. Хронічний стрес, навпаки, може призвести до тривалих запальних процесів, які можуть сприяти локальному або системному захворюванню [123,125-129].

Аналіз наукової літератури показав, що психологічний стрес чи інші психосоматичні стани можуть викликати імунні реакції, які сприяють

виникненню чи загостренню змін у порожнині рота. Психосоматичні фактори вважаються одним із найбільш критичних факторів ризику захворювань пародонту. Існує декілька біологічних механізмів впливу стресу на розвиток пародонтиту: зміни в ясенній рідині, продукція інтерлейкіну ІЛ1, ІЛ-6, зниження кількості поліморфноядерних лейкоцитів та фагоцитів та зниження продукції лімфоцитів, а також через зміни у поведінці, пов'язані зі здоров'ям, такі як погана гігієна порожнини рота, звичка до куріння та неправильне харчування [119,123,126,129-135].

Механізми, які впливають на системні імунні зміни, починаються в гіпоталамо-гіпофізарно-наднирниковій осі, активація якої стимулює гіпофіз до вивільнення адренокортикотропного гормону. Циркулюючий адренокортикотропний гормон змушує органи-мішені, надниркові залози збільшувати вироблення та вивільнення глюкокортикоїдного гормону кортизолу. Глюкокортикоїди є кінцевими ефекторами гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі та беруть участь у регуляції гомеостатичних механізмів та стресу. Тканини пародонту мають глюкокортикоїдні рецептори, чутливі до вивільнення глюкокортикоїдів з гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі. Було доведено, що кератиноцити безпосередньо реагують на адренокортикотропний гормон і здатні продукувати кортизол, що може призводити до місцевих імунодепресивних і протизапальних ефектів, включаючи інгібування утворення Т-лімфоцитів і пригнічення функції макрофагів [123,126,136,137].

Систематичний огляд досліджень, виконаний Coelho JMF зі співавторами (2020), щодо впливу психологічних чинників на схильність до розвитку захворювань тканин пародонту, виявив позитивний зв'язок у більшості проаналізованих досліджень (57,1%). 28,5% досліджень показали амбівалентний зв'язок (тобто тільки деякі психологічні змінні були пов'язані із захворюванням пародонту), а 14,2% досліджень не виявили зв'язку між психологічними факторами та захворюванням пародонту. Психологічні змінні, які були пов'язані з виникненням та прогресуванням захворювань

пародонту були психосоціальний стрес, депресія, тривога, самотність, неадекватне подолання труднощів та стресові життєві події [124,128,138,139].

Кононова О.В. (2019) у своєму дослідженні мала на меті визначити показники клітинної ланки системи імунітету у хворих на генералізований пародонтит в умовах психоемоційного стресу. Результати дослідження виявили зниження кількості лімфоцитів CD3+, CD4+,CD8+ та їх абсолютної кількості в пацієнтів із генералізованим пародонтитом (2-а підгрупа), психоемоційного стресу (3-я підгрупа) та в разі поєднання захворювання пародонта і психоемоційного стресу (4-а підгрупа). Найбільше ці зміни були виражені в пацієнтів 4-ї підгрупи в разі поєднання захворювання пародонта і психоемоційного стресу. Отже, дане дослідження дозволяє підтвердити певний взаємозв'язок між проявами психоемоційного стресу, захворюванням тканин пародонта і клітинною ланкою імунітету [140].

Низка досліджень показала збільшення кількості прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-1 β , інтерлейкін-6 та інтерлейкін-8 у рідині ясенної борозни у пацієнтів із захворюваннями пародонту, що корелює з рівнями психосоціального стресу. Проспективне дослідження Deinzer зі співавторами показало серйозне погіршення здоров'я ясен у студентів, які пройшли напружений період академічних іспитів, порівняно з початковим рівнем. Результати показали, що студенти, які складають іспити, мали значно вищі рівні інтерлейкіну-1 β у рідині ясенної борозни, ніж студенти контрольної групи. Інтерлейкін-1 β являє собою цитокін, який, як вважається, відіграє роль у руйнуванні тканин пародонту при пародонтиті. Автори дійшли висновку, що стрес може впливати на здоров'я пародонту, пригнічуючи імунну систему, і що цей взаємозв'язок може бути більш вираженим у періоди поганої гігієни порожнини рота [123].

Дослідження Obulareddy VT зі співавторами (2018) було спрямоване на оцінку рівня кортизолу в слині у пацієнтів із хронічним пародонтитом зі стресом і без нього. Результати показали, що учасники зі стресом та

пародонтитом мають високий та середній рівень кортизолу у слині у порівнянні з іншими групами (група 1: $15,01 \pm 2,62$, група 2: $31,92 \pm 6,80$, група 3: $34,47 \pm 13,47$ та група 4 : $60,13 \pm 6,68$). Група I показує значну негативну кореляцію рівня кортизолу з ВОР, стресу з РІ та стресу з рівнем кортизолу, тоді як у групі 4 існує позитивна кореляція рівня кортизолу з РД, яка не є статистично значущою. Такими чином, збільшення рівня запалення та стресу збільшує рівень кортизолу у слині [141].

Враховуючи взаємодію між патогенами та імунною системою господаря, цілком імовірно, що стрес, спричинений психосоціальними факторами, може впливати на пародонтальну біоплівку [122,141]. Рядом досліджень було доведено, що зростання *Tannerella forsythia* і *Fusobacterium nucleatum* збільшується у присутності гормонів стресу катехоламіну, дофаміну та кортизолу. Отже, гормони, пов'язані зі стресом, можуть модулювати зростання бактерій та фактори вірулентності окремих видів, призводячи до зсуву у бік дисбактеріозу та погіршення клінічної картини пародонтиту [123,126,127].

Низка досліджень доводить, що у пацієнтів із підвищеним рівнем стресу, тривоги та депресії порушуються механізми регенерації тканин пародонту і відповідно до цього успіх нехірургічного лікування пародонтиту суттєво знижується. Petit C зі співавторами (2021) у своєму дослідженні довели, що наявність тривоги та депресії погіршує результати нехірургічного пародонтологічного лікування у пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом III ступеня тяжкості [119,125,130,131,144-150].

Vettore зі співавторами у своєму дослідженні також оцінили вплив психосоціального стресу на реакцію на консервативне пародонтологічне лікування у пацієнтів з хронічним пародонтитом. Вони виявили, що через 3 місяці після нехірургічного пародонтологічного лікування у досліджуваних, які зазнавали стресу, не спостерігалось зниження частоти пародонтального зондування на глибину більше 6 мм, що вказує на зв'язок між психосоціальним стресом та реакцією на нехірургічне пародонтологічне

лікування. У осіб з пасивною стратегією подолання стресу захворювання пародонту розвивалися у більш тяжкій формі, і, як правило, погано реагували на нехірургічне пародонтологічне лікування, у той час як у осіб з активною стратегією подолання стресу пародонтит протікав у легшій формі і більш сприятливо реагував на нехірургічне пародонтологічне лікування [123].

Таким чином, розповсюдженість захворювань тканин пародонту серед дорослого населення працездатного віку від 36 до 45 років достатньо висока та не має тенденції до зниження, що робить цю проблему надзвичайно актуальною. Двосторонній зв'язок між хворобами тканин пародонту та загальними захворюваннями організму, такими як цукровий діабет, ревматоїдний артрит, серцево-судинні захворювання, вносить суттєві зміни у етіопатогенез пародонтиту та вимагає не лише використання стандартного протоколу лікування, але й застосування системних препаратів, що мають прямий вплив на мікроциркуляторне русло. Додаткове призначення піоглітазону, який має експериментально доведений вплив на запальний компонент у судинній стінці, може суттєво підвищити ефективність лікування та досягнення стабілізації процесу.

Значна поширеність захворювань тканин пародонту дає зрозуміти, що наявні існуючі методи діагностики та профілактики - недосконалі, а стандартні протоколи лікування – недостатньо ефективні, так як не беруть до уваги індивідуальних особливостей організму, таких як, наприклад, біологічні ритми людини. Визначення експресії мРНК генів циркадного годинника дасть змогу виявити десинхроноз, спровокований розвитком пародонтиту, а динамічне спостереження за показниками до лікування та після – прослідкувати ефективність лікування та спрогнозувати результати терапії.

Публікації по розділу

1. Interrelation of biological rhythms and circadian hormones producement and their impact on medicine usage / M. Y. Vasko, I. M. Tkachenko, O.V. Pavlenkova, O. A. Pysarenko // *Wiadomosci Lekarskie*. – 2021. – Т. 74, issue 8. – P. 1970-1972. PMID: 34537752.
2. Вплив навантажень під час гігієнічних процедур на реставрації дефектів твердих тканин зубів пришийкової ділянки в контексті комп'ютерного моделювання : матеріали Всеукр. міждисциплінарної наук.-практ. конф. з міжнар. участю «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя заснування УМСА)», (м. Полтава, 8 жовтня 2021 р.) / І. М. Ткаченко, Н. М. Браїлко, А. В. Лемешко, М. Ю. Васько // *Український стоматологічний альманах*. – 2021. – № 3 (дод.). – С. 80.
3. Особливості взаємозв'язку захворювань тканин пародонту із соматичними захворюваннями (огляд літератури) / М. Ю. Васько, І. М. Ткаченко // *Український стоматологічний альманах*. – 2023. - № 1. – С. 6-11.

РОЗДІЛ II

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Розробка дизайну дослідження та вибір пацієнтів

Метою даного дослідження є підтвердити чи спростувати гіпотезу про те, що призначення лікувального препарату відповідно до добового типу працездатності людини підвищить ефективність лікування хронічного генералізованого пародонтиту II ступеня тяжкості. Для досягнення даної мети досліджували експресію ранкових та вечірніх генів циркадного годинника та її зв'язок із хронотипом. Для підвищення ефективності лікування пацієнтам обраних груп призначали препарат, що має безпосередню дію на судинне русло та має хронозалежність. Після цього проводили оцінку клінічних та лабораторних показників досліджуваних груп для того, щоб порівняти динаміку ефективності лікування між групами.

Для того, щоб дослідження було достовірним, ми проводили дослідження пацієнтів за віком, статтю, хронотипом, встановленим діагнозом та соматичною патологією. Нами обрана вікова група 36-45 років, а саме люди середнього дорослого віку згідно вікової класифікації ВОЗ та МОТ. При виборі даної вікової групи мали на меті виключити вплив на результати дослідження вікових морфологічних змін та змін, що у виникають у жінок у період менопаузи, як у тканинах пародонту, так і у всьому організмі [64,66]. Як у жінок, так і у чоловіків розповсюдженість та характер перебігу хронічного генералізованого пародонтиту переважно не відрізняються.

Для визначення хронотипу користувалися класифікацією Г. Хільдебрандта, за якою людей поділяють на «жайворонків», що мають ранковий тип працездатності, «голубів», що мають аритмічний хронотип та «сов», що мають вечірній хронотип. У дане дослідження включалися тільки «жайворонки» та «сови», а «голуби» виключалися, тому що перші дві групи

мають чітко сформований добовий біоритм, який певним чином впливає на регуляцію та функціонування всіх органів та систем організму [93].

Діагноз хронічний генералізований пародонтит II ступеня тяжкості встановлювали за класифікацією Данилевського М.Ф. (1994). За класифікацією «The 2018 AAP/EFP Classification of Periodontal & Peri-implant Diseases» він відповідає пародонтиту stage II, grade B.



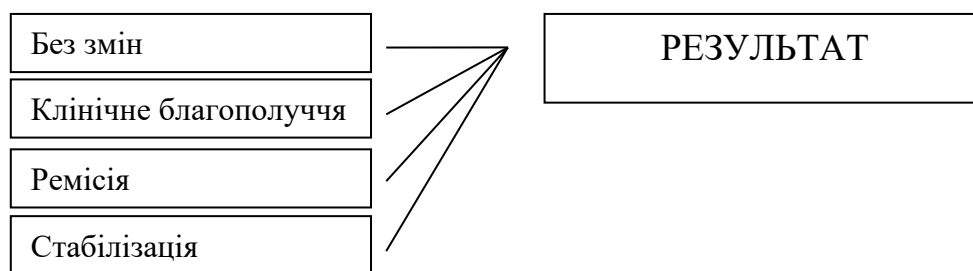


Рис. 2.1 Етапи відбору та дослідження пацієнтів

Відбір пацієнтів проводили, використовуючи критерії включення та виключення.

Критерії включення в клінічне дослідження:

1. Підписання інформованої згоди.
2. Наявність мінімум 19 зубів.
3. Наявність пародонтиту (пародонтальні кишень до 4,5-5мм).
4. Особи без виявленої соматичної патології або із соматичною патологією компенсованої форми.
5. Вік пацієнтів: 36-45 років

Критерії виключення з дослідження:

1. Використання антибіотиків або протизапальних препаратів протягом попередніх 3 місяців.
2. Пародонтальна терапія протягом попередніх 6 місяців.
3. Гнійна ексудація з пародонтальних кишень.
4. Вагітність або годування груддю.
5. Наявність важких, неконтрольованих (декомпенсованих) захворювань внутрішніх органів або нервово-психічні розлади.
6. Наявність інших умов, що визначають нездатність пацієнта зрозуміти природу та можливі наслідки дослідження.
7. Неможливість тривалого спостереження.

Для досягнення статистичної достовірності досліджувані розподілялися на групи методом стратифікованої рандомізації, що розуміє під собою спочатку розподіл популяції на підгрупи з однаковими характеристиками, а

потім проста випадкова вибірка з стратифікованих груп. Метою рандомізації є намагання виключити вплив зовнішніх незаданих умов на результат. Для усунення впливу на результат лікування суб'єктивних факторів використовували методику простого сліпого дослідження. Даний метод розуміє під собою, що досліджуваний не інформується про характер та вид отриманого лікування, а дослідник знає, яке лікування було призначене [150].

Таким чином, 54 особи віком від 36 до 45 років, які відповідали критеріям вибору, були розподілені на 4 дослідні групи (рис. 2.1). До I групи (контрольної) увійшло 18 осіб зі здоровим пародонтом та відсутньою або компенсованою соматичною патологією. До II групи включили 12 досліджуваних із встановленим діагнозом хронічний генералізований пародонтит II ступеня тяжкості та обраною стандартною методикою лікування. До III групи увійшло 12 досліджуваних із встановленим діагнозом хронічний генералізований пародонтит II ступеня тяжкості та обраною схемою лікування, що включала стандартну методику та призначення піоглітазону, який призначався у рекомендовані часи прийому, а саме в ранкові години. До IV групи розподілили 12 досліджуваних із встановленим діагнозом хронічний генералізований пародонтит II ступеня тяжкості та обраною схемою лікування, що включала стандартну методику та призначення піоглітазону всупереч рекомендованих годин прийому, а саме у вечірні години.

Після всебічного обстеження, встановлення діагнозу та стадії захворювання всім хворим було призначено стандартне місцеве пародонтологічне лікування, що поділене на декілька послідовних фаз. Попередньо було складено план лікування, який обговорили та узгодили з пацієнтом.

Фаза 1

На першому етапі проводили санацію порожнини рота, що включала в себе усунення місцевих травмуючих чинників, таких як каріозні порожнини, нависаючі краї пломб, неадекватно виготовлені ортопедичні конструкції та

протези, травматична оклюзія, патологія прикусу, зубні відкладення. Виконували професійну гігієну порожнини рота, що включала видалення над'ясенних та під'ясенних зубних відкладень за допомогою ультразвукового скейлера та ручних інструментів та поліровку зубів за допомогою повітряно-абразивної обробки Air-Flow фірми EMS порошком Air-Flow Perio. Для усунення клінічних симптомів захворювання виконували іригацію 0,05% р-ном хлоргексидину та аплікацію на ясна гелю «Метрогіл-Дента». Проводили навчання навичкам гігієни порожнини рота, підбір засобів та предметів індивідуальної гігієни. У якості місцевої медикаментозної терапії призначали полоскання 0,05% р-ном хлоргексидину 2 р/день 7 днів та аплікацію на ясна «Метрогіл-Дента» 2 р/день 7 днів.

Через 3 місяці оцінювали загоєння та стан тканин пародонту, тому що саме цього часу достатньо для регенерації тканин пародонту після проведених терапевтичних маніпуляцій [151]. За необхідності проводилася повторна під'ясенна інструментальна обробка.

Фаза 2

Через 6 місяців оцінювали відповідь тканин пародонту на проведену пародонтальну терапію, тому що саме через цей час ми могли адекватно оцінити зміни в кістковій тканині та прийняти рішення про подальшу тактику ведення пацієнтів [151]. Далі проводили диспансерне спостереження за хворими відповідно термінам - 4 рази на рік.

Фаза 3

За показаннями проводили реставраційне лікування, постійне протезування з використанням шин та шин-протезів.

Фаза 4

Після активної пародонтальної терапії проводили загальну підтримуючу терапію, що включала в себе інструктаж з гігієни порожнини рота, повторне видалення зубних відкладень, оброблення поверхні коренів зубів та хірургічні втручання за показаннями.

Хронічний генералізований пародонтит виникає внаслідок дії загальних та місцевих факторів та викликає патологічні зміни, які призводять не лише до втрати основних функції зубощелепної системи, але й викликають загальну сенсibiliзацію організму до дії мікроорганізмів [152,153]. Пошкоджений внаслідок запального процесу епітелій пародонтальних кишень слугує вхідними воротами, через які антигени бактеріального походження проникають у загальне судинне русло, викликають бактеріємію, що є передумовою розвитку цілої низки соматичних захворювань [13,14].

Для того, щоб вплинути на дану ланку захворювання, доцільно призначати препарати загальної дії, що зміцнюють судинну стінку та відновлюють її бар'єрну функцію. У нашому дослідженні пацієнтам вибірково призначали препарат «Глютазон» у дозі 30 мг протягом 28 днів. Даний препарат діє безпосередньо на декілька типів судинних клітин: ендотеліальні, гладком'язові клітини судин і макрофаги. У ендотеліальних клітинах піоглітазон інгібує запалення ендотелія і адгезію моноцитів та знижує ступінь дисфункції ендотелія [88].

Дане дослідження являється когортним, тобто воно дозволяло порівнювати результати лікування певним препаратом у досліджуваних групах (когортах), які піддавалися чи не піддавалися лікуванню. Групи пацієнтів формувалися в певний час та були простежені в майбутньому, тому дане дослідження відносять до проспективного. У проспективних дослідженнях спочатку складається план дослідження, встановлюється порядок збору та обробки даних, а потім проводиться дослідження за цим планом. Дослідження проводилося в паралельних групах, які отримували чи не отримували певну дозу препарату в різний час доби [150].

Оцінювали ефективність проведеного лікування, використовуючи остаточні, або «жорсткі» критерії та проміжні, або «сурогатні» критерії. До «жорстких» відноситься підвищення якості життя, визначеної за допомогою опитувальника SF-36. Проміжні критерії враховують прямі клінічні ефекти,

до яких відноситься покращення гігієнічних, гінгівальних та пародонтальних індексів, зменшення глибини пародонтальних кишень, усунення кровоточивості, набряку, гіперемії, рухливості зубів, збільшення щільності кісткової тканини та опосередковані клінічні ефекти, тобто досягнення ремісії та стабілізації [150].

2.2 Методи обстеження та їх характеристика

2.2.1 Клінічні методи обстеження. Клінічні дослідження були проведені за стандартною схемою, що включала в себе збір скарг пацієнта, анамнезу життя та захворювання. У пацієнтів уточнювали тривалість захворювань тканин пародонту, перші ознаки, частоту загострень. Розпитували чи проводилося раніше лікування даного захворювання та які методи використовувалися. Уточнювали наявність соматичної патології і ступінь її компенсації, алергологічний анамнез.

Розпитували пацієнта стосовно належного виконання навичок гігієнічного догляду за порожниною рота.

При опитуванні звертали увагу на характерологічні особливості пацієнта, його міміку, ступінь відкриття рота, симетричність та конфігурацію обличчя.

При зовнішньому огляді оцінювали вираз обличчя, форму, пропорційність та колір обличчя, виявляли наявність елементів ураження, асиметрії, набряку або інших патологічних змін. Визначали тонус м'язів та жувальних м'язів у спокої та під час функціонального навантаження, вираженість носо-губних і підборідно-губних складок, положення і характер червоної облямівки губ (колір, об'єм, рельєф, наявність і локалізацію елементів ураження, симетричність, горизонтальність та напруженість). Бімануально та білатерально пальпували лімфатичні вузли голови та шиї, порівнюючи правий та лівий бік обличчя та шиї [72].

При огляді рота оцінювали розвиненість та характер прикріплення вуздечок губ, язика. Вимірювали глибину присінку ротової порожнини за допомогою градуйованого пародонтологічного зонда як відстань від ясенного краю зубів до лінії переходу слизової оболонки на губу при її горизонтальному відведенні. Звертали увагу на стан слизової оболонки рота та горла, її колір, консистенцію, вологість, наявність патологічних змін. Оцінювали розмір та рельєф язика, стан його сосочків, наявність нальоту, Визначали стан прикусу, аномалії положення окремих зубів, а також зубних рядів в цілому, наявність трем, діастем [72].

Обстеженню підлягали всі зуби, починаючи з правих верхніх молярів, закінчуючи правими нижніми молярами. Звертали увагу на розмір та форму зубів. Детально оглядали всі поверхні кожного зуба. За допомогою зонда визначали щільність твердих тканин зуба, оцінювали текстуру і щільність поверхні, звертали увагу на наявність плям і каріозних порожнин. Відмічали неправильно виготовлені пломби, ортопедичні та ортодонтичні конструкції, а також рівень догляду за протезами (задовільний, незадовільний). Проводили пальпацію, перкусію. Визначали рухомість зубів за Ентіним. Розрізняють три ступені рухомості зубів: I – рухомість зубів у вестибулярно-оральному напрямку, II – рухомість зубів у вестибулярно-оральному та медіально-дистальному напрямку, III – рухомість зубів у вестибулярно-оральному, медіально-дистальному та вертикальному напрямках [72].

Визначали глибину пародонтальних кишень (PPD) за допомогою градуйованого пародонтального зонда WHO CPI та заносили показники до пародонтальної карти. Для цього зонд вводили в пародонтальну кишеню з контрольованим тиском ≈ 25 г (25 N), у шести точках навколо кожного зуба (мезіобукальній, середній щічній, дистобукальній, мезіолінгвальній, середньолінгвальній та дистолінгвальній) відкаліброваним лікарем (рис. 2.2). Зонд тримали паралельно поздовжній осі зуба (рис. 2.3).

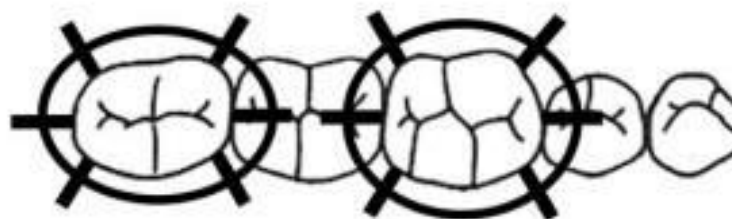


Рис. 2.2. Точки зондування пародонтальних кишень
[\[https://www.periodontalchart-online.com/ru/\]](https://www.periodontalchart-online.com/ru/)

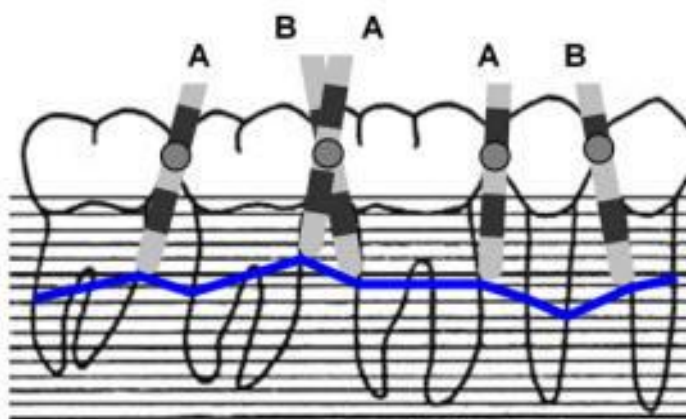


Рис. 2.3 Нахил пародонтального зонда
[\[https://www.periodontalchart-online.com/ru/\]](https://www.periodontalchart-online.com/ru/)

Визначали рівень ясенного краю (GM) за допомогою пародонтологічного зонда як відстань від клінічного краю ясен до емалево-цементного з'єднання в шести точках навколо кожного зуба та заносили до пародонтальної карти. Рецесія ясен позначається від'ємним числом, гіпертрофія ясен – додатнім. Розраховували втрату епітеліального прикріплення (CAL) за формулою:

$$CAL \text{ (mm)} = PPD \text{ (mm)} - GM \text{ (mm)}$$

Дані заносили до пародонтальної карти. Оцінювали кровоточивість ясен після зондування (BOR) біля кожного зуба (наявна, відсутня). Ознака кровоточивості проявлялася одразу після зондування, або через 30-40 с. Розраховували індекс кровоточивості за формулою:

$$BOR = x/n * 100$$

, де x – кількість ділянок, де відзначалася кровоточивість, n – кількість обстежених ділянок. Результат виражається у відсотках [154].

2.2.2 Індексна оцінка гігієнічного стану порожнини рота та пародонтального статусу. Стан гігієни порожнини рота оцінювали за допомогою спрощеного індексу гігієни порожнини рота ОНІ-S (Greene and Vermillion, 1964). Для його визначення досліджували щічну поверхню 16 і 26, губну поверхню 11 і 31, язикову поверхню 36 і 46, переміщуючи кінчик зонда від ріжучого краю в напрямку ясен. При відсутності перших молярів оцінювали другий або третій моляри; за відсутності 11 і 31 зубів - 21 і 41. Оцінку проводили за шкалами:

Шкала індексу нальоту (Debris Index. DI-S):

0 - зубний наліт не виявлено;

1 - м'який зубний наліт покриває до 1/3 поверхні зуба і / або є будь-яка кількість пігментованого щільного нальоту;

2 - м'який зубний наліт покриває від 1/3 до 2/3 поверхні зуба;

3 - м'який зубний наліт покриває більш 2/3 поверхні зуба.

Шкала індексу зубного каменю (Calculus Index. CI-S):

0 - зубний камінь не виявлений;

1 - над'ясенний зубний камінь покриває до 1/3 поверхні зуба;

2 - над'ясенний зубний камінь покриває від 1/3 до 2/3 поверхні зуба і / або є під'ясенний зубний камінь у вигляді окремих конгломератів;

3 – над'ясенний зубний камінь покриває більш 2/3 поверхні зуба і / або є під'ясенний зубний камінь, що оточує пришийкову частину зуба.

Розраховували індекс за формулою:

$$\text{OHIS} = (\sum \text{DI-S} + \sum \text{CI-S}) / n$$

, де \sum -сума балів, DI-S – бал зубного нальоту, CI-S – бал зубного каменю, n –кількість обстежених зубів.

Інтерпретували значення індексу:

<0,6 – добра гігієна порожнини рота;

- 0,7-1,6 – задовільна гігієна порожнини рота;
- 1,7-2,5 - незадовільна гігієна порожнини рота;
- ≥2,6 – погана гігієна порожнини рота [72].

Ступінь запалення ясен оцінювали за допомогою індексу РМА в модифікації Parma (Parma C, 1960). Визначали стан ясен біля кожного зуба: запалення сосочка (P) - 1 бал, запалення крайових ясен (M) - 2 бали, запалення альвеолярних ясен (A) - 3 бали.

Розраховували індекс за формулою:

$$PMA = (S / 3n) \times 100\%$$

, де S - сума найвищих балів для кожного зуба; n - число досліджуваних зубів.

Інтерпретували значення індексу:

- 30% і менше – легкий ступінь тяжкості гінгівіту;
- 31-60% - середній ступінь тяжкості гінгівіту;
- 61% і вище – тяжкий ступінь тяжкості гінгівіту [72].

Вираженість запально-деструктивних змін у пародонті (їх поширеність і інтенсивність) оцінювали за допомогою пародонтального індексу Рассела (Russel, 1956). Для цього визначали стан пародонту біля кожного зуба, беручи до уваги ступінь запалення, глибину ясенної кишені, наявність резорбції кісткової тканини та рухливість зубів за наступними критеріями:

- 0 - запалення відсутнє;
- 1 - легке запалення, яке не охоплює всі ясна навколо зуба;
- 2 - запалення охоплює всі ясна навколо зуба, але епітеліальне прикріплення не порушене (пародонтальної кишені немає);
- 4 - те саме, крім того, на рентгенограмі спостерігається резорбція кісткової тканини;
- 6 - запалення ясен, наявність пародонтальної кишені, зуб нерухомий;
- 8 - зуб рухомий, є пародонтальна кишеня (виражена деструкція всіх

тканин пародонту).

Розраховували індекс за формулою:

$$PI = \frac{\text{Сума балів навколо всіх досліджуваних зубів}}{\text{Кількість досліджуваних зубів}}$$

Інтерпретували значення індексу:

0,1 - 1,0 - початкова стадія пародонтиту;

1,5 - 4,0 - середня стадія пародонтиту;

4,5 - 8,0 - тяжка стадія пародонтиту [72].

2.2.3. Лабораторні методи дослідження. З метою дослідження впливу десинхронізації центрального та периферійного молекулярного годинника на перебіг та лікування хворих з хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості проведено визначення експресії мРНК генів *Clock* (Circadian Locomotor Output Cycles Kaput), *Bmal1* (brain and muscle aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like protein-1), транскрипційного фактору *Period (Per1)*, гену білка криптохрому 1 (*Cry1*) в зразках букального епітелію у осіб з групи контролю та пацієнтів з встановленим діагнозом хронічний генералізований пародонтит II ступеня тяжкості в залежності від добового типу працездатності.

Відбір проб букального епітелію проводився о 07:00 та 19:00 одного дня в осінньо-зимовий період за допомогою цитологічної щітки із звуженою пластиковою щетиною та тупим кінцем у ділянці з найбільш вираженим запальним процесом. Для більш щільного контакту цитологічної щітки зі слизовою оболонкою щоки виконувались обертальні рухи на місці протягом 10 с в одному напрямку при одночасному тиску на слизову оболонку щоки. Після цього щітка вилучалася та негайно занурювалася в РНК стабілізуючий

розчин (Applied Biosystems, USA) при кімнатній температурі і заморожувалась при -80 °С для подальшого використання [112].

Рівень експресії мРНК генів *Bmall*, *Clock*, *Per1* та *Cry1* в зразках букального епітелію визначали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в режимі “реального часу” (Real-time PCR) [155,156].

Загальну РНК виділяли з біологічного зразку за допомогою набору реагентів для виділення та очистки РНК з магнітним сорбентом (UkrGenTech, Україна). Для отримання кДНК використовували набір реагентів для проведення реакції зворотної транскрипції (UkrGenTech, Україна). Для кожної реакції використовували: 5 x суміш для ПЛР, що містила 5 мМ дезоксинуклеотидтрифосфати, 2,5 мМ MgCl₂ у відповідному буферному розчині, рандомний гексамерний праймер в кінцевій концентрації 20рМ, зворотню транскриптазу ML-RT в кінцевій концентрації 100U, 1 мкг тотальної РНК та деіонізуючу воду вільну від РНКаз. Зворотною транскрипцію проводили з використанням термостату «T100 thermal cycler» (BIO-RAD, Геркулес, США) при 50 °С протягом 45 хвилин [155,156].

Визначення експресії мРНК генів *Clock*, *Bmall*, *Per1*, *Cry1* проводили методом ПЛР в реальному часі з використанням детектувальної системи CFX96TM (BIO-RAD, Геркулес, США) реакційній суміші:

- 10 x Buf для ампліфікації з барвником SYBR Green I;
- 25 мМ хлорид магнію;
- 2,5 мМ дезоксинуклеотидтрифосфати;
- по 10 пкмоль/мкл праймерів;
- SynTag ДНК-полімераза, 5 од/мкл;
- 20-50 нг кДНК (табл. 2.1).

Таблиця 2.1.

Праймери для визначення експресії генів

Ген	Послідовність праймерів
<i>Clock</i>	F: 5'-AAA ATA CTC TCT ACT CAT CTG CTG G-3'

	R: 5'-ATG GCT CCT TTG GGT CTA TTG-3'
<i>Bmall</i>	F: 5'-CTG GCT AGA GTG TAT ACG TTT GG-3' R: 5'-GGT CAC CTC AAA GCG ATT TTC-3'
<i>Per1</i>	F: 5'-ATT CCG CCT AAC CCC GTA TGT GAC C-3' R: 5'-GTG TGC CGC GTA GTG AAA ATC CTC TTG T-3'
<i>Cry1</i>	F: 5'-TTA CAC TAT GCT CAT GGC GAC-3' R: 5'-GTG CTC TGT CTC TGG ACT TTA G -3'
β -actin	F: 5'-TCC ACC TTC CAG CAG ATG TG-3' R: 5'-GCA TTT GCG GTG GAC GAT -3'

ПЛР проводили за наступних умов: перший цикл – 95 °С - 300 сек та наступні 45 циклів: 55-60 °С - 40 сек; 95 °С -15 сек. В якості референтного гену використовували ген GAPDH. Для аналізу даних застосовували відносний дельта-дельта St метод [155,156].

2.2.4. Променеві методи дослідження. Пацієнтів досліджували за допомогою методів променевої діагностики під час виконання комплексу первинного клініко-лабораторного та інструментального обстеження з метою визначення рівня резорбції кісткової тканини та стадії захворювання.

Панорамна томографія пацієнтам виконувалася на апараті PaX-i3D Smart фірми Vatech (Південна Корея). Згідно вимог радіаційного захисту пацієнтам одягали рентгензахисний фартук.

Звертали увагу на правильне позиціонування пацієнта в апараті, що дозволяло уникнути інтерпозиції шийного відділу хребта на зображення щелеп.

Сканування проводили при повній нерухомості пацієнта з вирівнюванням його голови по франкфуртській горизонталі і серединній лінії в положенні центральній оклюзії з використанням опори для підборіддя та прикусного блоку.

Сканування проводилось в режимі: напруга трубки 74 кВ та сила струму 12 мА. Розміри зони сканування (FOV) – 10x8,5. Час збору даних – 13,6 сек. Розмір вокселю – 0,2 мм. Отримані ОПТГ передавалися на персональний комп'ютер, де зображення зубних рядів аналізувалися у програмі EzDent-i.

2.2.5 Анкетування. Для об'єктивізації результатів анкетували пацієнтів на виявлення хронотипу працездатності (тест Хорна-Остберга в модифікації С.І. Степанової) (додаток А) та на оцінку якості життя MOS SF-36 (Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Status) (додаток Б).

Тест Хорна-Остберга в модифікації С.І. Степанової складається з 23 питань та оцінює добовий тип працездатності за сумою отриманих балів:

Таблиця 2.2

Оцінка результатів теста Хорна-Остберга

Більше 92	– чітко виражений ранковий тип;
77-91	– слабо виражений ранковий тип;
58-76	– аритмічний тип;
42-57	– слабо виражений вечірній тип;
Нижче 41	– чітко виражений вечірній тип.

Досліджуваних з чітко вираженим та слабо вираженим ранковим типом відносили до ранкового хронотипу працездатності («жайворонок»), досліджуваних з чітко вираженим та слабо вираженим вечірнім типом – до вечірнього хронотипу працездатності («сова»), досліджуваних з аритмічним типом виключали із дослідження.

Визначали рівень якості життя за допомогою опитувальника SF-36 (The Short Form-36), який містить 36 питань, згрупованих у вісім шкал: фізичне функціонування, рольова діяльність, тілесна біль, загальне здоров'я, життєздатність, соціальне функціонування, емоційний стан і психічне здоров'я. Показники кожної шкали складені таким чином, що чим вище

значення показника (від 0 до 100), тим краще оцінка по обраній шкалі. Із них формується два параметри: психологічний і фізичний компоненти здоров'я.

Проводили цифрову фотодокументацію на всіх етапах лікування, використовуючи ретрактор, оклюзійне та щічне інтраоральні дзеркала. Для отримання якісних чітких знімків центр зображення повинен збігатись з міжрізцевою лінією або відповідати положенню латерального різця (для знімків у профіль).

Підготували порожнину рота до отримання знімків: одягнули ретрактор, зібрали слину, висушили пустером зуби. Отримали групу фотографій: верхні та нижні зуби фас, верхні та нижні зуби справа, верхні та нижні зуби зліва, верхній зубний ряд з оклюзійного боку, нижній зубний ряд з оклюзійного боку, зуби вприкус зі щічного боку справа, зуби вприкус зі щічного боку зліва.

2.3 Статистична обробка даних

Під час планування дизайну будь-якого дослідження критично важливим кроком є визначення розміру вибірки, необхідного для проведення дослідження. Цей розмір вибірки є оцінкою кількості пацієнтів, що потрібні для виконання поставленої мети дослідження.

Необхідний обсяг спостережень для абсолютних величин визначали за формулою: $n = t^2 \cdot \sigma^2 / \Delta^2$, де

n – кількість спостережень;

t – довірчий коефіцієнт;

σ – середнє квадратичне відхилення;

Δ – максимальна помилка, яка допускається для даного дослідження.

Необхідний обсяг спостережень у відносних величинах (%),

розраховували згідно формули $n = t^2 \cdot pq / \Delta^2$, де

n – обсяг спостережень;

t – довірчий коефіцієнт, який дорівнює 2, при якому ймовірність

відповідності вибірових даних даним генеральної сукупності складає 95 (за даними таблиць);

p – показник захворюваності (за даними літератури);

$q = 100\% - p$;

Δ – максимальна помилка, вибрана для даного дослідження, що не перевищує 3% [158].

Отримані результати клінічних та лабораторних досліджень обраховували з використанням ряду методів статистичної обробки даних. Отримані у процесі обстеження пацієнтів кількісні показники вносили до таблиці Excel та обробляли методами математичної статистики з розрахунком середніх вибірових значень (M), стандартизованого відхилення (σ) та помилок середніх значень (m) у групах обстежених осіб. Для напівкількісних та якісних показників будували частотні таблиці [159].

Статистична значимість відмінностей отриманих результатів для різних груп визначалася за допомогою непараметричного критерію U Манна-Уїтні. Вірогідність відмінностей між показниками у різний час доби визначали за допомогою метода Уїлкоксона для зв'язаних виборок [159]. Відмінності вважали вірогідними при $p < 0,01$. Обчислення проводили на комп'ютері із використанням програм "Microsoft Excel 2007", "SPSS for Windows. Release 13.0".

Вірогідність відмінностей отриманих результатів для різних груп визначалася за допомогою дисперсійного аналізу ANOVA [159]. Відмінності вважали вірогідними при загальноприйнятій у медико-біологічних дослідженнях ймовірності помилки $p < 0,05$.

Публікації до розділу

1. Васько М. Ю. Оцінка якості життя у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості / М. Ю. Васько, І. М. Ткаченко // Мультидисциплінарний підхід в профілактиці діагностиці і лікуванні онкологічних захворювань голови та шиї : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Полтава, 29 вересня 2021 р. – Полтава, 2021. – С. 12-14.
2. Індексна оцінка пародонтологічного статусу у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості : матеріали Всеукр. міждисциплінарної наук.-практ. конф. з міжнар. участю «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя заснування УМСА)», (м. Полтава, 8 жовтня 2021 р.) / М. Ю. Васько, І. М. Ткаченко, // Український стоматологічний альманах. – 2021. – № 3 (дод.). – С. 17.
3. Клінічна оцінка стану тканин пародонта у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості / М. Ю. Васько, І. М. Ткаченко, В. В. Коваленко [та ін.] // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2021. – Т. 21, вип. 3 (75). – С. 52–57.

РОЗДІЛ ІІІ

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУП

3.1 Розподіл пацієнтів досліджуваних груп

Згідно із запропонованим дизайном дослідження ми мали на меті дослідити експресію ранкових та вечірніх генів циркадного годинника та її зв'язок із хронотипом. У залежності від отриманих даних обирали певну доктрину лікування для кожної групи, що включала, крім стандартного протоколу лікування, призначення препарату, що має безпосередню дію на судинне русло та має хронозалежність.

Після оцінки клінічних та лабораторних показників пацієнтів дослідних груп у різні терміни спостереження порівнювали динаміку ефективності показників лікування між ними. Ми користувалися протоколами, зміст яких висвітлений у розділі «Матеріали та методи».

Розподіл пацієнтів проводили за віком, статтю, хронотипом, встановленим діагнозом та соматичною патологією. Нами обрана вікова категорія 36-45 років, а саме люди середнього дорослого віку згідно вікової класифікації ВОЗ та МОТ [64,66].

Хронотип визначали за класифікацією Г. Хільдебрандта та включали у дане дослідження тільки «жайворонків» і «сов», тому що ці групи мають чітко сформований добовий біоритм, який певним чином впливає на регуляцію та функціонування всіх органів та систем організму [93].

У дослідження включалися пацієнти із відсутньою або компенсованою соматичною патологією, які мали здоровий пародонт (контрольна група) або встановлений діагноз хронічний генералізований пародонтит ІІ ступеня тяжкості.

Таким чином, комплексному обстеженню підлягали 54 особи, які відповідали критеріям вибору та були розподілені на 4 дослідні групи.

До I групи (контрольної) увійшло 18 осіб зі здоровим пародонтом та відсутньою або компенсованою соматичною патологією. Чоловіків було 8 осіб, що складало 44,4% від загальної вибірки, жінок – 10 осіб – 55,6% із загальної кількості.

За віковим розподілом I група включала 12 осіб віком від 36 до 40 років, що складало 66,6% від загальної кількості, та 6 осіб віком від 41 до 45 років, що складало 33,4%.

Відповідно до хронотипу I група розділилася на 10 осіб ранкового хронотипу (жайворонки), що відповідало 55,5% від загальної вибірки, та 8 осіб вечірнього хронотипу (сови), що відповідало 44,5%.

До II групи включили 12 досліджуваних із встановленим діагнозом хронічний генералізований пародонтит II ступеня тяжкості та обраною стандартною методикою лікування, яка згадувалася у розділі «Матеріали та методи досліджень».

Чоловіків було 6 осіб, що складало 50% від загальної вибірки, жінок – 6 осіб – 50% із загальної кількості. За віковим розподілом II група включала 7 осіб віком 36-40 років, що складало 58,4%, та 5 осіб віком 41-45 років – 41,6% відповідно.

За хронотипом до II групи увійшло 7 жайворонків, що складало 58,4% від загальної кількості, та 5 сов – 41,6%.

До III групи увійшло 12 досліджуваних із встановленим діагнозом хронічний генералізований пародонтит II ступеня тяжкості та обраною схемою лікування, що включала стандартну методику та призначення піоглітазону, який має вплив на судинну ланку. Препарат призначався у рекомендовані години прийому, а саме в ранкові години.

За гендерним розподілом до III групи увійшло 4 чоловіків, що складало 33,4% від загальної вибірки, та 8 жінок, що складало 66,6% від загальної кількості. III група включала 5 осіб вікової групи 36-40 років та 7 осіб вікової групи 40-45 років, що складало 41,6% та 58,4% відповідно.

Відповідно до хронотипу III група розділилася на 5 осіб ранкового

хронотипу (сови), що відповідало 41,6% від загальної вибірки, та 7 осіб вечірнього хронотипу (жайворонки), що відповідало 58,4%.

До IV групи розподілили 12 досліджуваних із встановленим діагнозом хронічний генералізований пародонтит II ступеня тяжкості та обраною схемою лікування, що включала стандартну методику та призначення піоглітазону всупереч рекомендованих годин прийому, а саме у вечірні години.

Чоловіків та жінок було по 6 осіб, що складало по 50% від загальної вибірки відповідно. За віковим розподілом IV група включала 7 осіб віком від 36 до 45 років, що складало 58,4% від загальної вибірки, та 5 осіб віком від 41 до 45 років, що складало 41,6% від загальної кількості.

За хронотипом до IV групи увійшло 5 жайворонків, що складало 41,6% від загальної кількості, та 7 сов – 58,4%.

На рисунку 3.1 продемонстровано розподіл пацієнтів досліджуваних груп за статтю.

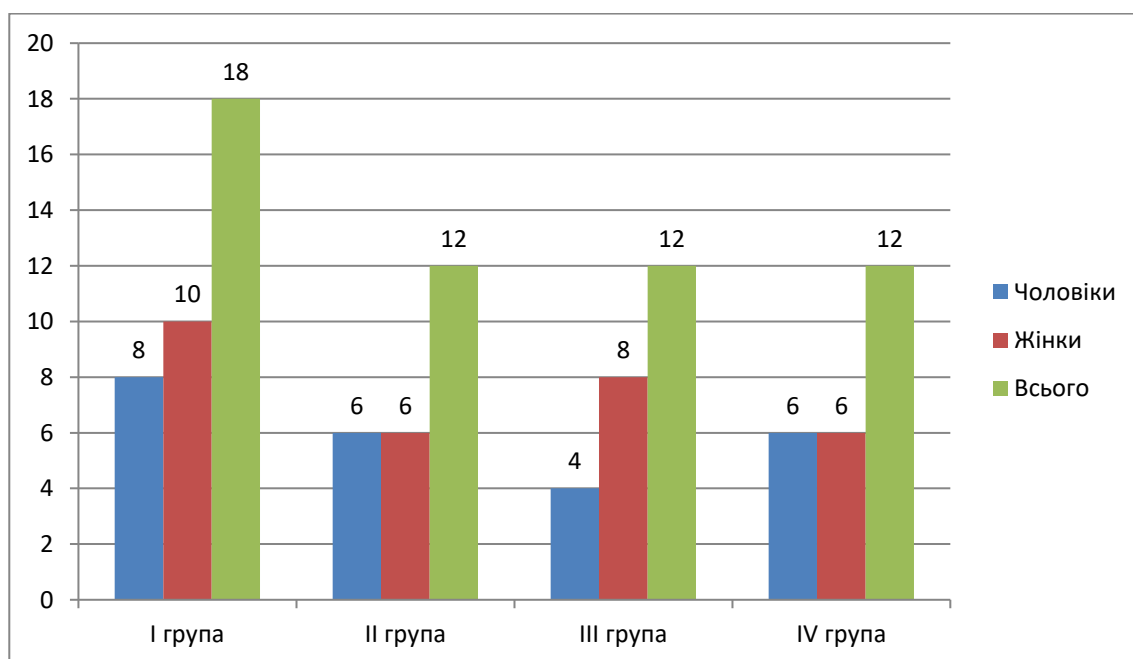


Рис. 3.1 Розподіл пацієнтів досліджуваних груп за статтю (абсолютні значення)

На рисунку 3.2 продемонстровано розподіл пацієнтів досліджуваних груп за віком.

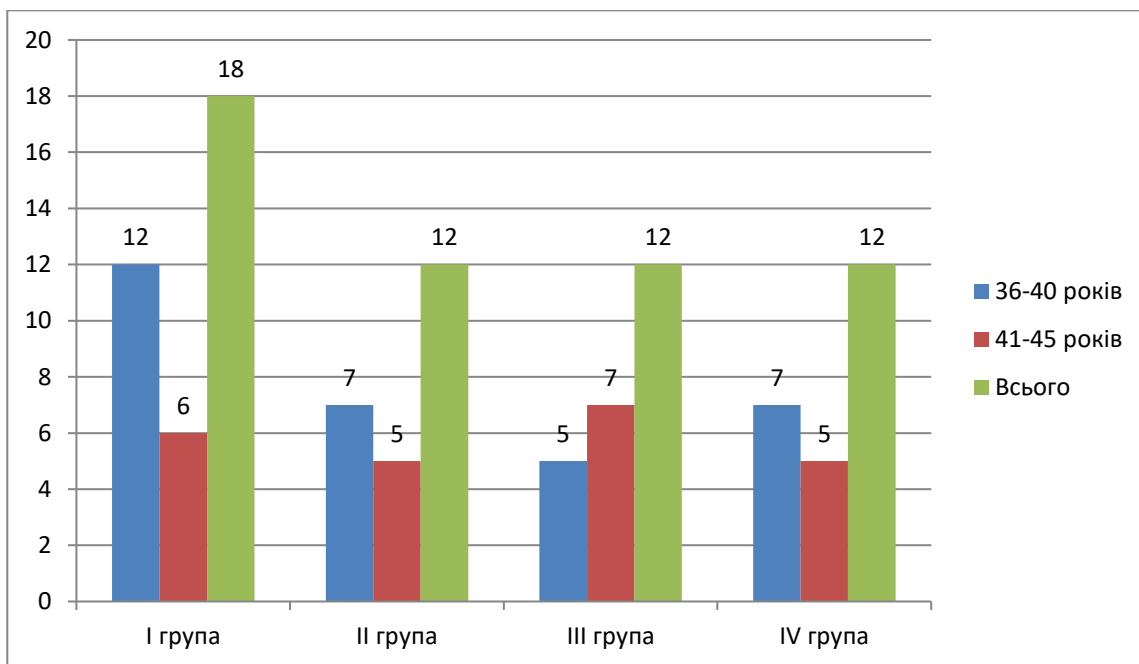


Рис. 3.2 Розподіл пацієнтів досліджуваних груп за віком (абсолютні значення)

Таблиця 3.1 ілюструє розподіл осіб досліджуваних груп за хронотипом.

Таблиця 3.1

Розподіл досліджуваних груп за хронотипом

Група	I група n=18		II група n=12		III група n=12		IV група n=12	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Жайворонок	10	55,5	7	58,4	5	41,6	5	41,6
Сова	8	45,5	5	41,6	7	58,4	7	58,4

На рисунку 3.3 також продемонстровано розподіл пацієнтів досліджуваних груп за хронотипом.

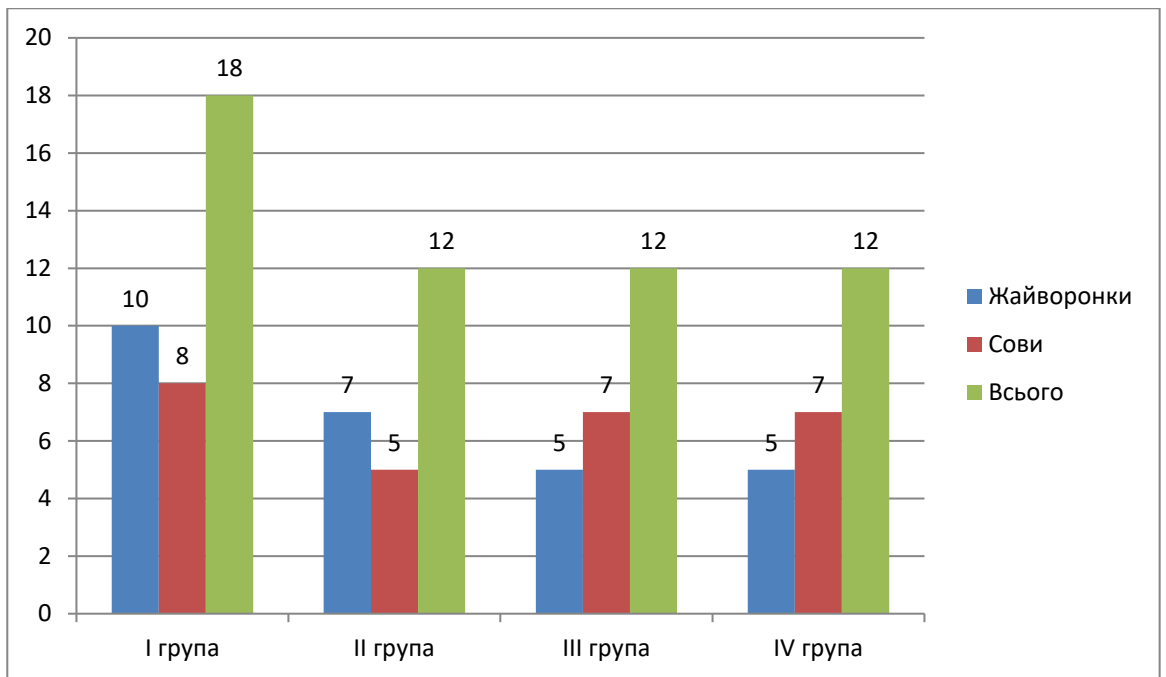


Рис. 3.3 Розподіл пацієнтів досліджуваних груп за хронотипом (абсолютні значення)

Досліджуваним III та IV групи, окрім стандартного лікування, призначали піоглітазон, який першочергово має протидіабетичну дію, проте впливає і на судинну ланку, покращуючи функцію ендотелію. Призначенням препарату у рекомендовані часи прийому (рано вранці) для III групи та всупереч рекомендованим годинам прийому (ввечері) для IV групи мали на меті прослідкувати зміну ефективності даного засобу, оцінивши клініко-лабораторні показники у групах після проведеного лікування.

Згідно принципів хронотерапії всі лікарські препарати мають циркадіанну залежність, а саме час доби, коли їх ефективність буде найвищою. Час прийому ліків безпосередньо залежить від взаємодії гормонів, серед яких найбільше значення мають глюкокортикоїди, катехоламіни, глюкагон, соматотропний гормон, тиреоїдні гормони, кожен із яких має свої добові ритми секреції з акрофазами, які охоплюють практично всю добу (рис. 3.4).

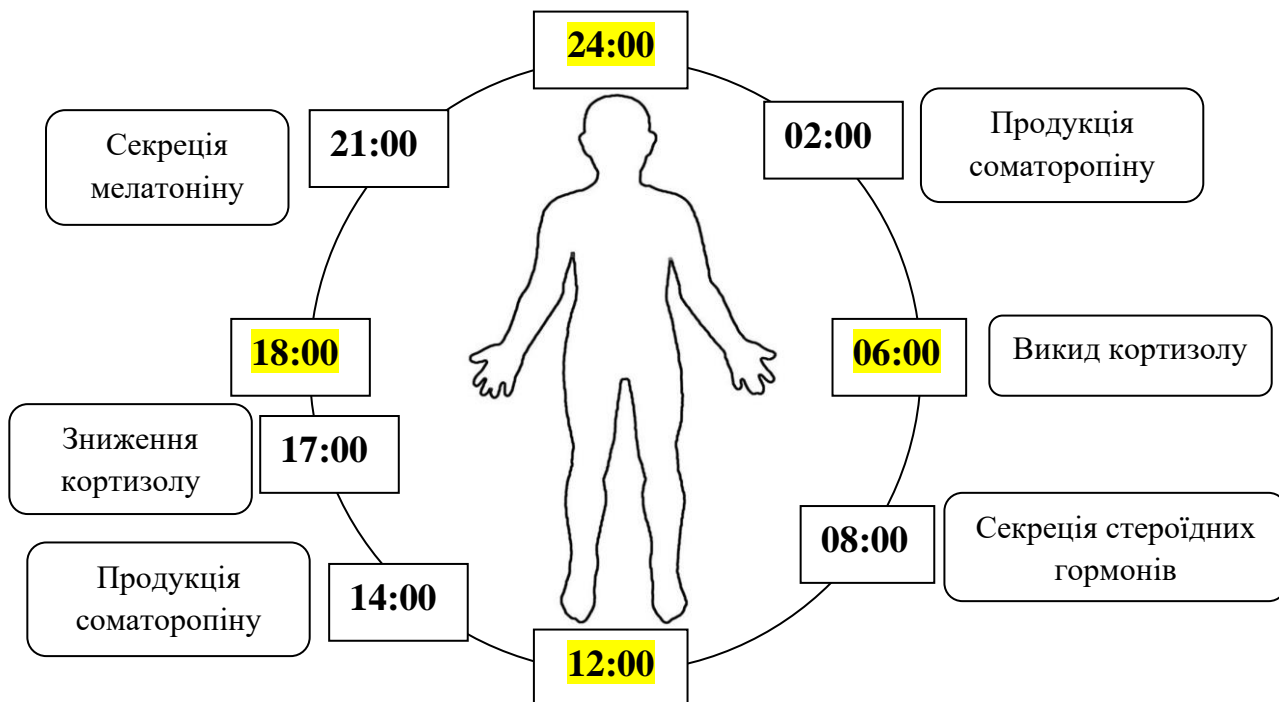


Рис. 3.4 Гормональний годинник

Так як основна дія піоглітазону – протидіабетична, то ранкове призначення даного препарату пов’язане із так званим феноменом «ранкової зорі» (down phenomenon) [102], який проявляється у хворих на цукровий діабет та полягає в підвищенні рівня глюкози в крові в ранні ранкові години. Таким чином, призначення препарату відповідно до його циркадної стадії дозволить досягти максимальної ефективності, а його призначення в інші години доби взагалі нівелювати будь-який вплив.

3.2 Клінічні методи дослідження пацієнтів досліджуваних груп до проведення лікувальних заходів

Для вирішення поставлених в дисертаційній роботі завдань першим етапом нашого дослідження було комплексне дослідження показників, які дозволяли оцінити пародонтальний статус пацієнтів та прослідкувати динаміку лікування.

Комплексне обстеження та лікування пацієнтів було проведене в клініці кафедри пропедевтики терапевтичної стоматології Полтавського державного медичного університету.

У комплексне обстеження входило визначення таких показників як фізична (PH) та психічна шкала (MH) рівня якості життя за анкетною MOS SF-36, спрощений індекс гігієни порожнини рота ОНІ-S, індекс РМА в модифікації Parma, пародонтальний індекс Рассела та індекс кровоточивості ВОР. Разом з тим оцінювали середнє значення глибини пародонтальних кишень та втрати епітеліального прикріплення бокової групи зубів, фронтальної групи зубів та усіх зубів в цілому.

Середні значення фізичної (PH) та психічної шкали (MH) якості життя у пацієнтів досліджуваних груп ілюструє таблиця 3.2.

Таблиця 3.2

Середні значення рівня якості життя пацієнтів досліджуваних груп

Показник	Група			
	I група	II група	III група	IV група
Фізична шкала якості життя (PH)	56,594±0,649	47,658±0,434 p<0,001	48,042±0,375 p<0,001	48,317±0,217 p<0,001
Психічна шкала якості життя (MH)	45,617±1,220	31,933±0,583 p<0,001	32,208±0,513 p<0,001	34,233±0,471 p<0,001

p–значення, розраховане у порівнянні з I групою

У пацієнтів I групи на момент дослідження показник фізичного здоров'я (PH) складав 56,594±0,649, у пацієнтів II групи - 47,658±0,434, у досліджуваних III групи - 48,042±0,375, у пацієнтів IV групи - 48,317±0,217. Знижені значення даного показника у пацієнтів II, III та IV груп у порівнянні з контрольною групою були статистично значимими (p<0,001) та можуть свідчити про негативний вплив хронічного генералізованого пародонтиту на загальний фізичний стан.

Середні значення шкали психічного здоров'я (MH) розподілилися у досліджуваних групах наступним чином: I група - 45,617±1,220, II група -

31,933±0,583, III група - 32,208±0,513, IV група - 34,233±0,471. Знижені значення даного показника у пацієнтів II, III та IV груп у порівнянні з контрольною групою також мали статистичну значимість ($p < 0,001$). Дані зміни можуть свідчити про вплив патологічних змін при генералізованому пародонтиті на психоемоційне здоров'я досліджуваних. Зазвичай пацієнти відмічали, що такі симптоми пародонтиту, як рецесія ясен, кровоточивість, рухливість зубів, неприємний запах з рота, викликають у них естетичний дискомфорт та відчуття пригнічення.

Середні значення індексних показників пацієнтів досліджуваних груп ілюструє таблиця 3.3.

Таблиця 3.3

Середні значення індексних показників пацієнтів досліджуваних груп

Показник	Група			
	I група	II група	III група	IV група
Індекс гігієни ОНІ-S	0,406±0,034	2,5±0,06	2,633±0,056	2,5±0,059
Індекс РМА	0,033±0,004	0,366±0,011	0,38±0,012	0,378±0,01
Індекс РІ	0,111±0,008	4,668±0,155	4,708±0,132	4,575±0,089
Індекс ВОР	0,031±0,003	0,266±0,009	0,273±0,007	0,278±0,006

Показник спрощеного гігієнічного індексу ОНІ-S серед пацієнтів I групи складав 0,406±0,034, що відповідало хорошому рівню гігієни порожнини рота, серед пацієнтів II групи - 2,5±0,06, що відповідало незадовільному рівню гігієни. У пацієнтів III групи гігієнічний індекс складав 2,633±0,056, у пацієнтів IV групи – 2,5±0,059, що також відповідало незадовільному рівню гігієни порожнини рота.

Показник папілярно-маргінально-альвеолярного індексу РМА серед пацієнтів I групи складав 0,033±0,004, що відповідало легкому ступеню гінгівіту, серед пацієнтів II групи - 0,366±0,011, що відповідало середньому

ступеню гінгівіту. У пацієнтів III груп індекс РМА склав $0,38 \pm 0,012$, а у пацієнтів IV групи - $0,378 \pm 0,01$, що, у свою чергу, відповідало середньому ступеню гінгівіту.

Показник пародонтального індексу Рассела серед пацієнтів I групи склав $0,111 \pm 0,008$, що відповідало початковому ступеню патології пародонту, серед пацієнтів II групи - $4,668 \pm 0,155$, що відповідало тяжкому ступеню патології пародонту. У пацієнтів III групи індекс PI склав $4,708 \pm 0,132$, а у пацієнтів IV групи - $4,575 \pm 0,089$, що також відповідало тяжкому ступеню тяжкості пародонтиту.

Показник кровоточивості ясен ВОР серед пацієнтів I групи склав $0,031 \pm 0,003$, серед пацієнтів II групи - $0,266 \pm 0,009$, серед пацієнтів III групи - $0,273 \pm 0,007$, серед IV групи - $0,278 \pm 0,006$.

Рисунок 3.5 ілюструє показники індексу ОНІ-S та пародонтального індексу Рассела серед пацієнтів досліджуваних груп до проведення лікувальних заходів.

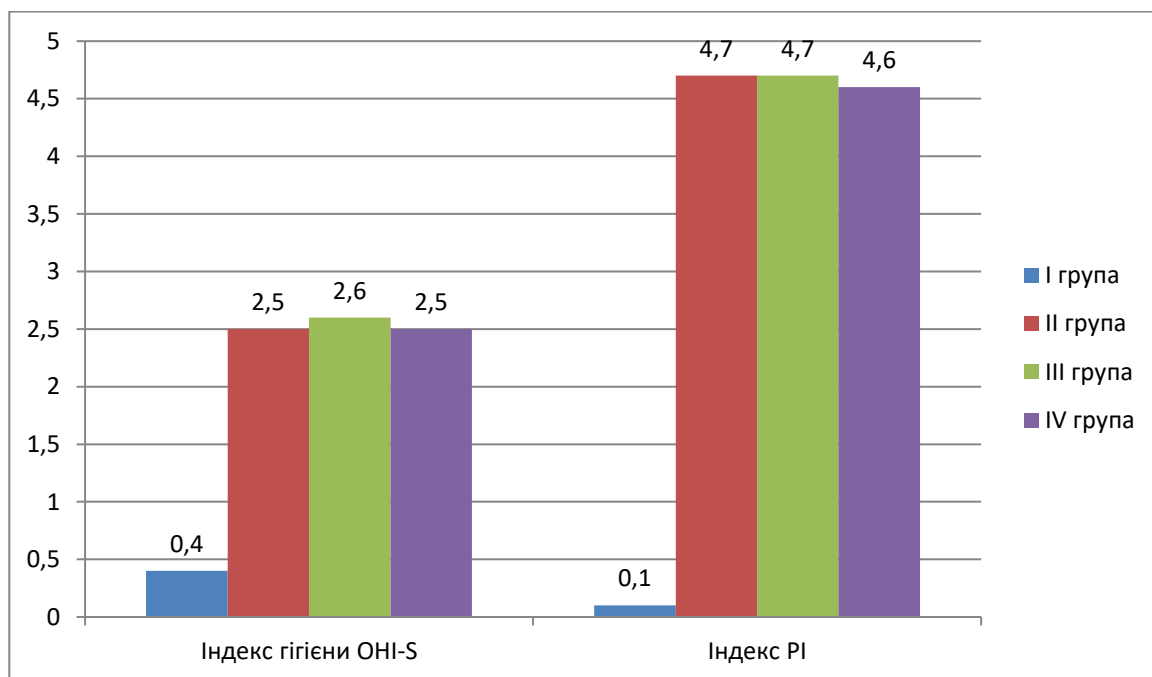


Рис. 3.5 Оцінка гігієнічного індексу ОНІ-S та пародонтального індексу Рассела у досліджуваних групах

Рисунок 3.6 демонструє показники індексу РМА та індексу ВОР серед пацієнтів досліджуваних груп до проведення лікування.

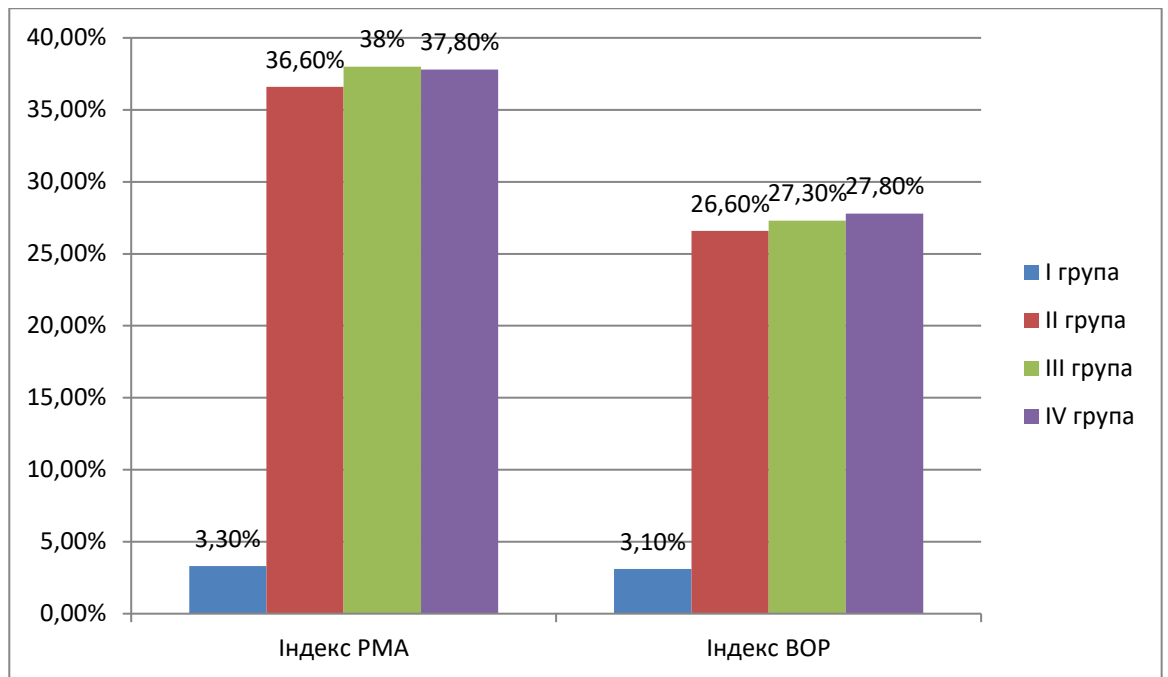


Рис. 3.6 Оцінка індексу РМА та індексу кровоточивості ВОР у досліджуваних групах

Середні значення показників пародонтального статусу пацієнтів досліджуваних груп ілюструє таблиця 3.4.

Таблиця 3.4

Середні значення показників пародонтального статусу пацієнтів досліджуваних груп

Показник	Група			
	I група	II група	III група	IV група
Глибина пародонтальних кишень	0,167±0,012	2,556±0,124	2,506±0,091	2,354±0,09
Глибина пародонтальних кишень бокової групи зубів	0,225±0,019	3,154±0,147	3,063±0,162	2,799±0,174
Глибина пародонтальних кишень фронтальної	0,037±0,013	1,534±0,192	1,454±0,111	1,486±0,126

групи зубів				
Втрата епітеліального прикріплення	0,187±0,015	2,632±0,131	2,616±0,103	2,418±0,117
Втрата епітеліального прикріплення бокової групи зубів	0,237±0,021	3,243±0,153	3,188±0,164	2,882±0,193
Втрата епітеліального прикріплення фронтальної групи зубів	0,067±0,018	1,597±0,203	1,568±0,138	1,577±0,156

Середній показник глибини пародонтальних кишень у пацієнтів I групи склав 0,167±0,012 мм, у пацієнтів II групи - 2,556±0,124 мм, серед пацієнтів III групи - 2,506±0,091 мм, а серед пацієнтів IV групи - 2,354±0,09 мм.

Середні показники глибини пародонтальних кишень бокової групи зубів у пацієнтів досліджуваних груп були значно вищі, ніж такі ж показники фронтальної групи зубів: I групи - 0,225±0,019 мм та 0,037±0,013 мм, II групи - 3,154±0,147 мм та 1,534±0,192 мм, III групи - 3,063±0,162 мм та 1,454±0,111 мм, IV групи - 2,799±0,174 мм та 1,486±0,126 мм, відповідно.

Середній показник втрати епітеліального прикріплення у пацієнтів I групи склав 0,187±0,015 мм, у пацієнтів II групи - 2,632±0,131 мм, серед пацієнтів III групи - 2,616±0,103 мм, а серед пацієнтів IV групи - 2,418±0,117 мм.

Середні показники втрати епітеліального прикріплення бокової групи зубів були значно вищі, ніж такі ж показники фронтальної групи зубів: I групи - 0,237±0,021 мм та 0,067±0,018 мм, II групи - 3,243±0,153 мм та

1,597±0,203 мм, III групи - 3,188±0,164 мм та 1,568±0,138 мм, IV групи - 2,882±0,193 мм та 1,577±0,156 мм, відповідно.

Рисунок 3.7 ілюструє показники глибини пародонтальних кишень (PD), втрати епітеліального прикріплення (CAL) у боковій ділянці, фронтальній ділянці та загалом у пацієнтів досліджуваних груп.

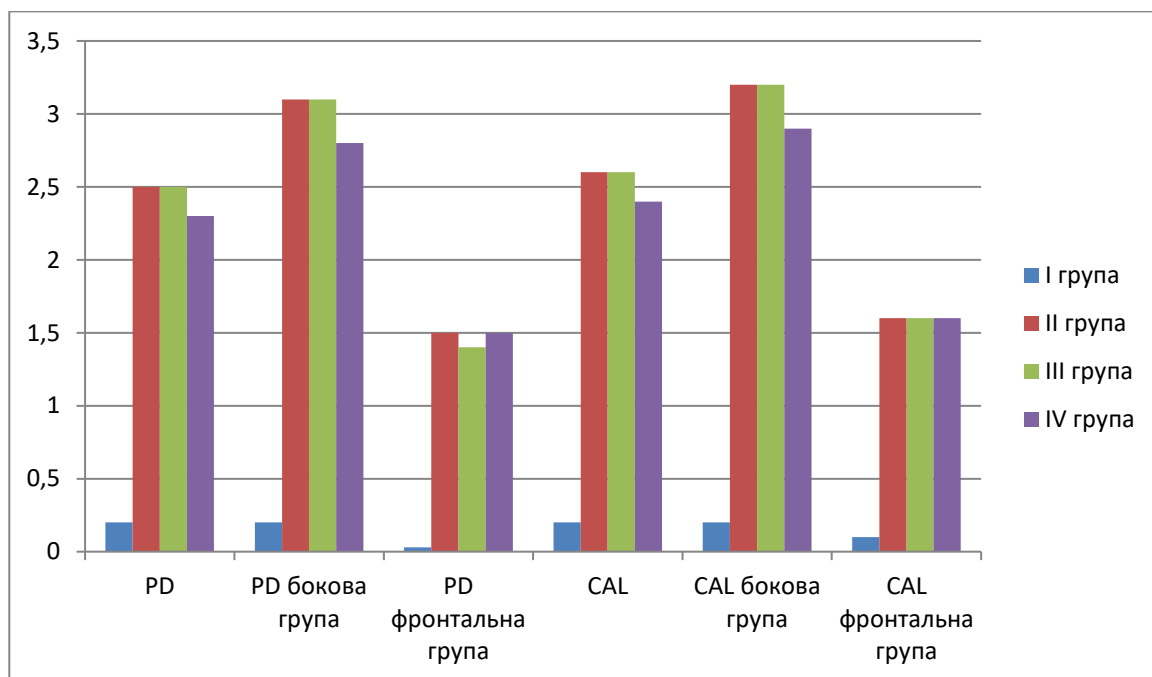


Рис. 3.7 Оцінка клінічних показників у досліджуваних групах

Наводимо виписку із медичної карти стоматологічного хворого №43/о пацієнта Н., 41 років, який звернувся на кафедру пропедевтики терапевтичної стоматології ПДМУ зі скаргами на кровоточивість ясен при чистці зубів, почервоніння і набряк ясен, рухливість передніх зубів верхньої та нижньої щелеп, неприємний запах із рота та естетичний дискомфорт (додаток В).

Отже, комплексне дослідження клінічних показників у осіб досліджуваних груп до проведення лікувальних заходів показало статистично значимі знижені показники фізичної шкали (РН) та психічної шкали здоров'я (МН) у пацієнтів II, III та IV групи у порівнянні з контрольною групою.

Отримані результати демонструють майже однакові значення гігієнічних, гінгівальних, та пародонтальних індексів, показники глибини пародонтальних кишень та втрати епітеліального прикріплення у

досліджуваних II, III та IV групи, так як вони всі мали встановлений діагноз хронічний генералізований пародонтит II ступеня тяжкості. Знижені показники фізичної шкали рівня якості життя у пацієнтів II, III та IV груп у порівнянні із контрольною групою вказують на негативний вплив хронічного генералізованого пародонтиту на загальне фізичне здоров'я, що пояснюється двостороннім зв'язком пародонтиту та загальносоматичних захворювань. Знижені показники психічної шкали рівня якості життя у порівнянні із контрольною групою також демонструють нам, як симптоми генералізованого пародонтиту впливають на психоемоційний стан пацієнтів, викликаючи дискомфорт та пригнічення.

У пацієнтів II, III та IV групи виявили незадовільний стан гігієни порожнини рота та відповідно до цього значення гінгівального індексу РМА, пародонтального індексу РІ та індексу кровоточивості ВОР, що відповідали середньому та тяжкому ступеню пародонтиту. Вимірювання глибини пародонтальних кишень та визначення втрати епітеліального прикріплення продемонструвало вищі показники у зубах бокової групи, ніж у зубах фронтальної групи. Можна зробити висновок, що у бічній ділянці спостерігається більша вираженість запального процесу.

3.3 Визначення рівня експресії генів *Per1*, *Bmal1*, *Cry1*, *Clock* у осіб контрольної групи в залежності від хронотипу, віку та статі

Основною метою наступного етапу стало визначення основних генів циркадного годинника порожнини рота, які мають вплив на добовий хронотип працездатності. Аналіз наукових даних показав, що циркадний годинник являється основною детермінантою клітинного гомеостазу щелепно-лищевої області.

Рисунок 3.8 схематично ілюструє основні механізми центрального та периферійних циркадних годинників.

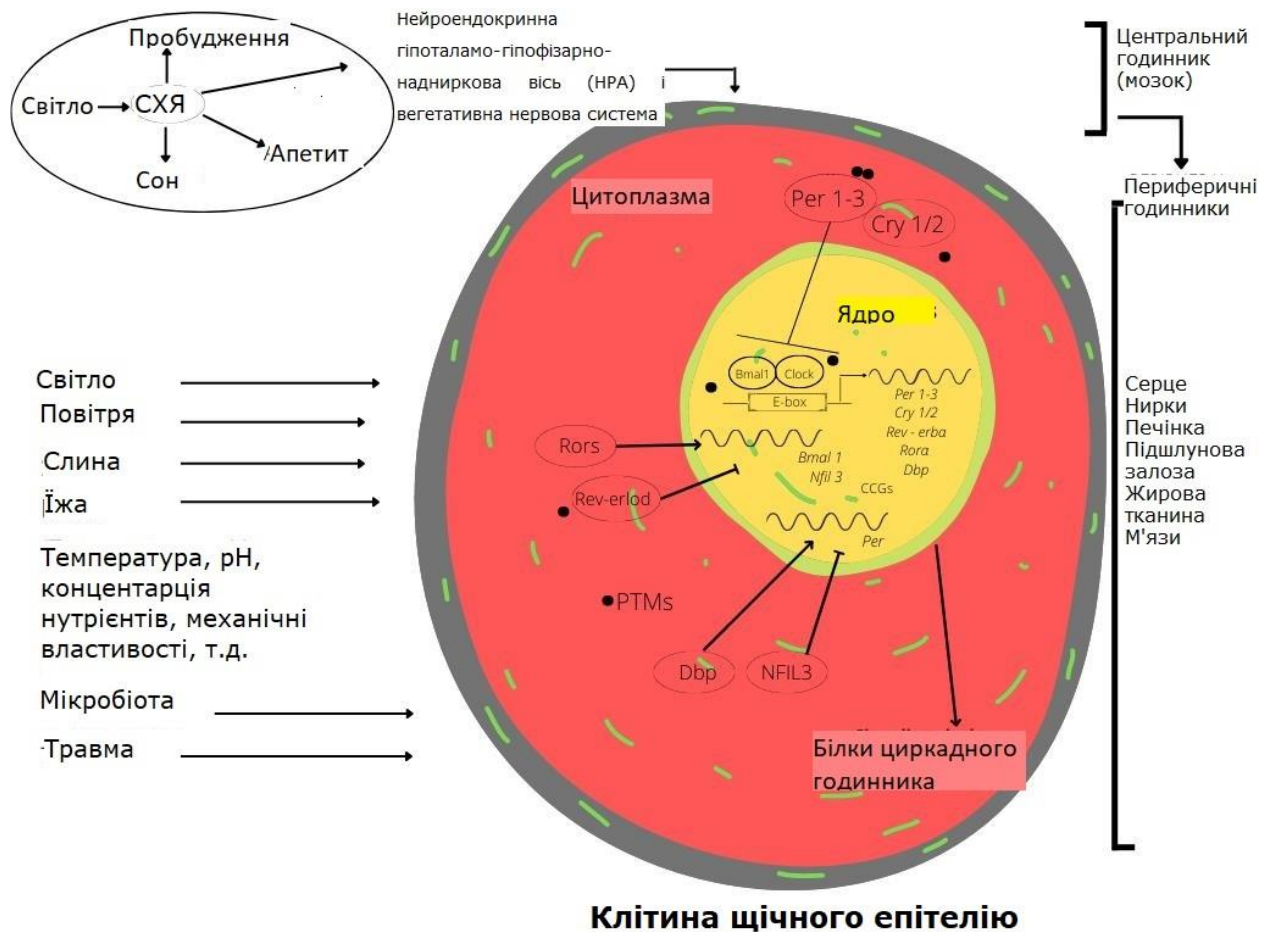


Рис. 3.8 Схематичне зображення основних механізмів дії центральної нервової системи та периферійних годинників

Дослідження ранкової та вечірньої експресії генів циркадного годинника у досліджуваних з різним хронотипом працездатності дозволить встановити їх вплив на коливання індивідуальних добових біоритмів.

Для проведення даного дослідження було обрано 14 осіб контрольної групи. Серед них – 7 чоловіків (50%) та 7 жінок (50%) віком від 36 до 45 років, яким проводили забір букального епітелію о 07:00 та 19:00 годині одного дня в осінньо-зимовий період. Результати дослідження оцінювали в залежності від хронотипу, віку та статі. Надалі проводили статистичну обробку отриманих результатів досліджень окремо за кожним із критеріїв.

Результати визначення рівня експресії генів *Per1*, *Clock*, *Bmal1*, *Cry1*, на момент початку дослідження залежно від хронотипу наведені в таблиці 3.5.

Експресія генів циркадного годинника в залежності від хронотипу (2^{-ΔCT})

Ген	Ранковий (жайворонок) (n=8)		Вечірній (сова) (n=6)	
	07:00	19:00	07:00	19:00
<i>Per1</i>	1.43±0,07	1.09±0,08 P ₁ <0,05	1.57±0,12	1,23±0,11 P ₁ <0,05
<i>Clock</i>	0,000051±0,000 014	0,000147±0,000 017 P ₁ <0,05	0,000122±0,000 067	0,000592±0,000 215 P ₁ <0,05 P ₂ <0,05
<i>Bmal1</i>	0,0017±0,0004	0,0068±0,0019 P ₁ <0,001	0,0019±0,0001	0,0100±0,0023 P ₁ <0,001
<i>Cry1</i>	2,11±0,06	2,38±0,17	2,20±0,22	2,30±0,14

P – значення, розраховане за допомогою двостороннього дисперсійного аналізу з наступними тестами Бонферроні: P₁ – порівняно з 07:00; P₂ – порівняно з ранковим хронотипом 19:00

Як представлено в таблиці 3.5, рівень експресії гену *Per1* був вищий рано вранці, ніж пізно ввечері, незалежно від хронотипу (P₁<0,05). Різниця між показниками ранкової та вечірньої експресії *Per1* у двох групах хронотипу не була статистично значимою. Рівень експресії *Clock* був вищим у вечірній час як у «жайворонків», так і у «сов» (P₁<0,05). Різниця між показниками ранкової експресії *Clock* у двох групах не була статистично значимою. Різниця між показниками вечірньої експресії *Clock* у двох групах за хронотипом була статистично значимою (P₂<0,05). Експресія *Bmal1* у двох групах виявилася вищою ввечері, ніж вранці (P₁<0,001). Не отримали статистично значимої різниці між показниками ранкової та вечірньої експресії *Bmal1* у двох групах. Рівень експресії *Cry1* був вищим ввечері серед обох хронотипів, але не був статистично значимим. Крім того, не виявили статистично значимих відмінностей між показниками ранкової та вечірньої експресії *Cry1* у двох групах хронотипу.

Таким чином, превалювання ранкової експресії *Per1* та вечірньої експресії *Clock* і *Bmal1* в обох групах хронотипу досліджуваної популяції

виявилось статистично значимим. Крім того, різниця між показниками вечірньої експресії *Clock* між «совами» та «жайворонками» була статистично значимою. Отримані результати показали, що рівень експресії генів *Per1*, *Bmal1* та *Cry1* не має статистично значимої різниці показників залежно від хронотипу.

Результати визначення рівня експресії генів *Per1*, *Clock*, *Bmal1*, *Cry1*, на момент початку дослідження залежно від віку представлені в таблиці 3.6.

Таблиця 3.6

Експресія генів циркадного годинника в залежності від віку (2^{-ΔCT})

Ген	36-40 років (n=9)		41-45 років (n=5)	
	07:00	19:00	07:00	19:00
<i>Per1</i>	1,53±0,09	1,24±0,08 P ₁ <0,001	1,43±0,10	0,99±0,08 P ₁ <0,001
<i>Clock</i>	0,000098±0,000 046	0,000439±0,000 158	0,000052±0,000 015	0,000156±0,000 023
<i>Bmal1</i>	0,0019±0,0003	0,0093±0,0019 P ₁ <0,001	0,0016±0,0004	0,0062±0,0021 P ₁ <0,001
<i>Cry1</i>	2,19±0,14	2,28±0,13	2,07±0,09	2,46±0,21

P – значення, розраховане за допомогою двостороннього дисперсійного аналізу з наступними тестами Бонферроні: P₁ – порівняно з 07:00; P₂ – порівняно з ранковим хронотипом 19:00

Як ілюструє таблиця 3.6, рівень експресії гену *Per1* був вищим вранці, ніж увечері в обох вікових групах (P₁<0,001). Статистично значимої різниці між показниками ранкової та вечірньої експресії *Per1* у двох групах не було. Рівень експресії *Clock* був вищим о 19:00 серед досліджуваних 36-40 років і 41-45 років, але він не був статистично значимим. Крім того, не виявили статистично значимої різниці між показниками ранкової та вечірньої експресії *Clock* в двох вікових групах. Експресія гену *Bmal1* була вищою увечері в першій та другій вікових групах (P₁<0,001). Різниця між

показниками ранкової та вечірньої експресії *Bmal1* у двох групах не була статистично значимою. Рівень експресії *Cry1* виявлявся вищим ввечері серед обох вікових груп, але не був статистично значимим. До того ж не виявили статистично значимої різниці між показниками ранкової та вечірньої експресії *Cry1* у двох вікових групах.

Таким чином, превалювання ранкової експресії *Per1* та вечірньої *Bmal1* в обох вікових групах досліджуваної популяції виявилось статистично значимим. Отримані результати показали, що рівень експресії генів *Per1*, *Clock*, *Bmal1* та *Cry1* не має статистично значимої різниці показників залежно від віку.

Результати визначення рівня експресії генів *Per1*, *Clock*, *Bmal1*, *Cry1*, на момент початку дослідження залежно від статі представлені в таблиці 3.7.

Таблиця 3.7

Експресія генів циркадного годинника в залежності від статі (2^{-ΔCT})

Ген	Жінки (n=7)		Чоловіки (n=7)	
	07:00	19:00	07:00	19:00
<i>Per1</i>	1,47±0,07	1,12±0,07 P ₁ <0,05	1,52±0,12	1,18±0,11 P ₁ <0,05
<i>Clock</i>	0,000057 ±0,000017	0,000191±0,0000 24 P ₁ <0,05	0,000106±0,0000 58	0,000484±0,0002 04 P ₁ <0,05
<i>Bmal1</i>	0,0016±0,000 2	0,0069±0,0016 P ₁ <0,05	0,0020±0,0004	0,0095±0,0025 P ₁ <0,05
<i>Cry1</i>	2,03±0,05	2,43±0,12	2,27±0,18	2,26±0,19

P – значення, розраховане за допомогою двостороннього дисперсійного аналізу з наступними тестами Бонферроні: P₁ – порівняно з 07:00; P₂ – порівняно з ранковим хронотипом 19:00

Як представлено в таблиці 3.7, рівень експресії *Per1* був вищим рано вранці як у жінок, так і у чоловіків (P₁<0,05). Статистично значимої різниці між показниками ранкової та вечірньої експресії *Per1* у двох гендерних групах не виявили. Рівень експресії гену *Clock* був вищим ввечері, ніж вранці як у чоловіків, так і у жінок (P₁<0,05). Не виявили статистично значимої різниці між показниками ранкової та вечірньої експресії *Clock* у двох

гендерних групах. *Bmall* продемонстрував пік експресії у вечірній час, незалежно від статі ($P_1 < 0,05$). Різниця між показниками ранкової та вечірньої експресії *Bmall* у двох гендерних групах не була статистично значимою. Рівень експресії *Cry1* був вищим увечері у жінок і майже рівним о 7:00 год. та 19:00 год. у чоловіків, але цей показник не був статистично значимим. До того ж, статистично значимої різниці між показниками ранкової та вечірньої експресії *Cry1* у двох вікових групах не спостерігалось.

Отже, превалювання ранкової експресії *Per1* та вечірньої експресії *Clock* і *Bmall* в обох гендерних групах досліджуваної популяції виявилось статистично значимим. Отримані результати показали, що рівень експресії *Per1*, *Clock*, *Bmall* і *Cry1* не має статистично значимої різниці показників залежно від статі.

Таким чином, отримані результати демонструють нам закономірності циркадної регуляції та експресії основних генів циркадного годинника у нормі, тобто у здорових людей. Незалежно від хронотипу, віку та статі *Per1* демонструє свій пік експресії рано вранці, а саме о 07:00 год. Рівень експресії *Clock*, *Bmall* та *Cry1* був вищим увечері як у «сов», так і у «жайворонків», незалежно від гендерного розподілу чи вікової групи. Вищенаведені дані свідчать про вплив хронотипу на вечірню експресію гену *Clock*, яка була вищою у сов, ніж у жайворонків. Належність до ранкового чи вечірнього хронотипу не виявила жодного впливу на експресію генів *Per1*, *Bmall* і *Cry1*. Можна зробити висновок, що хронотип не має істотного впливу на циркадну регуляцію фізіологічних і метаболічних процесів у букальному епітелії. Разом з тим експресія генів *Per1*, *Clock*, *Bmall* та *Cry1* не показала ніякої залежності від гендерного показника. Вік також не продемонстрував ніякого впливу на експресію генів. Наші вікові групи (36-40 та 41-45 років) складають групу населення середнього дорослого віку, якій ще не притаманні вікові морфологічні зміни, а отже і зміни на рівні експресії генів.

3.3 Визначення рівня експресії генів *Per1*, *Bmal1*, *Cry1*, *Clock* у досліджуваних II, III та IV груп

Для проведення даного дослідження було обрано 5 осіб II групи, серед яких 2 чоловіків (40%) та 3 жінок (60%); 6 осіб III групи, серед яких 1 чоловік (16,7%) та 5 жінок (83,3%); 5 осіб IV групи, серед яких 3 чоловіків (60%) та 2 жінок (40%). Усім пацієнтам проводили забір букального епітелію о 07:00 та 19:00 годині одного дня в осінньо-зимовий період.

Результати визначення рівня експресії генів *Per1*, *Clock*, *Bmal1*, *Cry1*, на момент початку дослідження наведені в таблиці 3.8.

Таблиця 3.8

Експресія генів циркадного годинника у досліджуваних групах до проведення лікувальних заходів

Ген \ Група	II група (n=5)	III група (n=6)	IV група (n=5)
<i>Per1</i> 07:00	0,499±0,076	0,504±0,090	0,571±0,133
<i>Per1</i> 19:00	0,645±0,057	0,634±0,094	0,693±0,176
<i>Clock</i> 07:00	0,002±8,379*10 ⁻⁴	7,953*10 ⁻⁴ ± 2,223*10 ⁻⁴	0,001±6,650*10 ⁻⁴
<i>Clock</i> 19:00	0,001±4,021*10 ⁻⁴	0,002±6,471*10 ⁻⁴	0,001±5,339*10 ⁻⁴
<i>Bmal1</i> 07:00	0,007±0,002	0,016±0,008	0,070±0,014
<i>Bmal1</i> 19:00	0,010±0,004	0,021±0,005	0,047±0,010
<i>Cry1</i> 07:00	0,867±0,153	1,035±0,147	0,678±0,167
<i>Cry1</i> 19:00	0,779±0,061	0,837±0,155	0,950±0,305

Як видно з таблиці 3.8, експресія *Per1* о 07:00 год. у пацієнтів II групи була 0,499±0,076, у пацієнтів III групи - 0,504±0,090, а IV групи - 0,571±0,133. Рівень вечірньої експресії *Per1* був вищим за ранковий у досліджуваних усіх трьох груп: II група - 0,645±0,057, III група - 0,634±0,094, IV група - 0,693±0,176.

Експресія *Clock* рано вранці у пацієнтів II групи виражалася показником 0,002±8,379*10⁻⁴, а ввечері - 0,001±4,021*10⁻⁴. Ранкова експресія

Clock у пацієнтів III групи була значно вищою за вечірню: $7,953 \cdot 10^{-4} \pm 2,223 \cdot 10^{-4}$ та $0,002 \pm 6,471 \cdot 10^{-4}$, відповідно. У пацієнтів IV групи рівень ранкової та вечірньої експресії *Clock* був майже однаковим: $0,001 \pm 6,650 \cdot 10^{-4}$ – о 07:00 год., $0,001 \pm 5,339 \cdot 10^{-4}$ – о 19:00 год.

Рівень експресії *Bmal1* у II та III групах був вищим ввечері, ніж вранці: $0,007 \pm 0,002$ – о 07:00 год., $0,010 \pm 0,004$ – о 19:00 год. (II група); $0,016 \pm 0,008$ – о 07:00 год., $0,021 \pm 0,005$ – о 19:00 год. (III група). Тоді як досліджувані IV групи продемонстрували превалювання ранкової експресії *Bmal1* над вечірньою: $0,070 \pm 0,014$ та $0,047 \pm 0,010$, відповідно.

Рівень експресії *Cry1* у II та III групах був вищим рано вранці, ніж ввечері: $0,867 \pm 0,153$ – о 07:00 год., $0,779 \pm 0,061$ – о 19:00 год. (II група); $1,035 \pm 0,147$ – о 07:00 год., $0,837 \pm 0,155$ – о 19:00 год. (III група). Досліджувані IV групи показали протилежну закономірність: ранкова експресія нижча за вечірню: $0,678 \pm 0,167$ та $0,950 \pm 0,305$, відповідно.

Таким чином, проаналізувавши отримані дані, можемо зазначити, що показники експресії генів циркадного годинника *Per1*, *Clock*, *Bmal1*, *Cry1* у різних групах не співпадають між собою, інколи мають хаотичний порядок та не піддаються закономірностям нормальної циркадної експресії генів, яку вивчали в багатьох дослідженнях. Можемо припустити, що такий розмах у показниках спричинений впливом десинхронозу на механізми циркадної регуляції у клітинах букального епітелію. Пацієнти II, III та IV групи мали встановлений діагноз хронічний генералізований пародонтит II ступеню тяжкості, а десинхроноз може бути як причиною розвитку захворювання, так і супроводжувати будь-який патологічний стан.

Публікації до розділу

1. Васько М. Ю. Оцінка якості життя у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості / М. Ю. Васько, І. М. Ткаченко // Мультидисциплінарний підхід в профілактиці діагностиці і лікуванні онкологічних захворювань голови та шиї : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Полтава, 29 вересня 2021 р. – Полтава, 2021. – С. 12-14.
2. Індексна оцінка пародонтологічного статусу у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості : матеріали Всеукр. міждисциплінарної наук.-практ. конф. з міжнар. участю «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя заснування УМСА)», (м. Полтава, 8 жовтня 2021 р.) / М. Ю. Васько, І. М. Ткаченко, // Український стоматологічний альманах. – 2021. – № 3 (дод.). – С. 17.
3. Клінічна оцінка стану тканин пародонта у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості / М. Ю. Васько, І. М. Ткаченко, В. В. Коваленко [та ін.] // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2021. – Т. 21, вип. 3 (75). – С. 52–57.
4. Influence of age, gender characteristics, chronotype on the expression of core clock genes *Per1*, *Clock*, *Bmal1* and *Cry1* in buccal epithelium / M. Y. Vasko, I. Y. Marchenko, M. A. Shundryk, O. A. Shlykova, I. M. Tkachenko, I. P. Kaidashev // Acta Biochim Pol. – 2022. № 69(4). – P. 883-888. doi: 10.18388/abp.2020_6408. PMID: 36252103.
5. Зв'язок показників пародонтального здоров'я із особливостями циркадної ритмічності у клітинах букального епітелію : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. молодих учених «Медична наука – 2022», (м. Полтава, 2 грудня 2022 р.) / М. Ю. Васько, І. М. Ткаченко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2022. – Т. 22, вип. 3-4. – С. 105-109.

РОЗДІЛ IV
КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА
ПАЦІЄНТАМИ ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУП У РІЗНІ ТЕРМІНИ
ЛІКУВАННЯ

4.1 Визначення експресії генів *Per1*, *Bmal1*, *Cry1*, *Clock* досліджуваних II групи

Для проведення даного дослідження було обрано 5 осіб II групи. Серед них – 2 чоловіків (40%) та 3 жінок (60%) віком від 36 до 45 років, яким проводили забір букального епітелію о 07:00 та 19:00 годині одного дня в осінньо-зимовий період на момент початку дослідження та через 1 рік після проведеного лікування. Результати дослідження оцінювали, порівнюючи показники експресії досліджуваних II групи до лікування та через 1 рік, а також показники експресії осіб II групи через 1 рік та контрольної групи, як ілюструє таблиця 4.1.

Таблиця 4.1

**Зміни показників експресії генів циркадного годинника
пацієнтів II групи**

Строки оглядів Ген	До лікування	Через 1 рік	Контрольна група	p
<i>Per1</i> 07:00	0,499±0,076	1,425±0,095	1,494± 0,068	0,004
<i>Per1</i> 19:00	0,645±0,057	1,041±0,108	1,150± 0,065	0,014
<i>Clock</i> 07:00	0,002±8,379*10 ⁻⁴	4,800*10 ⁵ ± 1,715*10 ⁻⁵	8,143*10 ⁵ ± 2,992*10 ⁻⁵	0,153
<i>Clock</i> 19:00	0,001±4,021*10 ⁻⁴	2,220*10 ⁴ ± 4,934*10 ⁻⁵	3,379*10 ⁴ ± 1,068*10 ⁻⁴	0,054
<i>Bmal1</i> 07:00	0,007±0,002	0,002±2,249*10 ⁻⁴	0,002±2,188*10 ⁻⁴	0,055
<i>Bmal1</i> 19:00	0,010±0,004	0,005±0,001	0,008±0,001	0,408

<i>Cry1</i> 07:00	0,867±0,153	1,984±0,081	2,148±0,094	0,003
<i>Cry1</i> 19:00	0,779±0,061	2,385±0,100	2,344±0,110	<0,001

p – значення, розраховане для порівняння до лікування та через 1 рік

Як видно з таблиці, ранкова експресія *Per1* змінилася з $0,499 \pm 0,076$ до лікування на $1,425 \pm 0,095$ через 1 рік, а вечірня експресія *Per1* - з $0,645 \pm 0,057$ на $1,041 \pm 0,108$. До того ж, обидва показники після лікування були майже рівні показникам експресії досліджуваних контрольної групи: $1,425 \pm 0,095$ (II група) та $1,494 \pm 0,068$ (I група) – о 07:00 год., $1,041 \pm 0,108$ (II група) та $1,150 \pm 0,065$ (I група) – о 19:00 год.

Рівень ранкової експресії *Clock* суттєво збільшився з $0,002 \pm 8,379 \cdot 10^{-4}$ до лікування на $4,800 \cdot 10^{-5} \pm 1,715 \cdot 10^{-5}$ після лікування, а рівень вечірньої експресії *Clock* – з $0,001 \pm 4,021 \cdot 10^{-4}$ до лікування на $2,220 \cdot 10^{-4} \pm 4,934 \cdot 10^{-5}$ після.

Відмічається зміна ранкової експресії *Bmal1* з $0,007 \pm 0,002$ на $0,002 \pm 2,249 \cdot 10^{-4}$, а вечірньої експресії *Bmal1* – з $0,010 \pm 0,004$ на $0,005 \pm 0,001$, до та через 1 рік після лікування, відповідно. При чому показники ранкової експресії осіб II групи лікування осіб та осіб контрольної групи були майже ідентичні - $0,002 \pm 2,249 \cdot 10^{-4}$ (II група) та $0,002 \pm 2,188 \cdot 10^{-4}$ (I група).

Щодо гену *Cry1* бачимо суттєве збільшення показників експресії до лікування та через 1 рік після: із $0,867 \pm 0,153$ на $1,984 \pm 0,081$ – о 07:00 год, та із $0,779 \pm 0,061$ на $2,385 \pm 0,100$ – о 19:00 год, що було статистично значимим ($p < 0,001$). Разом з тим показники вечірньої експресії *Cry1* серед досліджуваних II групи після лікування та серед осіб контрольної групи були майже однаковими: $2,385 \pm 0,100$ (II група) та $2,344 \pm 0,110$ (I група).

Отже, отримані результати показали збільшення показників експресії *Per1*, *Clock*, *Cry1* та зменшення рівня експресії *Bmal1* через 1 рік після проведеного лікування. Зміна показників вечірньої експресії *Cry1* була статистично значимою.

4.2. Визначення експресії генів *Per1*, *Bmal1*, *Cry1*, *Clock* досліджуваних III групи

Для проведення даного дослідження було обрано 6 осіб III групи. Серед них – 1 чоловік (16,7%) та 5 жінок (83,3%) віком від 36 до 45 років, яким проводили забір букального епітелію о 07:00 та 19:00 годині одного дня в осінньо-зимовий період на момент початку дослідження та через 1 рік після проведеного лікування. Результати дослідження оцінювали, порівнюючи показники експресії досліджуваних III групи до лікування та через 1 рік, а також показники експресії осіб III групи через 1 рік та контрольної групи, як показує таблиця 4.2.

Таблиця 4.2

Зміни показників експресії генів циркадного годинника пацієнтів III групи

Строки оглядів Ген	До лікування	Через 1 рік	Контрольна група	p
<i>Per1</i> 07:00	0,504±0,090	1,369±0,085	1,494± 0,068	<0,001
<i>Per1</i> 19:00	0,634±0,094	1,033±0,062	1,150± 0,065	0,041
<i>Clock</i> 07:00	7,953*10 ⁻⁴ ± 2,223*10 ⁻⁴	5,350*10 ⁻⁴ ± 4,851*10 ⁻⁴	8,143*10 ⁻⁵ ± 2,992*10 ⁻⁵	0,7
<i>Clock</i> 19:00	0,002±6,471*10 ⁻⁴	9,000*10 ⁻⁴ ± 7,205*10 ⁻⁴	3,379*10 ⁻⁴ ± 1,068*10 ⁻⁴	0,592
<i>Bmal1</i> 07:00	0,016±0,008	0,002±2,824*10 ⁻⁴	0,002±2,188*10 ⁻⁴	0,129
<i>Bmal1</i> 19:00	0,021±0,005	0,009±0,002	0,008±0,001	0,077
<i>Cry1</i> 07:00	1,035±0,147	1,922±0,064	2,148±0,094	0,006
<i>Cry1</i> 19:00	0,837±0,155	2,276±0,061	2,344±0,110	<0,001

p – значення, розраховане для порівняння до лікування та через 1 рік

Як ілюструє таблиця, ранкова експресія *Per1* змінилася з $0,504 \pm 0,090$ до лікування на $1,369 \pm 0,085$ через 1 рік, що було статистично значимим ($p < 0,001$). Вечірня експресія *Per1* збільшилася з $0,634 \pm 0,094$ до лікування на $1,033 \pm 0,062$ після. До того ж, обидва показники після лікування були близькими за значенням до показників експресії досліджуваних контрольної групи: $1,369 \pm 0,085$ (III група) та $1,494 \pm 0,068$ (I група) – о 07:00 год., $1,033 \pm 0,062$ (III група) та $1,150 \pm 0,065$ (I група) – о 19:00 год.

Рівень ранкової експресії *Clock* зменшився з $7,953 \cdot 10^{-4} \pm 2,223 \cdot 10^{-4}$ до лікування на $5,350 \cdot 10^{-4} \pm 4,851 \cdot 10^{-4}$ після лікування, а рівень вечірньої експресії *Clock* – з $0,002 \pm 6,471 \cdot 10^{-4}$ до лікування на $9,000 \cdot 10^{-4} \pm 7,205 \cdot 10^{-4}$ після.

Відмічається зміна ранкової експресії *Bmal1* з $0,016 \pm 0,008$ на $0,002 \pm 2,824 \cdot 10^{-4}$, а вечірньої експресії *Bmal1* – з $0,021 \pm 0,005$ на $0,009 \pm 0,002$, до та через 1 рік після лікування, відповідно. При чому показники ранкової експресії осіб III групи лікування осіб та осіб контрольної групи були майже ідентичні: $0,002 \pm 2,824 \cdot 10^{-4}$ (III група) та $0,002 \pm 2,188 \cdot 10^{-4}$ (I група). Показники вечірньої експресії III групи лікування осіб та осіб контрольної групи були також схожі: $0,009 \pm 0,002$ (III група) та $0,008 \pm 0,001$ (I група).

Щодо гену *Cry1* бачимо збільшення показників експресії до лікування та через 1 рік після: із $1,035 \pm 0,147$ на $1,922 \pm 0,064$ – о 07:00 год, та із $0,837 \pm 0,155$ на $2,276 \pm 0,061$ – о 19:00 год, що було статистично значимим ($p < 0,001$). Разом з тим показники вечірньої експресії *Cry1* серед досліджуваних III групи після лікування та серед осіб контрольної групи були близькими: $2,276 \pm 0,061$ (III група) та $2,344 \pm 0,110$ (I група).

Отже, отримані результати показали збільшення показників експресії *Per1*, *Cry1* і вечірньої експресії *Clock* та зменшення рівня експресії *Bmal1* і ранкової експресії *Clock* через 1 рік після проведеного лікування. Зміна показників ранкової експресії *Per1* та вечірньої експресії *Cry1* була статистично значимою.

4.3 Визначення експресії генів *Per1*, *Bmal1*, *Cry1*, *Clock* досліджуваних IV групи

Для проведення даного дослідження було обрано 5 осіб IV групи. Серед них – 3 чоловіків (60%) та 2 жінок (40%) віком від 36 до 45 років, яким проводили забір букального епітелію о 07:00 та 19:00 годині одного дня в осінньо-зимовий період на момент початку дослідження та через 1 рік після проведеного лікування. Результати дослідження оцінювали, порівнюючи показники експресії досліджуваних III групи до лікування та через 1 рік, а також показники експресії осіб IV групи через 1 рік та контрольної групи, як показує таблиця 4.3.

Таблиця 4.3

Зміни показників експресії генів циркадного годинника пацієнтів IV групи

Строки оглядів Ген	До лікування	Через 1 рік	Контрольна група	p
<i>Per1</i> 07:00	0,571±0,133	1,495±0,033	1,494± 0,068	<0,001
<i>Per1</i> 19:00	0,693±0,176	1,205±0,066	1,150± 0,065	0,073
<i>Clock</i> 07:00	0,001±6,650*10 ⁻⁴	3,600*10 ⁻⁵ ± 7,483*10 ⁻⁶	8,143*10 ⁻⁵ ± 2,992*10 ⁻⁵	0,124
<i>Clock</i> 19:00	0,001±5,339*10 ⁻⁴	1,640*10 ⁻⁴ ± 1,749*10 ⁻⁵	3,379*10 ⁻⁴ ± 1,068*10 ⁻⁴	0,071
<i>Bmal1</i> 07:00	0,070±0,014	0,002±4,236*10 ⁻⁴	0,002±2,188*10 ⁻⁴	0,007
<i>Bmal1</i> 19:00	0,047±0,010	0,007±0,002	0,008±0,001	0,014
<i>Cry1</i> 07:00	0,678±0,167	1,947±0,081	2,148±0,094	<0,001
<i>Cry1</i> 19:00	0,950±0,305	2,358±0,068	2,344±0,110	0,006

p – значення, розраховане для порівняння до лікування та через 1 рік

Як видно з таблиці, ранкова експресія *Per1* змінилася з 0,571±0,133 до лікування на 1,495±0,033 через 1 рік, що було статистично значимим (p<0,001). Вечірня експресія *Per1* збільшилася з 0,693±0,176 до лікування на 1,205±0,066 після. До того ж, обидва показники після лікування були майже

рівні показникам експресії досліджуваних контрольної групи: $1,495 \pm 0,033$ (IV група) та $1,494 \pm 0,068$ (I група) – о 07:00 год., $1,205 \pm 0,066$ (IV група) та $1,150 \pm 0,065$ (I група) – о 19:00 год.

Рівень ранкової експресії *Clock* суттєво збільшився з $0,001 \pm 6,650 \cdot 10^{-4}$ до лікування на $3,600 \cdot 10^{-5} \pm 7,483 \cdot 10^{-6}$ після лікування, а рівень вечірньої експресії *Clock* – з $0,001 \pm 5,339 \cdot 10^{-4}$ до лікування на $1,640 \cdot 10^{-4} \pm 1,749 \cdot 10^{-5}$ після.

Відмічається зміна ранкової експресії *Bmal1* з $0,070 \pm 0,014$ на $0,002 \pm 4,236 \cdot 10^{-4}$, а вечірньої експресії *Bmal1* – з $0,047 \pm 0,010$ на $0,007 \pm 0,002$, до та через 1 рік після лікування, відповідно. При чому обидва показники експресії після лікування були близькі до показників осіб контрольної групи: $0,002 \pm 4,236 \cdot 10^{-4}$ (IV група) та $0,002 \pm 2,188 \cdot 10^{-4}$ (I група) – о 07:00 год., $0,007 \pm 0,002$ (IV група) та $0,008 \pm 0,001$ (I група) – о 19:00 год.

Щодо гену *Cry1* бачимо суттєве збільшення показників ранкової експресії до лікування та через 1 рік після: із $0,678 \pm 0,167$ на $1,947 \pm 0,081$, що було статистично значимим ($p < 0,001$). Рівень вечірньої експресії *Cry1* підвищився із $0,950 \pm 0,305$ до лікування на $2,358 \pm 0,068$ через 1 рік після лікування. Разом з тим показники вечірньої експресії *Cry1* серед досліджуваних IV групи після лікування та серед осіб контрольної групи були майже однаковими: $2,358 \pm 0,068$ (IV група) та $2,344 \pm 0,110$ (I група).

Отже, отримані результати показали збільшення показників експресії *Per1*, *Clock*, *Cry1* та зменшення рівня експресії *Bmal1* через 1 рік після проведеного лікування. Зміна показників ранкової експресії *Per1* та *Cry1* була статистично значимою.

Таким чином, порівняння показників експресії генів *Per1*, *Clock*, *Bmal1* та *Cry1* на момент обстеження та через 1 рік продемонструвало позитивний вплив проведеного лікування. Можна припустити, що зміна показників експресії генів *Per1*, *Clock*, *Bmal1* та *Cry1* через 1 рік серед пацієнтів II, III та IV групи на генному рівні відображає клінічне покращення, яке ми можемо спостерігати у пацієнтів досліджуваних груп. До того ж, є раціональною та

думка, що покращення стану пацієнтів на рівні експресії генів можна прослідкувати раніше, ніж помітні клінічні зміни. Близькість показників експресії генів у пацієнтів досліджуваних груп після лікування до показників досліджуваних контрольної групи, тобто здорових осіб, може вказувати на нормалізацію циркадної регуляції процесів у тканинах пародонту та усунення десинхронозу, спричиненого генералізованим пародонтитом.

4.4 Результати клінічного дослідження після проведення лікувальних заходів

4.4.1 Результати клінічного дослідження після проведення лікувальних заходів у досліджуваних І групи

Комплексне обстеження пацієнтів І групи повторно проводили через 1 рік перебування досліджуваних в умовах хронічного стресу, а саме в умовах воєнного стану.

Відмінності у середніх значеннях фізичної (РН) та психічної шкали (МН) якості життя у досліджуваних І групи ілюструє таблиця 4.4.

Таблиця 4.4

Середні значення рівня якості життя пацієнтів І групи

Показники \ Строки оглядів	До лікування	Через 1 рік спостереження	p
Фізична шкала якості життя (РН)	56,594±0,649	54,472±0,582	0,001
Психічна шкала якості життя (МН)	45,617±1,220	40,072±1,029	<0,001

Показник фізичної шкали (РН) якості життя в контрольній групі змінився з 56,594±0,649 на 54,472±0,582 через 1 рік. Показник психічної шкали (МН) якості життя зменшився з 45,617±1,220 на 40,072±1,029, що

мало статистичну значимість ($p < 0,001$). Дані зміни можуть свідчити про вплив хронічного стресу як на загальне фізичне здоров'я, так і на психоемоційний стан.

Відмінності у середніх значеннях індексних показників у досліджуваних I групи ілюструє таблиця 4.5.

Таблиця 4.5

Середні значення індексних показників I групи

Строки оглядів Показники	До лікування	Через 1 рік спостереження	p
Індекс гігієни ОНІ-S	0,406±0,034	0,411±0,036	0,889
Індекс РМА	0,033±0,004	0,035±0,005	0,708
Індекс РІ	0,111±0,008	0,111±0,008	1
Індекс ВОР	0,031±0,003	0,031±0,004	0,819

Показник індексу гігієни ОНІ-S у досліджуваних I групи змінився з 0,406±0,034 на 0,411±0,036 через 1 рік. Значення індексу РМА змінилося з 0,033±0,004 на 0,035±0,005 через термін 1 рік. Показник пародонтального індексу Рассела залишився незмінним: 0,111±0,008. Індекс кровоточивості ВОР змінився з 0,031±0,003 на 0,031±0,004 через 1 рік. Так як досліджувані I групи мали здорові тканини пародонту, то індексні показники через 1 рік практично не змінилися (рис. 4.1).

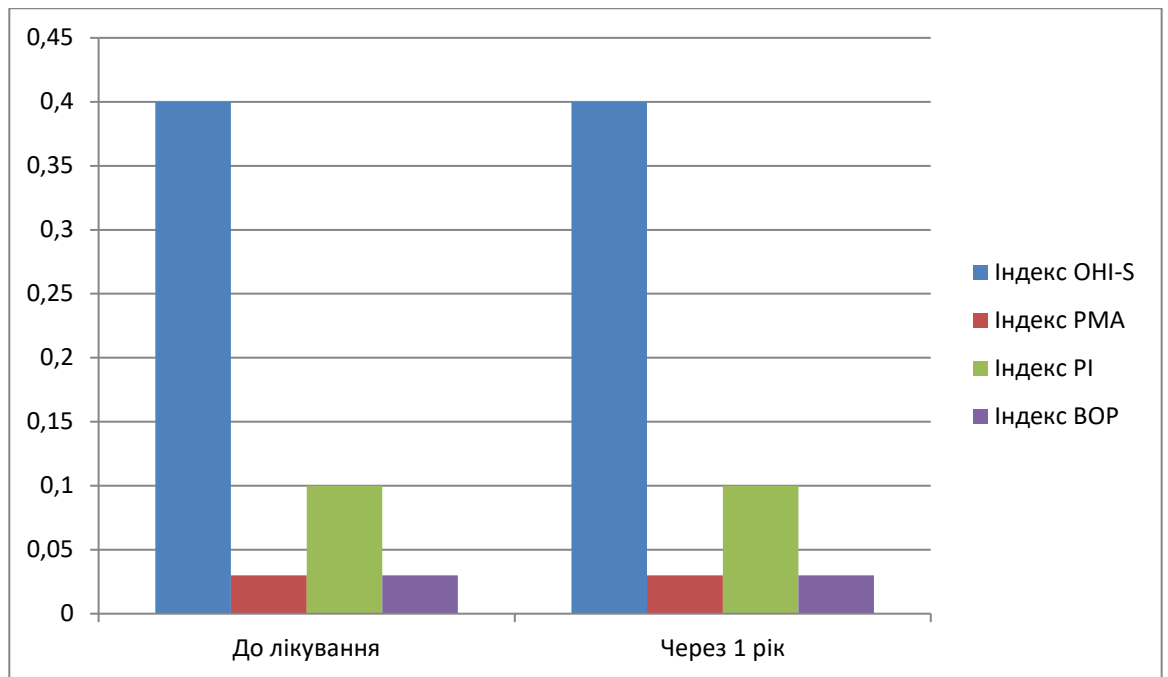


Рис. 4.1 Індексні показники контрольної групи до лікування та через 1 рік

Відмінності у середніх значеннях показників пародонтального статусу у досліджуваних I групи ілюструє таблиця 4.6.

Таблиця 4.6

Середні значення показників пародонтального статусу пацієнтів I групи

Показники \ Строки оглядів	До лікування	Через 1 рік спостереження	p
Глибина пародонтальних кишень	0,167±0,012	0,173±0,026	0,708
Глибина пародонтальних кишень бокової групи зубів	0,225±0,019	0,231±0,023	0,702
Глибина пародонтальних кишень фронтальної групи зубів	0,037±0,013	0,039±0,029	0,704
Втрата епітеліального прикріплення	0,187±0,015	0,194±0,028	0,715
Втрата епітеліального прикріплення бокової	0,237±0,021	0,241±0,023	0,758

групи зубів			
Втрата епітеліального прикріплення фронтальної групи зубів	0,067±0,018	0,074±0,034	0,742

Показник глибини пародонтальних кишень змінився з $0,167 \pm 0,012$ мм на $0,173 \pm 0,026$ мм через 1 рік, при чому у боковій ділянці – з $0,225 \pm 0,019$ мм на $0,231 \pm 0,023$ мм, а у фронтальній ділянці – з $0,037 \pm 0,013$ мм на $0,039 \pm 0,029$ мм, що не було статистично значимим. Показник втрати епітеліального прикріплення змінився з $0,187 \pm 0,015$ мм на $0,194 \pm 0,028$ мм через 1 рік, при чому у боковій ділянці – з $0,237 \pm 0,021$ мм на $0,241 \pm 0,023$ мм, а у фронтальній ділянці – з $0,067 \pm 0,018$ мм на $0,074 \pm 0,034$ мм, що не було статистично значимим.

Рисунок 4.2 ілюструє показники глибини пародонтальних кишень (PD), втрати епітеліального прикріплення (CAL) у боковій ділянці, фронтальній ділянці та загалом у контрольній групі до лікування та через 1 рік.

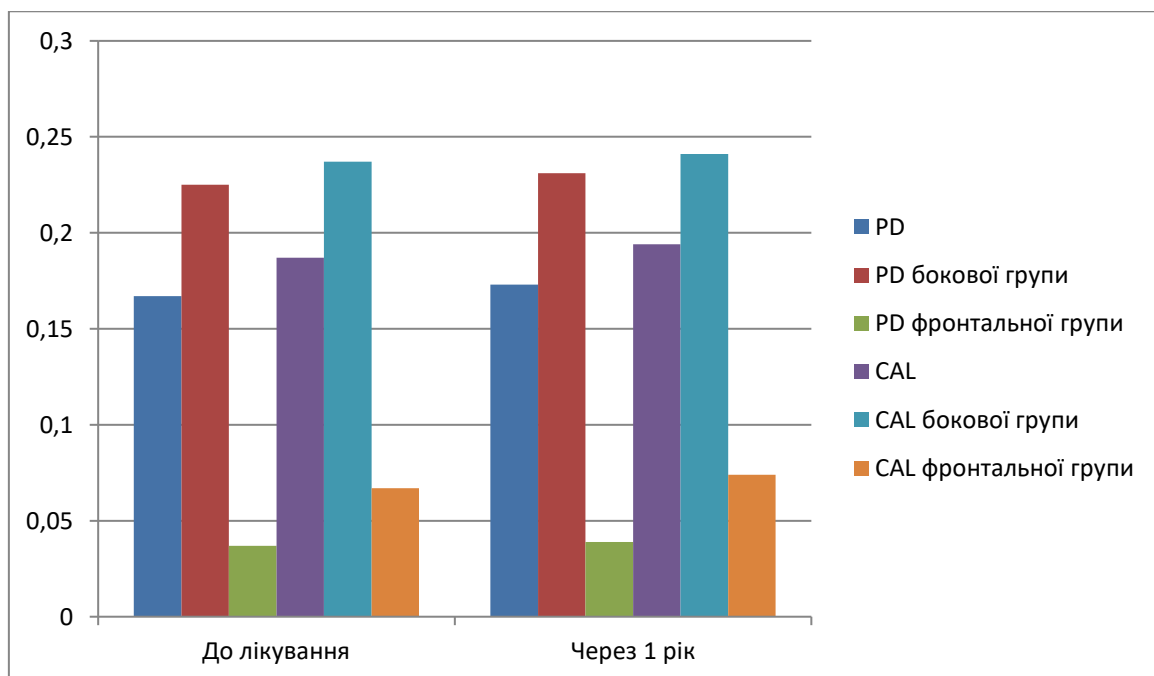


Рис 4.2 Клінічні показники контрольної групи до лікування та через 1 рік

Таким чином, показники фізичної та психічної шкали якості життя, індексні показники, значення глибини пародонтальних кишень та втрати

епітеліального прикріплення у досліджуваних контрольної групи практично не змінилися через 1 рік. Так як досліджувані I групи мали здорові тканини пародонту, то дані зміни показників можуть свідчити про вплив хронічного стресу на пародонтальний статус.

4.2.2 Результати клінічного дослідження після проведення лікувальних заходів у досліджуваних II групи

Результати проведеного лікування оцінювали у терміни 3 місяці, 6 місяці та 1 рік.

Відмінності у середніх значеннях фізичної (РН) та психічної шкали (МН) якості життя у досліджуваних II групи ілюструє таблиця 4.7.

Таблиця 4.7

Середні значення рівня якості життя пацієнтів II групи

Строки оглядів	До лікування	Через 1 рік	p
Показники			
Фізична шкала якості життя (РН)	47,658±0,434	52,808±0,448	<0,001
Психічна шкала якості життя (МН)	31,933±0,583	30,105± 0,796	0,001

Показник фізичної шкали (РН) якості життя в II групі змінився з 47,658±0,434 на 52,808±0,448 через 1 рік, що мало статистичну значимість ($p < 0,001$). Показник психічної шкали (МН) якості життя змінився з 31,933±0,583 на 30,105±0,796. Дані зміни фізичної шкали якості життя свідчать про позитивний вплив проведеного лікування на загальне фізичне здоров'я. Зменшення показнику психічної шкали через 1 рік може свідчити про вплив хронічного стресу на психоемоційний стан.

Відмінності у середніх значеннях індексних показників у досліджуваних II групи ілюструє таблиця 4.8.

Середні значення індексних показників пацієнтів II групи

Строки оглядів Показники	До лікува ння	Через 3 міс.	p ₁	Через 6 міс.	p ₂	Через 1 рік	p ₃
Індекс гігієни ОHI-S	2,5± 0,06	0,508± 0,042	<0,001	0,492± 0,026	<0,001	0,425± 0,022	<0,001
Індекс РМА	0,366 ± 0,011	0,079± 0,002	<0,001	0,091± 0,006	<0,001	0,081± 0,012	<0,001
Індекс РІ	4,668 ± 0,155	0,850± 0,036	<0,001	0,917± 0,063	<0,001	0,775± 0,093	<0,001
Індекс ВОР	0,266 ± 0,009	0,066± 0,001	<0,001	0,073± 0,003	<0,001	0,067± 0,005	<0,001

p₁ – значення, розраховане у порівнянні з 3 міс.; p₂ – у порівнянні з 6 міс.; p₃ – у порівнянні з 1 р.

Показник індексу гігієни ОHI-S у пацієнтів II групи змінився з 2,5±0,06 до лікування на 0,508±0,042 через 3 місяці, що відповідало хорошому рівню гігієни, на 0,492±0,026 через 6 місяців – хороший рівень гігієни та на 0,425±0,022 через 1 рік – хороший рівень гігієни. Зміни через 3 місяці, 6 місяців та 1 рік мали статистичну значимість (p<0,001).

Показник РМА серед пацієнтів II групи зменшився з 0,366±0,011 до лікування на 0,079±0,002 через 3 місяці, що відповідало легкому ступеню гінгівіту, на 0,091±0,006 через 6 місяців – легкий ступінь гінгівіту, та на 0,081±0,012 через 1 рік – легкий ступінь гінгівіту. Отримані результати мали статистичну значимість (p<0,001).

Показник пародонтального індексу Рассела у пацієнтів II групи змінився з 4,668±0,155 до лікування на 0,850± 0,036 через 3 місяці, що відповідало легкому ступеню тяжкості пародонтиту, на 0,917±0,063 через 6

місяців – легкий ступінь тяжкості пародонтиту, та на $0,775 \pm 0,093$ через 1 рік - легкий ступінь тяжкості пародонтиту. Зміни через 3 місяці, 6 місяців та 1 рік були статистично значимим ($p < 0,001$).

Показник індексу кровоточивості ВОР серед пацієнтів II групи зменшився з $0,266 \pm 0,009$ до лікування на $0,066 \pm 0,001$ через 3 місяці, на $0,073 \pm 0,003$ через 6 місяців, та на $0,067 \pm 0,005$ через 1 рік, що мало статистичну значимість ($p < 0,001$).

Динаміку індексних показників у різні терміни спостереження демонструє рисунок 4.3.

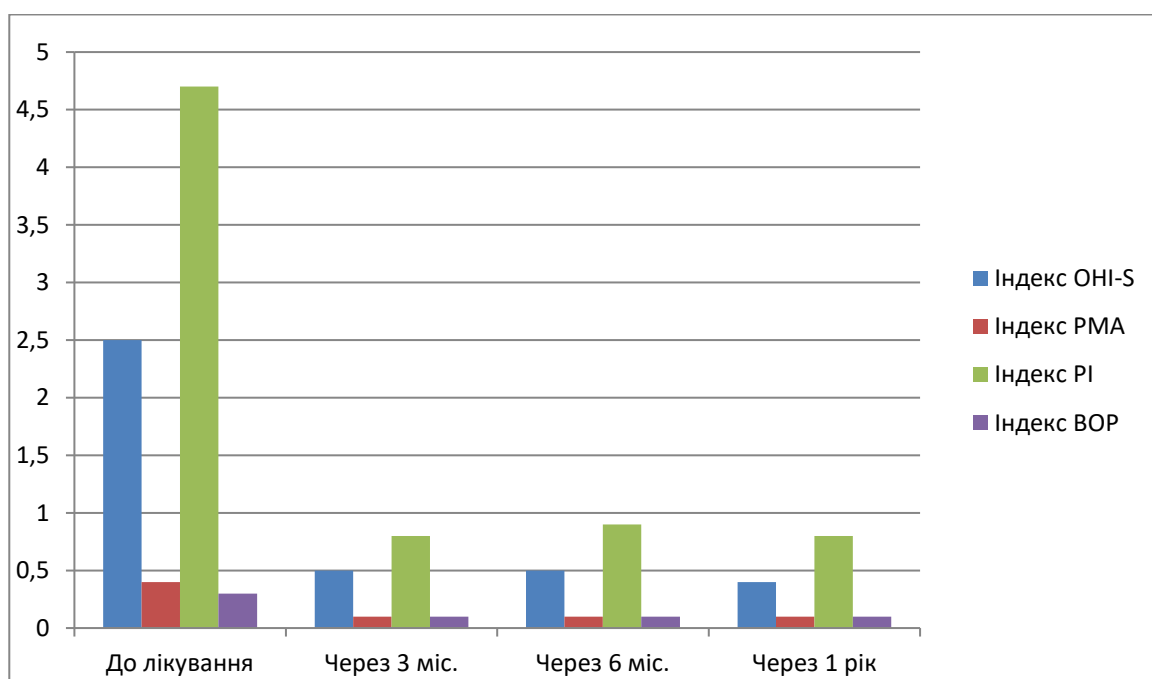


Рис. 4.3 Індексні показники II групи у різні терміни спостереження

Відмінності у середніх значеннях показників пародонтального статусу у досліджуваних II групи ілюструє таблиця 4.9.

Таблиця 4.9

Середні значення показників пародонтального статусу пацієнтів

II групи

Показники \ Строки оглядів	До лікування	Через 3 міс.	p ₁	Через 6 міс.	p ₂	Через 1 рік	p ₃
Глибина пародонтальних кишень	2,556± 0,124	1,955± 0,09	<0,001	1,92± 0,08	<0,001	1,871± 0,077	<0,001
Глибина пародонтальних кишень бокової групи зубів	3,154± 0,147	2,31± 0,1	<0,001	2,245± 0,088	<0,001	2,18± 0,092	<0,001
Глибина пародонтальних кишень фронтальної групи зубів	1,534± 0,192	1,346± 0,12	0,036	1,343± 0,114	0,044	1,338± 0,112	0,044
Втрата епітеліального прикріплення	2,632± 0,131	2,028± 0,096	<0,001	1,993± 0,085	<0,001	1,944± 0,082	<0,001
Втрата епітеліального прикріплення бокової групи зубів	3,243± 0,153	2,411± 0,105	<0,001	2,343± 0,094	<0,001	2,281± 0,096	<0,001
Втрата епітеліального прикріплення фронтальної групи зубів	1,597± 0,203	1,396± 0,122	0,044	1,395± 0,116	0,054	1,388± 0,113	0,052

p₁ – значення, розраховане у порівнянні з 3 міс.; p₂ – у порівнянні з 6 міс.; p₃ – у порівнянні з 1 р.

Показник глибини пародонтальних кишень у пацієнтів II групи змінився з $2,556 \pm 0,124$ мм до лікування на $1,955 \pm 0,09$ мм через 3 місяці, на $1,92 \pm 0,08$ мм через 6 місяців, та на $1,871 \pm 0,077$ мм, що мало статистичну значимість ($p < 0,001$). Показник глибини пародонтальних кишень бокової групи зубів зменшився з $3,154 \pm 0,147$ мм до лікування на $2,31 \pm 0,1$ мм через 3 місяці, на $2,245 \pm 0,088$ мм через 6 місяці, та на $2,18 \pm 0,092$ мм через 1 рік, що було статистично значимим ($p < 0,001$). Показник глибини пародонтальних кишень фронтальної групи зубів змінився з $1,534 \pm 0,192$ мм на $1,346 \pm 0,12$ мм через 3 місяці, на $1,343 \pm 0,114$ мм через 6 місяців, та на $1,338 \pm 0,112$ мм через 1 рік.

Показник втрати епітеліального прикріплення у пацієнтів II групи зменшився з $2,632 \pm 0,131$ мм до лікування на $2,028 \pm 0,096$ мм через 3 місяці, на $1,993 \pm 0,085$ мм через 6 місяців, та на $1,944 \pm 0,082$ мм через 1 рік, що мало статистичну значимість ($p < 0,001$). Показник втрати епітеліального прикріплення бокової групи зубів зменшився з $3,243 \pm 0,153$ мм до лікування на $2,411 \pm 0,105$ мм через 3 місяці, на $2,343 \pm 0,094$ мм через 6 місяців, та на $2,281 \pm 0,096$ мм через 1 рік, що було статистично значимим ($p < 0,001$). Показник втрати епітеліального прикріплення фронтальної групи зубів змінився з $1,597 \pm 0,203$ мм до лікування на $1,396 \pm 0,122$ мм через 3 місяці, на $1,395 \pm 0,116$ мм через 6 місяців та на $1,388 \pm 0,113$ мм через 1 рік.

Рисунок 4.4 ілюструє показники глибини пародонтальних кишень (PD), втрати епітеліального прикріплення (CAL) у боковій ділянці, фронтальній ділянці та загалом у контрольній групі до лікування та через 1 рік.

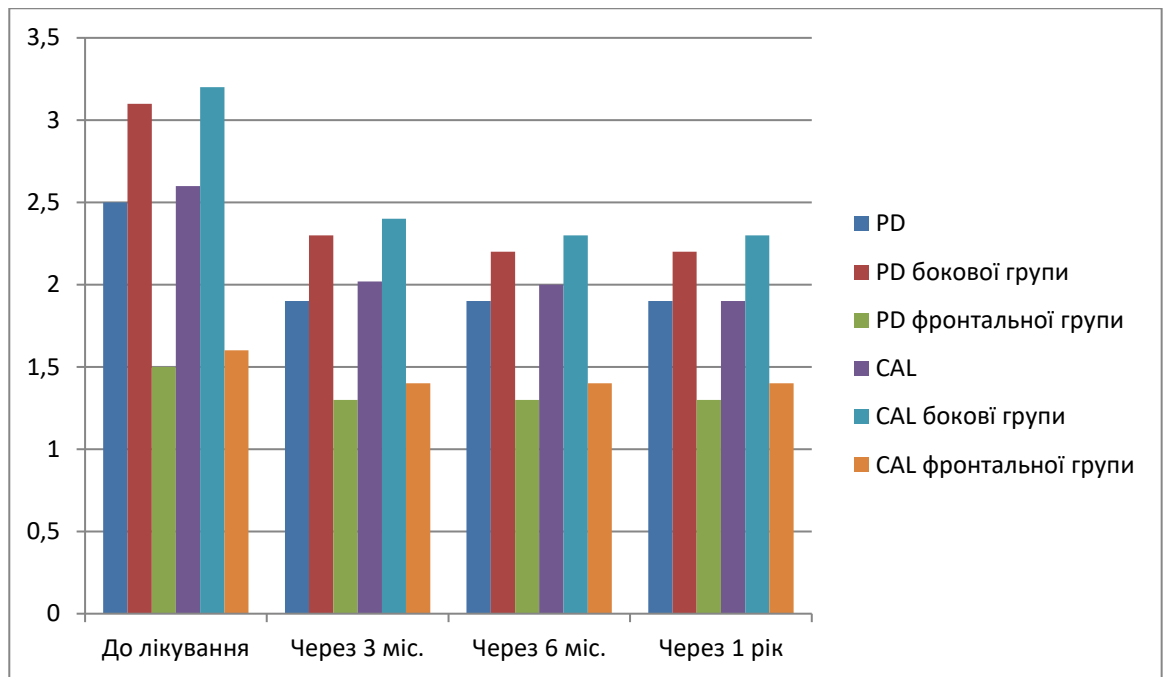


Рис. 4.4 Клінічні показники II групи у різні терміни спостереження

Таким чином, отримані результати вказують на позитивний вплив проведеного лікування на пародонтальний статус пацієнтів, а також на загальне фізичне здоров'я, що демонструє підвищення рівня фізичної шкали якості життя через 1 рік. Зменшення показнику психічної шкали через 1 рік після проведеного лікування може свідчити про вплив хронічного стресу на психоемоційний стан. Аналізуючи гігієнічні, гінгівальні та пародонтальні індексні показники, а також глибину пародонтальних кишень та втрату епітеліального прикріплення можемо помітити, що вже через 3 місяці після лікування бачимо суттєве клінічне покращення, яке зберігається практично на тому ж рівні через 6 місяців та через 1 рік диспансерного спостереження.

4.2.3 Результати клінічного дослідження після проведення лікувальних заходів у досліджуваних III групи

Результати проведеного лікування оцінювали у терміни 3 місяці, 6 місяці та 1 рік.

Відмінності у середніх значеннях фізичної (PH) та психічної шкали (MH) якості життя у досліджуваних III групи ілюструє таблиця 4.10.

Середні значення рівня якості життя пацієнтів III групи

Строки оглядів	До лікування	Через 1 рік	p
Показники			
Фізична шкала якості життя (PH)	48,042±0,375	53,808±0,448	<0,001
Психічна шкала якості життя (MH)	32,208±0,513	30,292±0,599	0,001

Показник фізичної шкали (PH) якості життя в III групі змінився з 48,042±0,375 на 53,808±0,448 через 1 рік, що мало статистичну значимість ($p < 0,001$). Показник психічної шкали (MH) якості життя змінився з 32,208±0,513 на 30,292±0,599. Дані зміни фізичної шкали якості життя свідчать про позитивний вплив проведеного лікування на загальне фізичне здоров'я. Зменшення показнику психічної шкали через 1 рік може свідчити про вплив хронічного стресу на психоемоційний стан.

Відмінності у середніх значеннях індексних показників у досліджуваних III групи ілюструє таблиця 4.11.

Середні значення індексних показників пацієнтів III групи

Строки оглядів	До лікування	Через 3 міс.	p ₁	Через 6 міс.	p ₂	Через 1 рік	p ₃
Показники							
Індекс гігієни ОНІ-S	2,633±0,056	0,500±0,033	<0,001	0,433±0,019	<0,001	0,392±0,026	<0,001
Індекс РМА	0,38±0,012	0,081±0,002	<0,001	0,076±0,005	<0,001	0,065±0,002	<0,001
Індекс РІ	4,708±0,132	0,832±0,019	<0,001	0,725±0,045	<0,001	0,625±0,041	<0,001

Індекс	0,273±	0,067±	<0,001	0,063±	<0,001	0,058±	<0,001
ВОР	0,007	0,002		0,002		0,002	

p_1 – значення, розраховане у порівнянні з 3 міс.; p_2 – у порівнянні з 6 міс.; p_3 – у порівнянні з 1 р.

Показник індексу гігієни ОНІ-S у пацієнтів III групи змінився з $2,633 \pm 0,056$ до лікування на $0,500 \pm 0,033$ через 3 місяці, що відповідало хорошому рівню гігієни, на $0,433 \pm 0,019$ через 6 місяців – хороший рівень гігієни, та на $0,392 \pm 0,026$ через 1 рік – хороший рівень гігієни. Зміни показників через 3 місяці, 6 місяців та 1 рік мали статистичну значимість ($p < 0,001$).

Показник РМА серед пацієнтів III групи зменшився з $0,38 \pm 0,012$ до лікування на $0,081 \pm 0,002$ через 3 місяці, що відповідало легкому ступеню гінгівіту, на $0,076 \pm 0,005$ через 6 місяців – легкий ступінь гінгівіту, та на $0,065 \pm 0,002$ через 1 рік – легкий ступінь гінгівіту. Отримані результати мали статистичну значимість ($p < 0,001$).

Показник пародонтального індексу Рассела у пацієнтів III групи змінився з $4,708 \pm 0,132$ до лікування на $0,832 \pm 0,019$ через 3 місяці, що відповідало легкому ступеню тяжкості пародонтиту, на $0,725 \pm 0,045$ через 6 місяців – легкий ступінь тяжкості пародонтиту, та на $0,625 \pm 0,041$ через 1 рік – легкий ступінь тяжкості пародонтиту. Зміни показників через 3 місяці, 6 місяців та 1 рік мали статистичну значимість ($p < 0,001$).

Показник індексу кровоточивості ВОР серед пацієнтів III групи зменшився з $0,273 \pm 0,007$ до лікування на $0,067 \pm 0,002$ через 3 місяці, на $0,063 \pm 0,002$ через 6 місяців, та на $0,058 \pm 0,002$ через 1 рік, що мало статистичну значимість ($p < 0,001$).

Динаміку індексних показників у різні терміни спостереження демонструє рисунок 4.5.

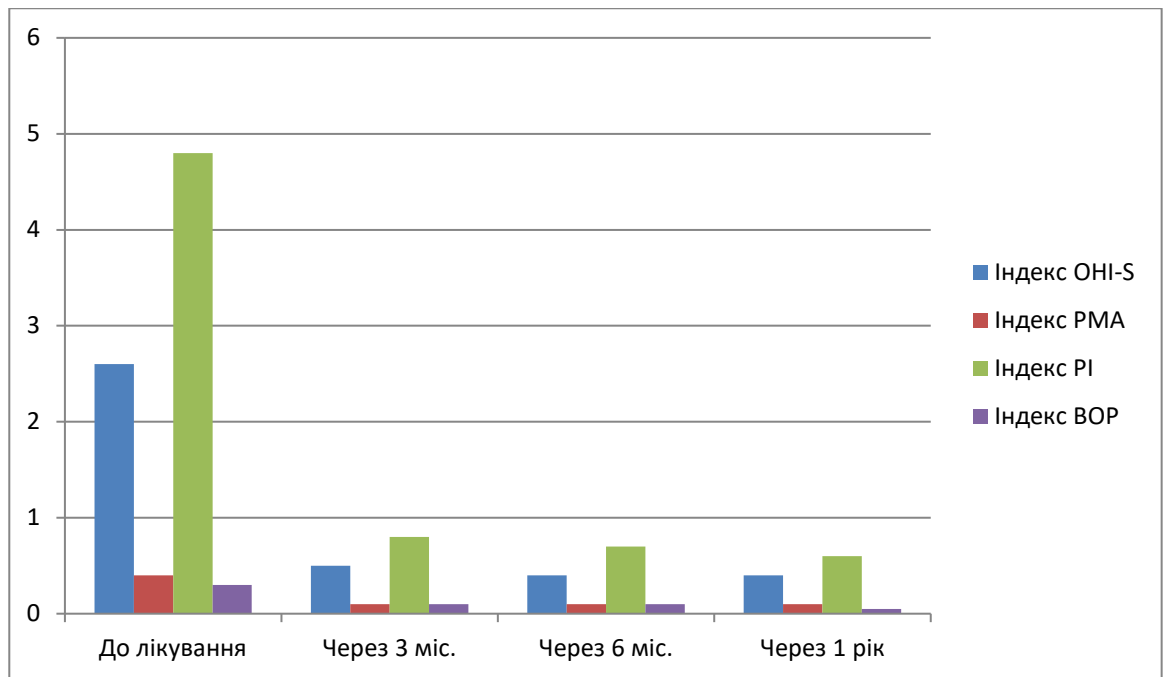


Рис. 4.5 Індексні показники III групи у різні терміни спостереження

Відмінності у середніх значеннях показників пародонтального статусу у досліджуваних III групи ілюструє таблиця 4.12.

Таблиця 4.12

Середні значення показників пародонтального статусу пацієнтів III групи

Строки оглядів Показники	До лікування	Через 3 міс.	p ₁	Через 6 міс.	p ₂	Через 1 рік	p ₃
Глибина пародонтальних кишень	2,506± 0,091	1,876± 0,07	<0,001	1,817± 0,054	<0,001	1,785± 0,062	<0,001
Глибина пародонтальних кишень бокової групи зубів	3,063± 0,162	2,201± 0,117	<0,001	2,097± 0,09	<0,001	2,058± 0,101	<0,001
Глибина	1,454±	1,28±	0,009	1,28±	0,01	1,277	0,011

пародонтальних кишень фронтальної групи зубів	0,111	0,062		0,059		± 0,058	
Втрата епітеліального прикріплення	2,616± 0,103	1,983± 0,078	<0,001	1,922± 0,063	<0,001	1,894 ± 0,071	<0,001
Втрата епітеліального прикріплення бокової групи зубів	3,188± 0,164	2,322± 0,118	<0,001	2,217± 0,091	<0,001	2,185 ± 0,102	<0,001
Втрата епітеліального прикріплення фронтальної групи зубів	1,568± 0,138	1,388± 0,088	0,011	1,388± 0,085	0,011	1,385 ± 0,084	0,012

p_1 – значення, розраховане у порівнянні з 3 міс.; p_2 – у порівнянні з 6 міс.; p_3 – у порівнянні з 1 р.

Показник глибини пародонтальних кишень у пацієнтів III групи змінився з 2,506±0,091 мм до лікування на 1,876±0,07 мм через 3 місяці, на 1,817±0,054 мм через 6 місяців, та на 1,785±0,062 мм, що мало статистичну значимість ($p<0,001$). Показник глибини пародонтальних кишень бокової групи зубів зменшився з 3,063±0,162 мм до лікування на 2,201±0,117 мм через 3 місяці, на 2,097±0,09 мм через 6 місяці, та на 2,058±0,101 мм через 1 рік, що було статистично значимим ($p<0,001$). Показник глибини пародонтальних кишень фронтальної групи зубів змінився з 1,454±0,111 мм на 1,28±0,062 мм через 3 місяці, на 1,28±0,059 мм через 6 місяців, та на 1,277±0,058 мм через 1 рік.

Показник втрати епітеліального прикріплення у пацієнтів III групи зменшився з 2,616±0,103 мм до лікування на 1,983±0,078 мм через 3 місяці, на 1,922±0,063 мм через 6 місяців, та на 1,894±0,071 мм через 1 рік, що мало статистичну значимість ($p<0,001$). Показник втрати епітеліального

прикріплення бокової групи зубів зменшився з $3,188 \pm 0,164$ мм до лікування на $2,322 \pm 0,118$ мм через 3 місяці, на $2,217 \pm 0,091$ мм через 6 місяців, та на $2,185 \pm 0,102$ мм через 1 рік, що було статистично значимим ($p < 0,001$). Показник втрати епітеліального прикріплення фронтальної групи зубів змінився з $1,568 \pm 0,138$ мм до лікування на $1,388 \pm 0,088$ мм через 3 місяці, на $1,388 \pm 0,085$ мм через 6 місяців та на $1,385 \pm 0,084$ мм через 1 рік.

Рисунок 4.6 ілюструє показники глибини пародонтальних кишень (PD), втрати епітеліального прикріплення (CAL) у боковій ділянці, фронтальній ділянці та загалом у контрольній групі до лікування та через 1 рік.

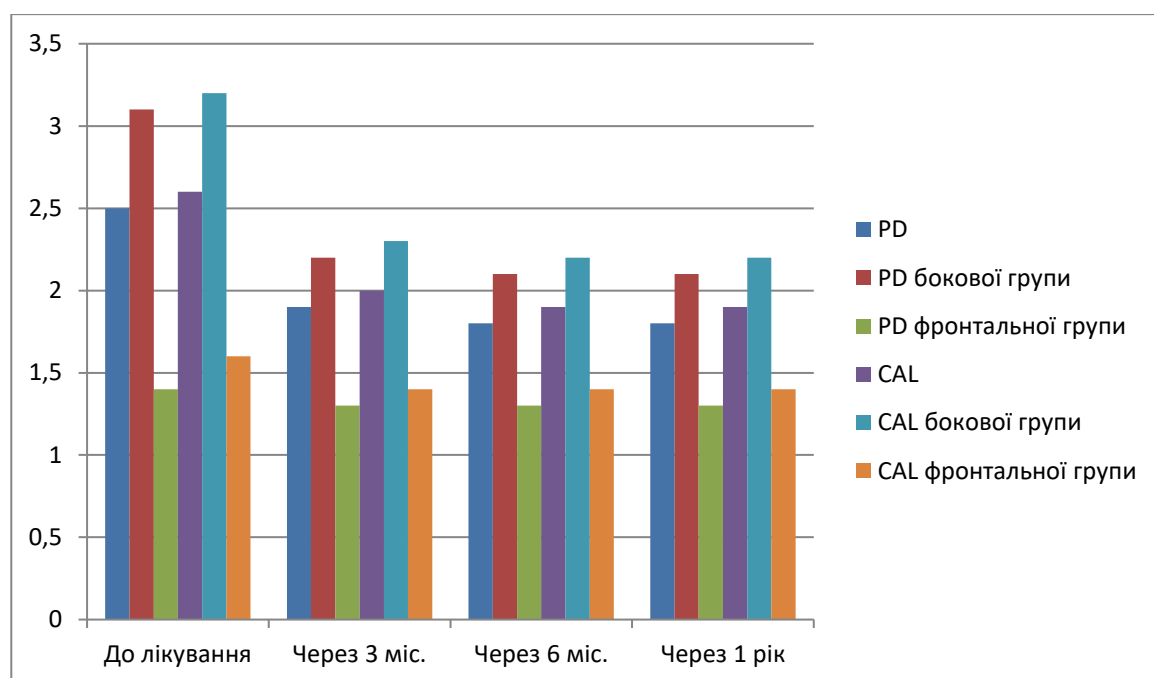


Рис. 4.6 Клінічні показники III групи у різні терміни спостереження

Таким чином, отримані результати вказують на позитивний вплив проведеного лікування на пародонтальний статус пацієнтів, а також на загальне фізичне здоров'я, що демонструє підвищення рівня фізичної шкали якості життя через 1 рік. Зменшення показнику психічної шкали через 1 рік після проведеного лікування може свідчити про вплив хронічного стресу на психоемоційний стан. Аналізуючи гігієнічні, гінгівальні та пародонтальні

індексні показники, а також глибину пародонтальних кишень та втрату епітеліального прикріплення можемо помітити, що вже через 3 місяці після лікування бачимо суттєве клінічне покращення, яке зберігається практично на тому ж рівні через 6 місяців та через 1 рік диспансерного спостереження.

4.2.4 Результати клінічного дослідження після проведення лікувальних заходів у досліджуваних IV групи

Результати проведеного лікування оцінювали у терміни 3 місяці, 6 місяці та 1 рік.

Відмінності у середніх значеннях фізичної (PH) та психічної шкали (MH) якості життя у досліджуваних IV групи ілюструє таблиця 4.13.

Таблиця 4.13

Середні значення рівня якості життя пацієнтів IV групи

Строки оглядів	До лікування	Через 1 рік	p
Показники			
Фізична шкала якості життя (PH)	48,317±0,217	54,775±0,263	<0,001
Психічна шкала якості життя (MH)	34,233±0,471	32,342±0,650	0,001

Показник фізичної шкали (PH) якості життя в IV групі змінився з 48,317±0,217 на 54,775±0,263 через 1 рік, що мало статистичну значимість ($p < 0,001$). Показник психічної шкали (MH) якості життя змінився з 34,233±0,471 на 32,342±0,650. Дані зміни фізичної шкали якості життя свідчать про позитивний вплив проведеного лікування на загальне фізичне здоров'я. Зменшення показнику психічної шкали через 1 рік може свідчити про вплив хронічного стресу на психоемоційний стан.

Відмінності у середніх значеннях індексних показників у

досліджуваних IV групи ілюструє таблиця 4.14.

Таблиця 4.14

Середні значення індексних показників пацієнтів IV групи

Строки оглядів Показники	До лікуванн я	Через 3 міс.	p ₁	Через 6 міс.	p ₂	Через 1 рік	p ₃
Індекс гігієни ОHI-S	2,5± 0,059	0,542± 0,034	<0,001	0,492± 0,026	<0,001	0,383± 0,024	<0,001
Індекс РМА	0,378± 0,01	0,082± 0,002	<0,001	0,081± 0,004	<0,001	0,077± 0,009	<0,001
Індекс РІ	4,575± 0,089	0,825± 0,041	<0,001	0,833± 0,051	<0,001	0,675± 0,071	<0,001
Індекс ВОР	0,278± 0,006	0,067± 0,001	<0,001	0,067± 0,003	<0,001	0,064± 0,003	<0,001

p₁ – значення, розраховане у порівнянні з 3 міс.; p₂ – у порівнянні з 6 міс.; p₃ – у порівнянні з 1 р.

Показник індексу гігієни ОHI-S у пацієнтів IV групи змінився з 2,5±0,059 до лікування на 0,542±0,034 через 3 місяці, що відповідало хорошому рівню гігієни, на 0,492±0,026 через 6 місяців – хороший рівень гігієни, та на 0,383±0,024 через 1 рік – хороший рівень гігієни. Зміни показників через 3 місяці, 6 місяців та 1 рік мали статистичну значимість (p<0,001).

Показник РМА серед пацієнтів IV групи зменшився з 0,378±0,01 до лікування на 0,082±0,002 через 3 місяці, що відповідало легкому ступеню гінгівіту, на 0,081±0,004 через 6 місяців – легкий ступінь гінгівіту, та на 0,077±0,009 через 1 рік – легкий ступінь гінгівіту. Отримані результати мали статистичну значимість (p<0,001).

Показник пародонтального індексу Рассела у пацієнтів IV групи змінився з 4,575±0,089 до лікування на 0,825±0,041 через 3 місяці, що

відповідало легкому ступеню тяжкості пародонтиту, на $0,833 \pm 0,051$ через 6 місяців – легкий ступінь тяжкості пародонтиту, та на $0,675 \pm 0,071$ через 1 рік – легкий ступінь тяжкості пародонтиту. Зміни показників через 3 місяці, 6 місяців та 1 рік мали статистичну значимість ($p < 0,001$).

Показник індексу кровоточивості ВОР серед пацієнтів IV групи зменшився з $0,278 \pm 0,006$ до лікування на $0,067 \pm 0,001$ через 3 місяці, на $0,067 \pm 0,003$ через 6 місяців, та на $0,064 \pm 0,003$ через 1 рік, що мало статистичну значимість ($p < 0,001$).

Динаміку індексних показників у різні терміни спостереження демонструє рисунок 4.7.

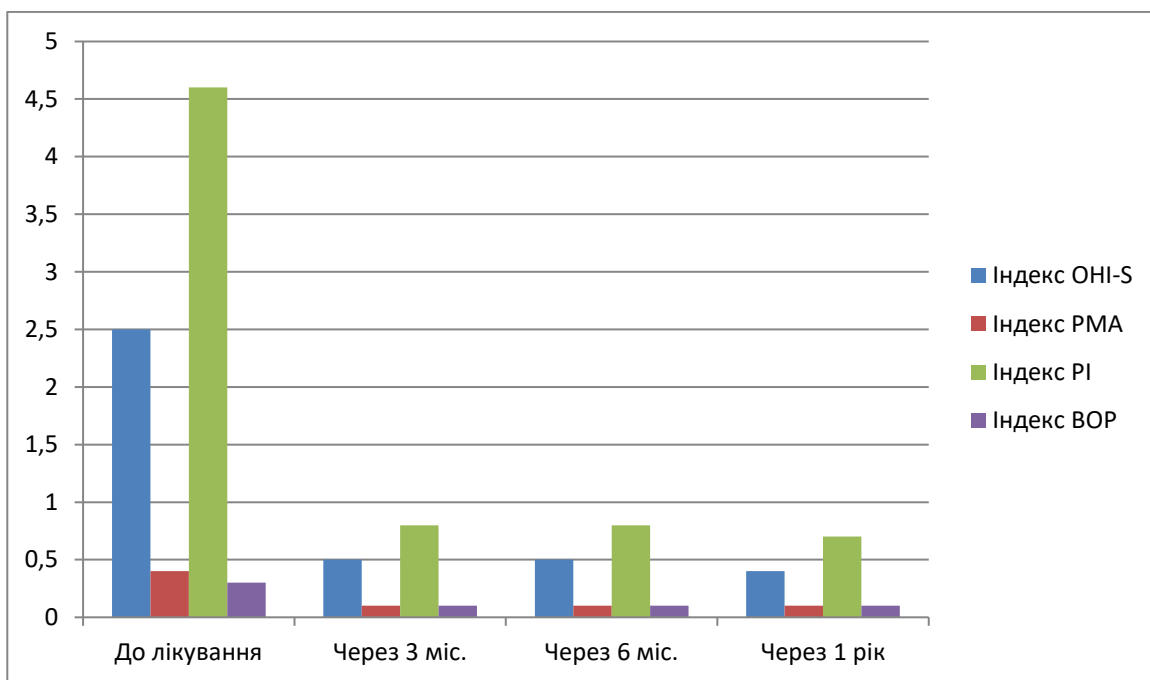


Рис. 4.7 Індексні показники IV групи у різні терміни спостереження
Відмінності у середніх значеннях показників пародонтального статусу у досліджуваних IV групи ілюструє таблиця 4.15.

**Середні значення показників пародонтального статусу
пацієнтів IV групи**

Строки оглядів Показники	До лікування	Через 3 міс.	p ₁	Через 6 міс.	p ₂	Через 1 рік	p ₃
Глибина пародонтальних кишень	2,354± 0,09	1,768± 0,08	<0,001	1,765± 0,076	<0,001	1,729± 0,073	<0,001
Глибина пародонтальних кишень бокової групи зубів	2,799± 0,174	2,01± 0,125	<0,001	2,004± 0,118	<0,001	1,957± 0,124	<0,001
Глибина пародонтальних кишень фронтальної групи зубів	1,486± 0,126	1,286± 0,077	0,014	1,28± 0,059	0,016	1,288± 0,073	0,015
Втрата епітеліального прикріплення	2,418± 0,117	1,868± 0,086	<0,001	1,866± 0,081	<0,001	1,829± 0,079	<0,001
Втрата епітеліального прикріплення бокової групи зубів	2,882± 0,193	2,128± 0,126	<0,001	2,125± 0,12	<0,001	2,074± 0,124	<0,001
Втрата епітеліального прикріплення фронтальної групи зубів	1,577± 0,156	1,38± 0,101	0,017	1,387± 0,098	0,02	1,382± 0,097	0,019

p₁ – значення, розраховане у порівнянні з 3 міс.; p₂ – у порівнянні з 6 міс.; p₃ – у порівнянні з 1 р.

Показник глибини пародонтальних кишень у пацієнтів IV групи змінився з $2,354 \pm 0,09$ мм до лікування на $1,768 \pm 0,08$ мм через 3 місяці, на $1,765 \pm 0,076$ мм через 6 місяців, та на $1,729 \pm 0,073$ мм, що мало статистичну значимість ($p < 0,001$). Показник глибини пародонтальних кишень бокової групи зубів зменшився з $2,799 \pm 0,174$ мм до лікування на $2,01 \pm 0,125$ мм через 3 місяці, на $2,004 \pm 0,118$ мм через 6 місяці, та на $1,957 \pm 0,124$ мм через 1 рік, що було статистично значимим ($p < 0,001$). Показник глибини пародонтальних кишень фронтальної групи зубів змінився з $1,486 \pm 0,126$ мм на $1,286 \pm 0,077$ мм через 3 місяці, на $1,28 \pm 0,059$ мм через 6 місяців, та на $1,288 \pm 0,073$ мм через 1 рік.

Показник втрати епітеліального прикріплення у пацієнтів IV групи зменшився з $2,418 \pm 0,117$ мм до лікування на $1,868 \pm 0,086$ мм через 3 місяці, на $1,866 \pm 0,081$ мм через 6 місяців, та на $1,829 \pm 0,079$ мм через 1 рік, що мало статистичну значимість ($p < 0,001$). Показник втрати епітеліального прикріплення бокової групи зубів зменшився з $2,882 \pm 0,193$ мм до лікування на $2,128 \pm 0,126$ мм через 3 місяці, на $2,125 \pm 0,12$ мм через 6 місяців, та на $2,074 \pm 0,124$ мм через 1 рік, що було статистично значимим ($p < 0,001$). Показник втрати епітеліального прикріплення фронтальної групи зубів змінився з $1,577 \pm 0,156$ мм до лікування на $1,38 \pm 0,101$ мм через 3 місяці, на $1,387 \pm 0,098$ мм через 6 місяців та на $1,382 \pm 0,097$ мм через 1 рік.

Рисунок 4.8 ілюструє показники глибини пародонтальних кишень (PD), втрати епітеліального прикріплення (CAL) у боковій ділянці, фронтальній ділянці та загалом у контрольній групі до лікування та через 1 рік.

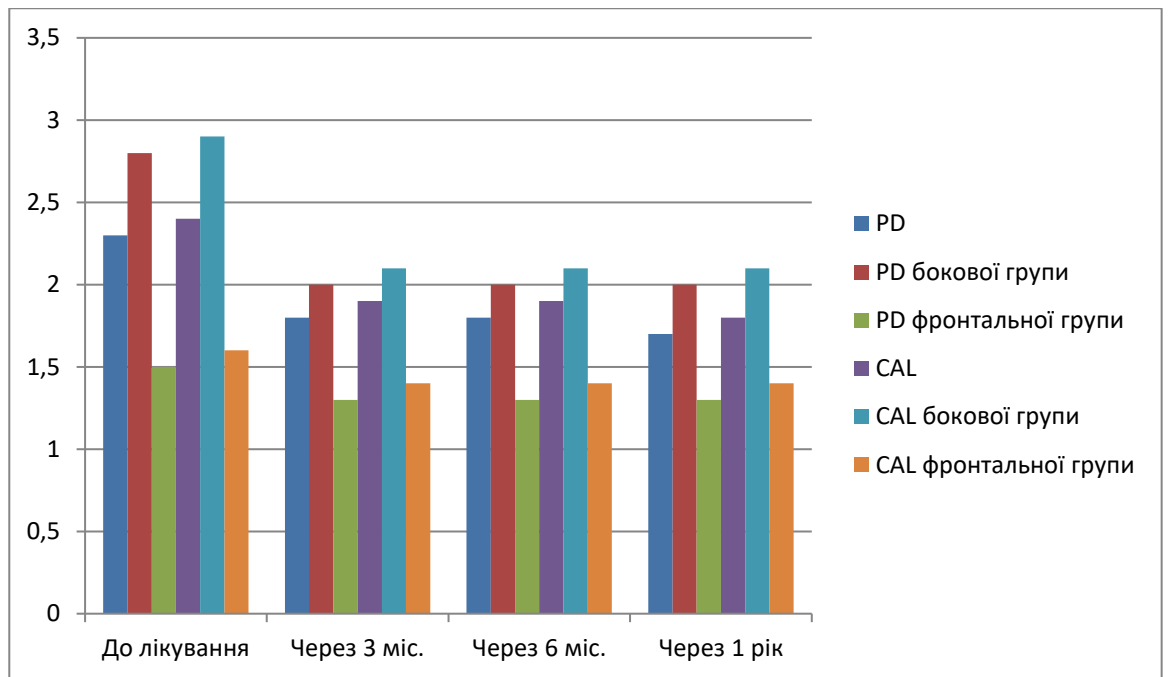


Рис. 4.8 Клінічні показники IV групи у різні терміни спостереження

Наводимо виписку із медичної карти стоматологічного хворого №43/о пацієнта Н., 41 років із встановленим діагнозом хронічний генералізований пародонти II ступеня тяжкості у різні терміни спостереження після проведеного лікування (додаток Е.1, Е.2, Е.3, Е.4).

Таким чином, отримані результати вказують на позитивний вплив проведеного лікування на пародонтальний статус пацієнтів, а також на загальне фізичне здоров'я, що демонструє підвищення рівня фізичної шкали якості життя через 1 рік. Зменшення показнику психічної шкали через 1 рік після проведеного лікування може свідчити про вплив хронічного стресу на психоемоційний стан. Аналізуючи гігієнічні, гінгівальні та пародонтальні індексні показники, а також глибину пародонтальних кишень та втрату епітеліального прикріплення можемо помітити, що вже через 3 місяці після лікування бачимо суттєве клінічне покращення, яке зберігається практично на тому ж рівні через 6 місяців та через 1 рік диспансерного спостереження.

Публікації до розділу

1. Клінічна оцінка стану тканин пародонта у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості / М. Ю. Васько, І. М. Ткаченко, В. В. Коваленко [та ін.] // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2021. – Т. 21, вип. 3 (75). – С. 52–57.
2. Зв'язок показників пародонтального здоров'я із особливостями циркадної ритмічності у клітинах букального епітелію : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. молодих учених «Медична наука – 2022», (м. Полтава, 2 грудня 2022 р.) / М. Ю. Васько, І. М. Ткаченко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2022. – Т. 22, вип. 3-4.– С. 105-109.

РОЗДІЛ V

ДИНАМІЧНЕ ПОРІВНЯННЯ КЛІНІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ПАЦІЄНТІВ ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУП

Останнім етапом нашого дослідження стало динамічне порівняння клінічних показників II, III та IV груп для того, щоб визначити яка схема лікування генералізованого пародонтиту була найбільш ефективною.

Рисунок 5.1 демонструє динаміку показників фізичної шкали (РН) якості життя у пацієнтів II, III та IV груп до лікування та через 1 рік після.

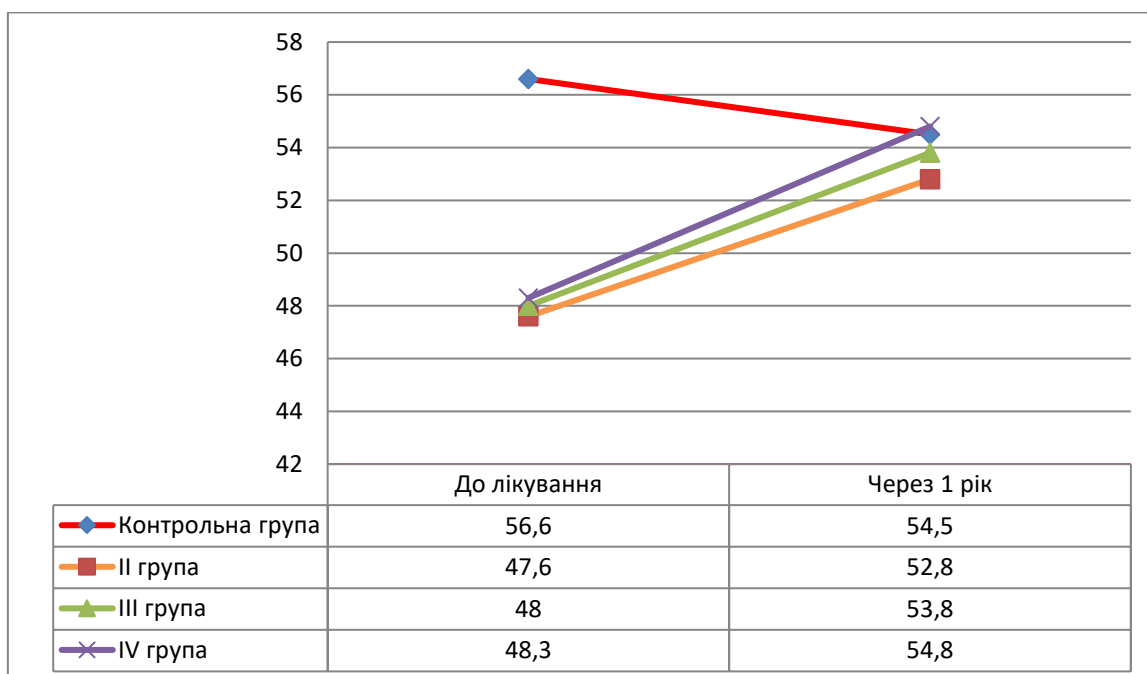


Рис. 5.1 Фізична шкала (РН) якості життя досліджуваних груп у різні терміни спостереження

Можемо помітити, що найкращу динаміку продемонстрували пацієнти IV групи, а найгіршу – II групи.

Рисунок 5.2 ілюструє динаміку показників психічної шкали (МН) якості життя у пацієнтів II, III та IV груп до лікування та через 1 рік після.

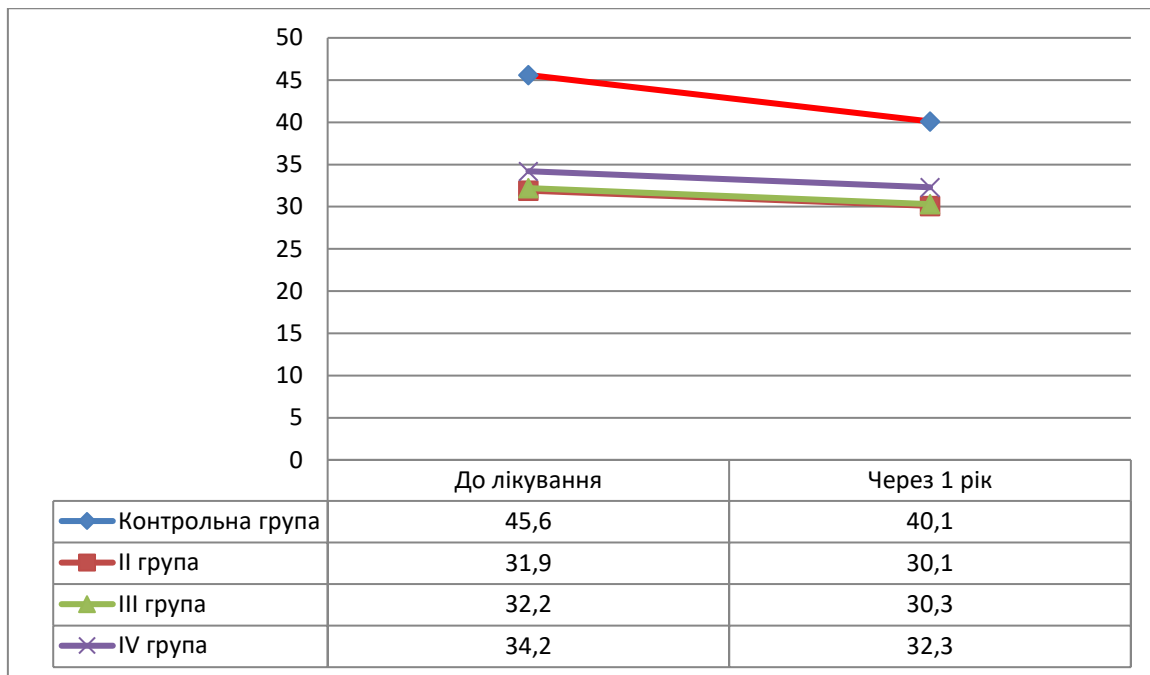


Рис. 5.2 Психічна шкала (МН) якості життя досліджуваних груп у різні терміни спостереження

Варто зазначити, що усі три групи демонструють практично однакову негативну динаміку, що може свідчити про вплив хронічного стресу на психоемоційну складову загального здоров'я.

Рисунок 5.3 ілюструє динаміку показників гігієнічного індексу ОНІ-S у пацієнтів II, III та IV груп до лікування, через 3 місяці, через 6 місяців та через 1 рік після проведеного лікування.

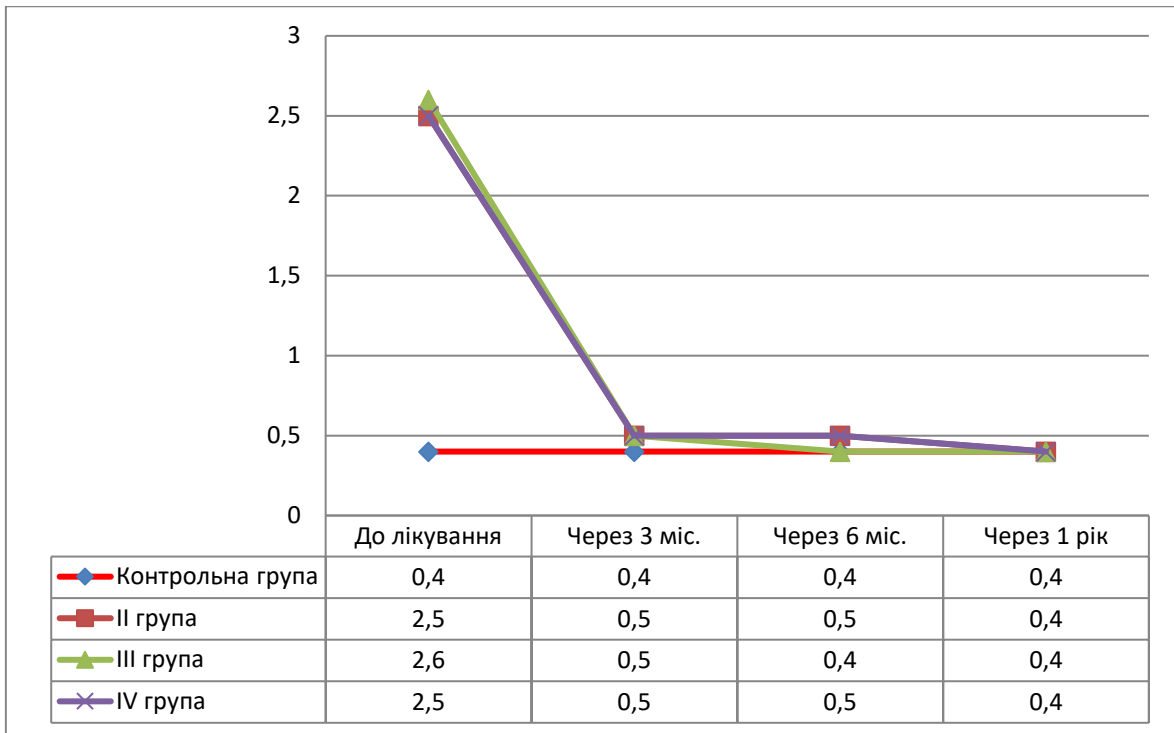


Рис. 5.3 Індексна оцінка ОНІ-S досліджуваних груп у різні терміни спостереження

Можемо помітити, що II та IV група демонструють однакову динаміку, а III група показує практично однакову до перших двох груп динаміку.

Рисунок 5.4 ілюструє динаміку показників індексу РМА у пацієнтів II, III та IV груп до лікування, через 3 місяці, через 6 місяців та через 1 рік після проведеного лікування.

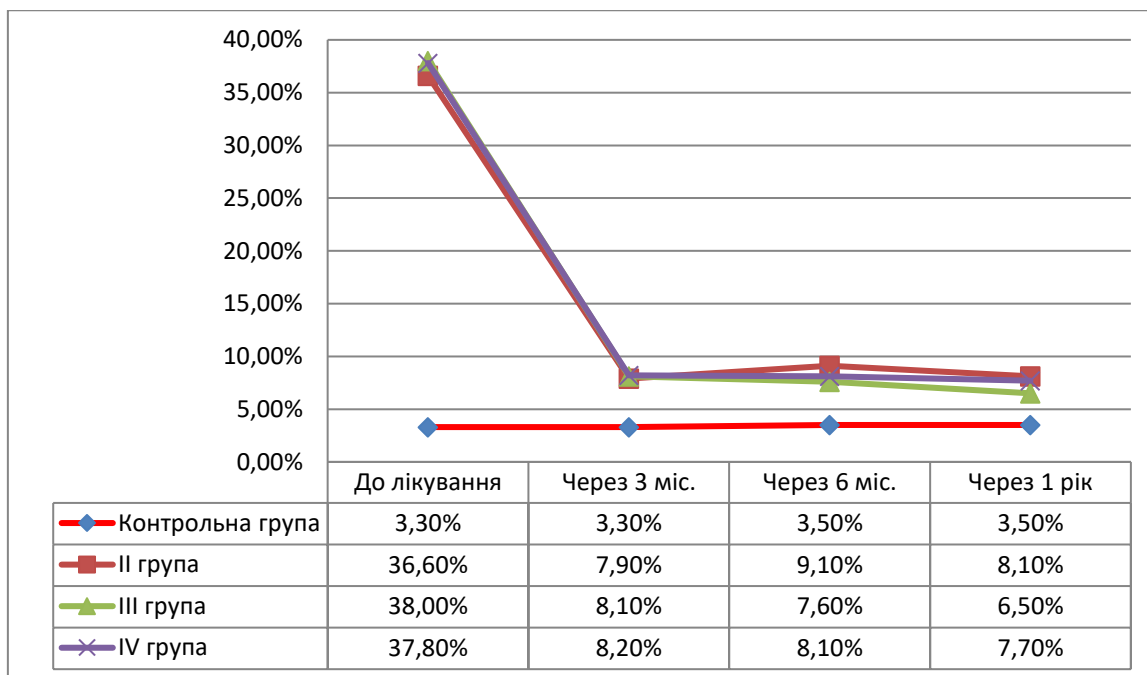


Рис. 5.4 Індексна оцінка РМА досліджуваних груп у різні терміни спостереження

Можемо спостерігати найкращу позитивну динаміку у III групи, а найгіршу – у II групи.

Рисунок 5.5 ілюструє динаміку показників пародонтального індексу Рассела у пацієнтів II, III та IV груп до лікування, через 3 місяці, через 6 місяців та через 1 рік після проведеного лікування.

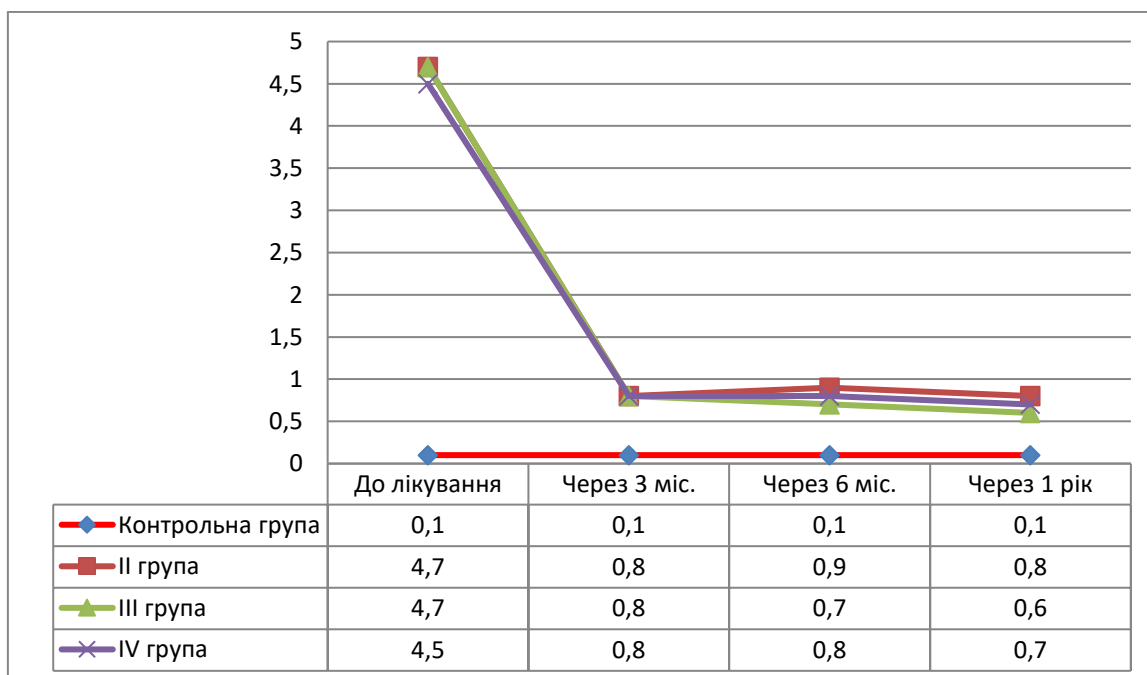


Рис. 5.5 Індексна оцінка PI досліджуваних груп у різні терміни спостереження

Варто зазначити, що найкращу динаміку демонструє III група, а найгіршу – II група.

Рисунок 5.6 ілюструє динаміку показників індексу кровоточивості ВОР у пацієнтів II, III та IV груп до лікування через 3 місяці, через 6 місяців та через 1 рік після проведеного лікування.

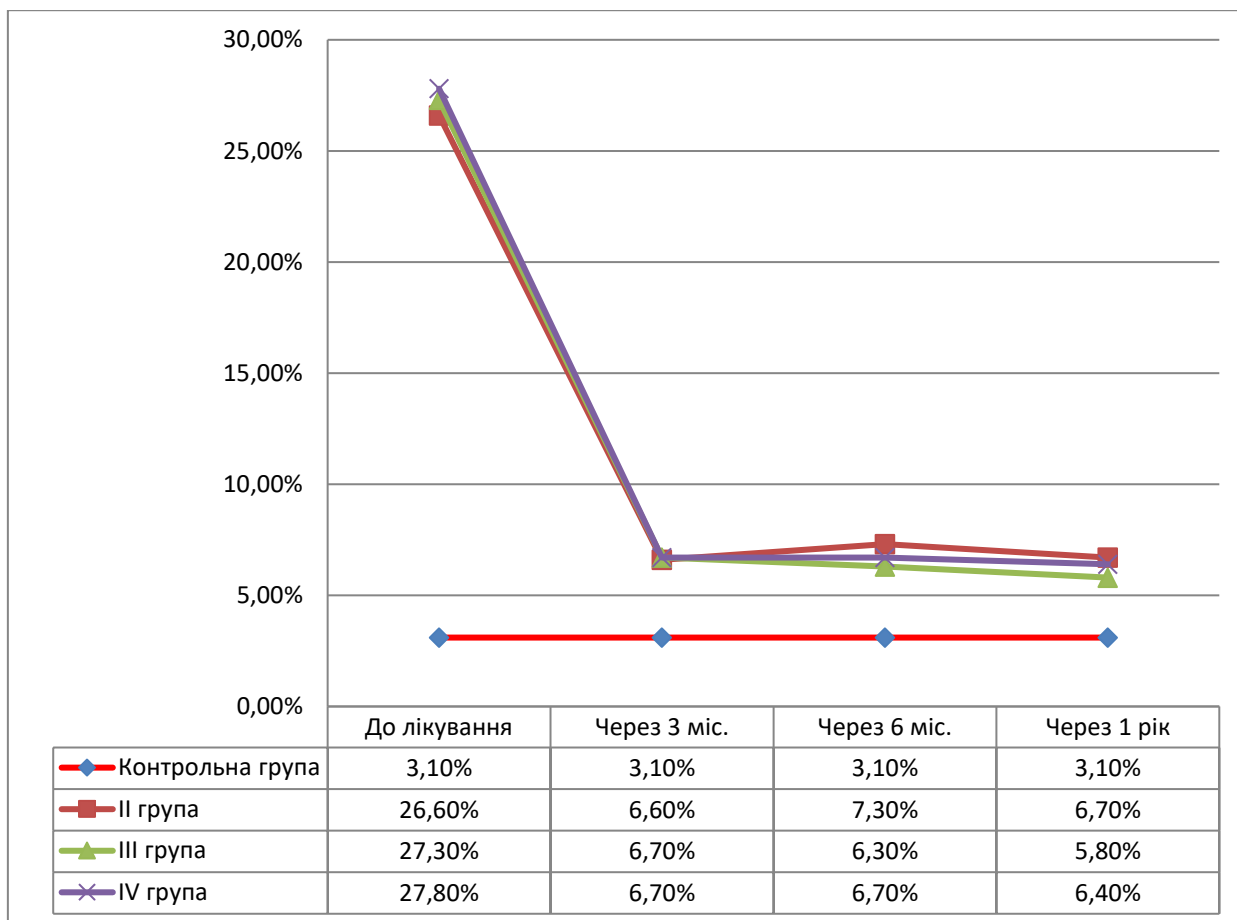


Рис 5.6 Індексна оцінка ВОР досліджуваних груп у різні терміни спостереження

Можемо помітити, що найкращу динаміку демонструє III група, а найгіршу – II група.

Рисунок 5.7 ілюструє динаміку глибини пародонтальних кишень у пацієнтів II, III та IV груп до лікування через 3 місяці, через 6 місяців та через 1 рік після проведеного лікування.

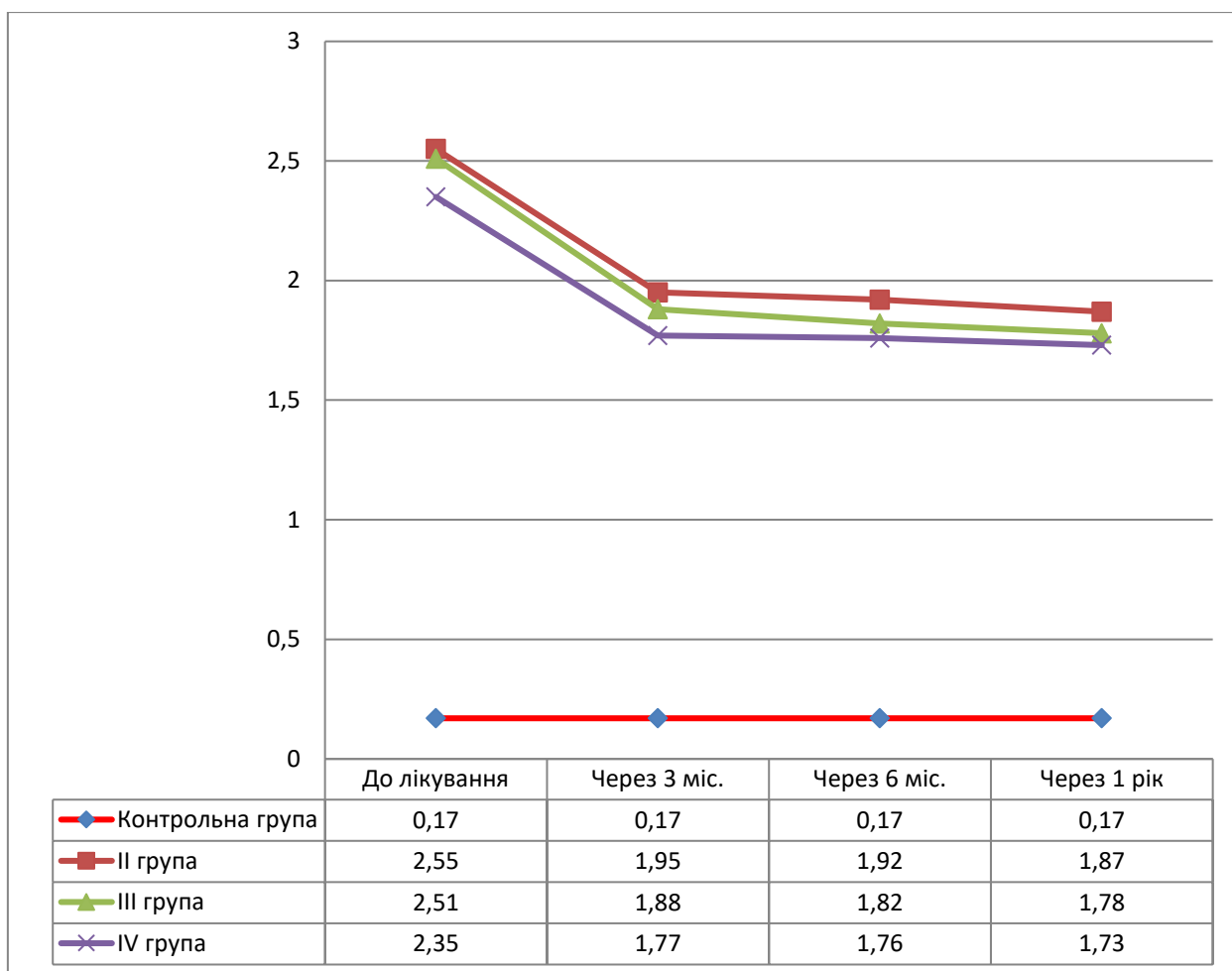


Рис. 5.7 Оцінка глибини пародонтальних кишень досліджуваних груп у різні терміни спостереження

Можемо спостерігати, що найкращу динаміку демонструє IV група, а найгіршу – II група.

Рисунок 5.8 ілюструє динаміку втрати епітеліального прикріплення у пацієнтів II, III та IV груп до лікування через 3 місяці, через 6 місяців та через 1 рік після проведеного лікування.

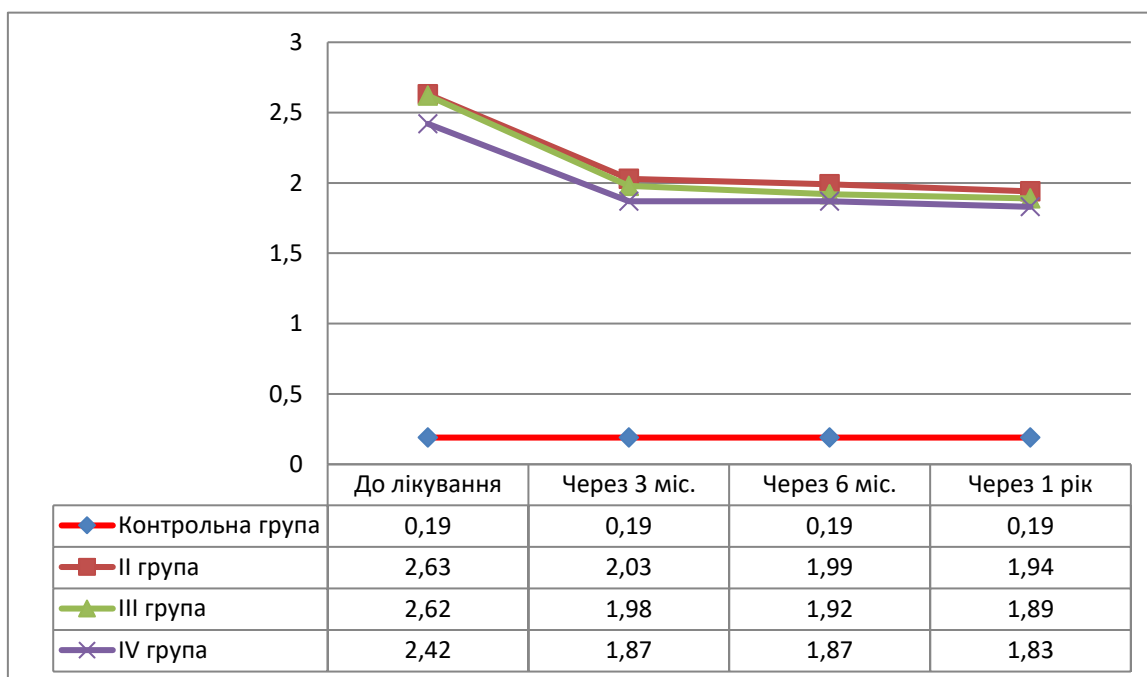


Рис. 5.8 Оцінка втрати епітеліального прикріплення досліджуваних груп у різні терміни спостереження

Можемо помітити, що найкращу динаміку демонструє IV група, а найгіршу – II група.

Таким чином, аналізуючи отримані результати, можемо дійти висновку, що II група, якій призначили стандартну методику лікування, продемонструвала найгіршу динаміку у порівнянні з III та IV групами за показниками фізична шкала (PH) якості життя, індекс РМА, індекс РІ, індекс ВОР, глибина пародонтальних кишень та втрата епітеліального прикріплення. IV група, яка, окрім стандартного лікування, отримувала піоглітазон всупереч рекомендованим годинам прийому, показала найкращу динаміку по показникам фізична шкала (PH) якості життя, глибини пародонтальних кишень та втрати епітеліального прикріплення. А III група, яка, окрім стандартного лікування, отримувала піоглітазон у рекомендовані години прийому, показала найкращу динаміку по показникам індекс РМА, індекс РІ, індекс ВОР. Дані індекси безпосередньо пов'язані або характеризують вираженість кровоточивості ясен. Тому можна припустити,

що прийом піоглітазону згідно його циркадної стадії дійсно має позитивний вплив на судинну ланку, а саме на проникність судин та функцію ендотелію.

Публікації до розділу

1. Васько М. Ю. Оцінка якості життя у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості / М. Ю. Васько, І. М. Ткаченко // Мультидисциплінарний підхід в профілактиці діагностиці і лікуванні онкологічних захворювань голови та шиї : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Полтава, 29 вересня 2021 р. – Полтава, 2021. – С. 12-14.
2. Індексна оцінка пародонтологічного статусу у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості : матеріали Всеукр. міждисциплінарної наук.-практ. конф. з міжнар. участю «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя заснування УМСА)», (м. Полтава, 8 жовтня 2021 р.) / М. Ю. Васько, І. М. Ткаченко, // Український стоматологічний альманах. – 2021. – № 3 (дод.). – С. 17.
3. Клінічна оцінка стану тканин пародонта у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості / М. Ю. Васько, І. М. Ткаченко, В. В. Коваленко [та ін.] // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2021. – Т. 21, вип. 3 (75). – С. 52–57.

РОЗДІЛ VI

АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Захворювання тканин пародонту займають панівне місце у структурі стоматологічних захворювань та діагностуються з кожним роком усе частіше. Дана патологія має складну етіологію, неоднозначне трактування його патогенетичних механізмів, труднощі в профілактиці та комплексному лікуванні [1,7]. Значна розповсюдженість пародонтиту нашою є на думку про те, що донозологічна діагностика відсутня, існуючі методи їх прогнозування і профілактики недосконалі, а методи лікування – недостатньо ефективні.

Згідно літературних даних, дослідження пацієнтів із встановленим діагнозом хронічний генералізований пародонтит II ступеню тяжкості проводилося серед усіх вікових груп, починаючи з дітей та підлітків, закінчуючи особами літнього та старечого віку [2,61,62,]. У нашому дослідженні комплексному обстеженню та лікуванню підлягали 54 особи віком від 36 до 45 років (на момент огляду). Вибір даної вікової групи був обґрунтований бажанням уникнути впливу вікових морфологічних змін та змін, що виникають у жінок у період менопаузи [63,65]. Відповідно до класифікації хронотипів Г. Хільдебрандта у дослідження включали виключно осіб із чітко вираженим ранковим («жайворонок») та вечірнім («сова») хронотипом. У дослідження включалися пацієнти із відсутньою або компенсованою соматичною патологією.

До I групи (контрольної) увійшло 18 осіб зі здоровим пародонтом та відсутньою або компенсованою соматичною патологією. До II групи включили 12 досліджуваних із встановленим діагнозом хронічний генералізований пародонтит II ступеня тяжкості та обраною стандартною методикою лікування. До III групи увійшло 12 досліджуваних із встановленим діагнозом хронічний генералізований пародонтит II ступеня тяжкості та обраною схемою лікування, що включала стандартну методику та

призначення піоглітазону, який призначався у рекомендовані часи прийому, а саме в ранкові години. До IV групи розподілили 12 досліджуваних із встановленим діагнозом хронічний генералізований пародонтит II ступеня тяжкості та обраною схемою лікування, що включала стандартну методику та призначення піоглітазону всупереч рекомендованих годин прийому, а саме у вечірні години.

Після отримання добровільної інформованої згоди ми проводили клінічне обстеження, визначення спрощеного індексу гігієни порожнини рота Гріна-Верміліона (ОHI-S), папілярно-маргінально-альвеолярного індексу РМА в модифікації Parma, пародонтального індексу Рассела, індексу кровоточивості ВОР, визначення глибини пародонтальних кишень, рівня ясенного краю та втрати епітеліального прикріплення, проводили цифрову фотодокументацію на всіх етапах лікування, використовуючи мобільний телефон, ретрактор та комплект внутрішньоротових дзеркал.

Для об'єктивізації результатів анкетували пацієнтів на виявлення хронотипу працездатності (тест Хорна-Остберга в модифікації С.І. Степанової) та на оцінку якості життя MOS SF-36 (Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Status). Усім пацієнтам проводилося рентгенологічне дослідження, а саме панорамна томографія.

Також проводилося лабораторне дослідження із визначенням рівня експресії мРНК генів циркадного годинника *Per1*, *Clock*, *Bmal1*, *Cry1* у клітинах букального епітелію.

Згідно літературних даних, лікування генералізованого пародонтиту повинно бути комплексним та базуватися на принципах комплексності, поєднаності, диференціювання, індивідуалізації та курсовості лікувальних заходів. Метою тактики курації пацієнтів із зазначеною патологією є досягнення стійкої ремісії, а в подальшому довготривалої стабілізації пародонтита, що супроводжується відсутністю запального процесу у тканинах пародонта [77-79].

При лікуванні хронічного генералізованого пародонтиту та II ступеня тяжкості автори пропонують проводити нехірургічну терапію та навчання ефективній гігієні порожнини рота. Нехірургічна терапія включає використання ультразвукових скейлерів, ручних інструментів та додатково застосування протимікробних препаратів для усунення зубного каменю та під'ясенної плівки [60,79]. До вищевказаних процедур додається також кюретаж пародонтальних кишень, накладання лікувальних пов'язок, пришліфовування поверхонь зубів та, за необхідності, фізіотерапію [71].

Ми користувалися протоколом лікування, що був розроблений під егідою Європейської федерації пародонтологів (EFP) у відповідності до методологічних вказівок Асоціації наукових медичних спілок Німеччини [4]. Для підвищення ефективності лікування II, III та IV групи додатково назначали піоглітазон, що окрім своєї гіпоглікемічної дії, має доведений прямий вплив на мікроциркуляторне русло [87,88] і своєю дією можуть зменшити запалення в тканинах пародонту.

Для вирішення поставлених в дисертаційній роботі завдань першим етапом нашого дослідження було дослідити клінічні показники, які характеризують гігієнічний стан, тяжкість запального процесу у тканинах пародонту, кровоточивість при зондуванні, глибину пародонтальних кишень, а також втрату епітеліального прикріплення у досліджуваних групах до проведення лікувальних заходів. Фіксація даних показників дає змогу оцінити пародонтальний статус та прослідкувати динаміку лікування. Для визначення впливу хронічного генералізованого пародонтиту на рівень якості життя пацієнтів додатково вимірювали фізичну (PH) та психічну шкалу (MH) рівня якості життя за анкетною MOS SF-36.

У виникненні хронічного генералізованого пародонтиту важливу роль відіграє комбінація місцевих та загальних факторів. Місцеві мікробні угруповання являються тригером даного захворювання, і на сьогоднішній день вже доведено взаємозв'язок між станом пародонта і рівнем індивідуальної гігієни порожнини рота [66].

Згідно проведеного системного огляду і метааналізу Lertrpimonchai A. зі співавторами, незадовільна та погана гігієна порожнини рота збільшує ризик розвитку пародонтиту в 2 та 5 разів відповідно, у порівнянні з гарною гігієною [70].

За даними дослідження Негманчук S. (2020,) індекс гігієни порожнини рота у досліджуваних із встановленим діагнозом хронічний генералізований пародонтит II ступеня тяжкості та без супутньої патології віком 31-45 років складав $1,83 \pm 0,07$, що відповідає незадовільній гігієні порожнини рота.

У нашому дослідженні середні показники гігієнічного індексу ОНІ-S серед пацієнтів II, III та IV груп також відображали загальний незадовільний рівень гігієни порожнини рота у порівнянні із контрольною групою із хорошим рівнем гігієни. Показник спрощеного гігієнічного індексу ОНІ-S серед пацієнтів I групи складав $0,406 \pm 0,034$, серед пацієнтів II групи - $2,5 \pm 0,06$, III групи - $2,633 \pm 0,056$, IV групи - $2,5 \pm 0,059$.

Оцінка індексу РМА виявила середній ступінь тяжкості гінгівіту у II, III та IV групах, що відповідало показникам $0,366 \pm 0,011$, $0,38 \pm 0,012$ та $0,378 \pm 0,01$, відповідно. Показник папілярно-маргінально-альвеолярного індексу РМА серед пацієнтів контрольної групи складав $0,033 \pm 0,004$, що відповідало легкому ступеню гінгівіту.

Визначення інтенсивності деструктивно-запальних змін у пародонті проводили із застосуванням пародонтального індексу Рассела, який досить часто використовується в наукових дослідженнях, так як він легкий та швидкий у використанні, достатньо простий для застосування та визначає оборотні й необоротні зміни в пародонті [74].

Середні показники пародонтального індексу Рассела серед пацієнтів II, III та IV груп відповідали тяжкому ступеню патології пародонту: $4,668 \pm 0,155$, $4,708 \pm 0,132$ та $4,575 \pm 0,089$, відповідно. Пародонтальний індекс Рассела у контрольній групі складав $0,111 \pm 0,008$, що відповідало початковому ступеню патології пародонту.

Індикатором активності захворювання являється кровоточивість при

зондуванні (ВОР). За даними дослідження Alfandini R.N. зі співавторами (2020), найвищий середній показник індексу кровоточивості у пацієнтів з генералізованим пародондитом був виявлений у віковій групі 41-50 років і становив 0,28.

У нашому дослідженні показник кровоточивості ясен ВОР серед пацієнтів II групи складав $0,266 \pm 0,009$, серед пацієнтів III групи - $0,273 \pm 0,007$, серед IV групи - $0,278 \pm 0,006$, що корелює з даними літератури. Пацієнти контрольної групи продемонстрували показник $0,031 \pm 0,003$.

Клінічно ступінь запального процесу та деструкцію тканин пародонту також виявляли за допомогою визначення глибини пародонтальних кишень (PD) та обрахування втрати епітеліального прикріплення (CAL).

Аналізуючи отримані результати, встановили, що середня глибина пародонтальних кишень у пацієнтів I групи складав $0,167 \pm 0,012$ мм, у пацієнтів II групи - $2,556 \pm 0,124$ мм, серед пацієнтів III групи - $2,506 \pm 0,091$ мм, а серед пацієнтів IV групи - $2,354 \pm 0,09$ мм.

Для того, щоб прослідкувати інтенсивність запального процесу в залежності від локалізації обстежуваної ділянки, визначали середню глибину пародонтальних кишень окремо у боковій групі зубів та окремо у фронтальній.

Варто зазначити, що середні показники глибини пародонтальних кишень бокової групи зубів у пацієнтів досліджуваних груп виявилися значно вищими, ніж такі ж показники фронтальної групи зубів: I групи - $0,225 \pm 0,019$ мм та $0,037 \pm 0,013$ мм, II групи - $3,154 \pm 0,147$ мм та $1,534 \pm 0,192$ мм, III групи - $3,063 \pm 0,162$ мм та $1,454 \pm 0,111$ мм, IV групи - $2,799 \pm 0,174$ мм та $1,486 \pm 0,126$ мм, відповідно.

Після вимірювання рівня ясенного краю за формулою обраховували середнє значення втрати епітеліального прикріплення, а також порівнювали такі ж показники у боковій та фронтальній групі зубів.

Середній показник втрати епітеліального прикріплення у пацієнтів I групи склав $0,187 \pm 0,015$ мм, у пацієнтів II групи - $2,632 \pm 0,131$ мм, серед пацієнтів III групи - $2,616 \pm 0,103$ мм, а серед пацієнтів IV групи - $2,418 \pm 0,117$ мм.

Виходячи із значень середньої глибини пародонтальних кишень, середні показники втрати епітеліального прикріплення бокової групи зубів також були значно вищі, ніж такі ж показники фронтальної групи зубів: I групи - $0,237 \pm 0,021$ мм та $0,067 \pm 0,018$ мм, II групи - $3,243 \pm 0,153$ мм та $1,597 \pm 0,203$ мм, III групи - $3,188 \pm 0,164$ мм та $1,568 \pm 0,138$ мм, IV групи - $2,882 \pm 0,193$ мм та $1,577 \pm 0,156$ мм, відповідно.

Захворювання пародонта впливають не тільки на фізичне здоров'я, а й на емоційний і соціальний стан людини. У людей, які мають в анамнезі генералізований пародонтит, відзначаються ознаки психоемоційного напруження внаслідок естетичної незадоволеності посмішкою й агнозії гармонії їх зовнішнього вигляду; наявність дискомфорту, що проявляється у вигляді таких симптомів, як біль, неприємний запах з рота, печіння і кровоточивість ясен, відсутність зубів, що в результативній сукупності знижує якість життя пацієнтів [162].

У нашому дослідженні отримали статистично значимі знижені значення фізичної шкали здоров'я (PH) у пацієнтів II, II та IV груп у порівнянні з контрольною групою, що ймовірно свідчить про негативний вплив хронічного генералізованого пародонтиту на загальний фізичний стан. На момент дослідження у осіб контрольної групи показник склав $56,594 \pm 0,649$, у пацієнтів II групи - $47,658 \pm 0,434$, у досліджуваних III групи - $48,042 \pm 0,375$, IV групи - $48,317 \pm 0,217$.

Також варто відмітити, що ми також отримали статистично значимі знижені значення шкали психічного здоров'я (MH) у пацієнтів із діагнозом хронічний генералізований пародонтит II ступеня тяжкості у порівнянні з контрольною групою: I група - $45,617 \pm 1,220$, II група - $31,933 \pm 0,583$, III група - $32,208 \pm 0,513$, IV група - $34,233 \pm 0,471$. Дані зміни вказують на вплив

патологічних змін при генералізованому пародонтиті на психоемоційне здоров'я досліджуваних, викликаючи дискомфорт, сором та невдоволення.

Наступним етапом нашого дослідження стало визначення основних генів циркадного годинника порожнини рота, які мають вплив на добовий хронотип працездатності. Циркадна регуляція нормальних фізіологічних та метаболічних процесів здійснюється за рахунок коливань експресії генів, що контролюються циркадним годинником, або *clock-controlled genes (CCGs)*. Проте важливо відзначити, що гени циркадного годинника відрізняються в кожній конкретній тканині, а це означає, що циркадна регуляція клітинної фізіології та метаболізму тканино специфічна [93].

Існує велика кількість авторів, які вивчали роль, закономірності та потенціал циркадного годинника в ротовій порожнині людини [112,113,115,117,118]. Вони визначили рівень експресії генів циркадного годинника в різний час доби у фібробластах ясен, пародонтальної зв'язки [163,164] та у слизовій оболонці порожнини рота [112,117,165,166].

За даними літературних джерел, циркадний годинник являється основною детермінантою клітинного гомеостазу щелепно-лицевої області, а, циркадна регуляція нормальних фізіологічних та метаболічних процесів у порожнині рота здійснюється за рахунок коливань експресії ключових генів, таких як *Per1*, *Cry1*, *Bmal1* та *Clock* [90,101]. Перше дослідження на людях стосовно експресії п'яти генів циркадного годинника у периферичних тканинах було проведено Bjarnason G.A. зі співавторами, які досліджували відносну експресію РНК циркадних генів протягом одного 24-часового періоду в отриманих біоптатах слизової оболонки порожнини рота та шкіри [117].

Відома відносно невелика кількість наукових робіт, які вивчали експресію генів циркадного годинника в здоровій слизовій оболонці порожнини рота в залежності від хронотипу. У нашому дослідженні ми вивчали ранкову та вечірню експресію *Per1*, *Cry1*, *Bmal1* та *Clock* серед осіб контрольної групи в залежності від хронотипу, віку та статі.

Як і в інших подібних наукових роботах, ми мали невеликий розмір вибірки, а саме 14 осіб, що обмежувало оцінку кореляції між експресією генів і характеристиками популяції [112,117,165,166]. Vjarnason G.A. зі співавторами (2001, 2007), а також Zieker D. зі співавторами (2010) та Gu F. зі співавторами (2021), які досліджували експресію генів циркадного годинника у здоровій слизовій оболонці порожнини рота, проводили відбір проб кожні 4 години протягом 24 годин. Тоді як у нашому дослідженні ми вперше проводили забір букального епітелію о 07:00 год. та о 19:00 год. одного дня, щоб зафіксувати пік експресії ранкових і вечірніх генів і отримати статистично значимі відмінності між рівнями експресії.

Раніше опубліковані дані продемонстрували, що експресія *Per1* у слизовій оболонці порожнини рота та шкірі людини є максимальною рано вранці та поступово знижується протягом дня [112,117]. Gu F. зі співавторами (2021) у своєму дослідженні визначили, що у восьми учасників пік експресії *Per1* був між 10:30 та 14:10, а у трьох учасників пік був о 6:30, 7:00 ранку та 9:00 ранку. Середній час піку експресії *Per1* становив приблизно 10:45. Також було виявлено пізніший час піку експресії *Per1* у людей похилого віку, але невелика кількість проаналізованих зразків не досягла статистичної значимості. Що стосується хронотипу, автори не виявили кореляції між часом піку експресії генів і хронотипом [112].

У нашому дослідженні вперше було виявлено, що *Per1* демонструє однакову ритмічну експресію, яка досягає максимуму рано вранці (о 07:00) і знижується ввечері, незалежно від хронотипу, віку та статі. Крім того, вечірня експресія *Per1* серед учасників 36-40 років була вищою, ніж серед учасників 41-45 років. Вперше було встановлено, що хронотип і стать не впливають на експресію *Per1*, що корелює з попередніми опублікованими даними.

Згідно з дослідженням Vjarnason G.A. зі співавторами (2001), експресія *Clock* не була ритмічною [117]. Але в нашому дослідженні вперше було встановлено вечірнє превалювання експресії *Clock* у жайворонків та сов, як у

чоловіків, так і у жінок. Серед двох вікових груп *Clock* показав вищий рівень вечірньої експресії в першій віковій групі (36-40 років) і не мав статистично значимої різниці між показниками в другій віковій групі (41-45 років). Вечірня експресія *Clock* була вищою у осіб з вечірнім хронотипом, ніж з ранковим. Стать і вік не виявили ніякого впливу на експресію *Clock*.

У раніше опублікованому дослідженні Bjarnason G.A. зі співавторами (2001) було виявлено, що *Bmal1* демонструє ритмічну експресію, що досягає максимуму вночі (пізня активність) [117]. У протилежності до попередніх даних, Zieker D. зі співавторами (2010) у своєму дослідженні вказали, що максимальна експресія *Bmal1* спостерігалася о 06:00 [166].

У нашому дослідженні експресія *Bmal1* показала максимальний рівень увечері (о 19:00) і поступове зниження до ранку (о 07:00), незалежно від хронотипу, статі та віку. Хронотип, стать і вік не виявили ніякого впливу на експресію *Bmal1*.

Попередні дослідження *Cry1* виявили пік експресії генів у слизовій оболонці ротової порожнини в другій половині дня [117,166]. У дослідженні Bjarnason G.A. зі співавторами (2001) було виявлено, що *Cry1* демонструє пік експресії пізно ввечері. У дослідженні Zieker D. et al. (2010) було помічено, що *Cry1* проявляє пік експресії о 18:00.

У нашому дослідженні експресія *Cry1* виявилася вищою о 19:00 серед учасників 41-45 років і серед жінок. Отримані результати щодо експресії *Cry1* у різних групах по хронотипу, серед досліджуваних 36-40 років та серед чоловіків не були статистично значимими. Хронотип, стать і вік не виявили ніякого впливу на експресію *Cry1*.

Серед наявних літературних джерел відсутні наукові роботи щодо визначення експресії генів *Per1*, *Clock*, *Bmal1* та *Cry1* у пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості.

Для проведення даного дослідження було обрано 5 осіб II групи, 6 осіб III групи та 5 осіб IV групи. Усім пацієнтам проводили забір букального епітелію о 07:00 та 19:00 годині одного дня в осінньо-зимовий період.

Проаналізувавши отримані дані, вперше було встановлено, що показники експресії генів циркадного годинника *Per1*, *Clock*, *Bmall*, *Cry1* у різних групах не співпадають між собою, інколи мають хаотичний порядок та не піддаються закономірностям нормальної циркадної експресії генів, яку вивчали в багатьох дослідженнях. Можемо припустити, що такий розмах у показниках спричинений впливом десинхронозу на механізми циркадної регуляції у клітинах букального епітелію. Пацієнти II, III та IV групи мали встановлений діагноз хронічний генералізований пародонтит II ступеню тяжкості, а десинхроноз може бути як причиною розвитку захворювання, так і супроводжувати будь-який патологічний стан [92,97].

Для того, щоб прослідкувати ефективність проведеного лікування, у нашій роботі ми проводили оцінку клінічних та лабораторних показників у терміни 3 місяці, 6 місяців та 1 рік у II, III та IV групах у порівнянні з контрольною групою.

Результати лабораторних досліджень оцінювали, порівнюючи показники експресії досліджуваних II, III та IV групи до лікування та через 1 рік, а також показники експресії осіб II, III та IV груп через 1 рік та контрольної групи.

Аналіз отриманих даних серед досліджуваних II групи показав, що рівень ранкової та вечірньої експресії *Per1*, *Clock* та *Cry1* збільшився через 1 рік після проведеного лікування у порівнянні з початковими показниками. До того ж, зміна показників вечірньої експресії *Cry1* була статистично значимою. Ранкова та вечірня експресія *Bmall* продемонструвала знижені показники через 1 рік після проведеного лікування у порівнянні з початковими показниками. Вперше було виявлено, що ранкова та вечірня експресія *Per1*, а також вечірня експресія *Cry1* після лікування були майже рівні експресії досліджуваних контрольної групи. Показники ранкової експресії *Bmall* після лікування групи були також майже ідентичні показникам контрольної групи.

Оцінка результатів серед досліджуваних III групи показала, що рівень ранкової та вечірньої експресії *Per1*, *Cry1* та вечірньої експресії *Clock* збільшився через 1 рік після проведеного лікування у порівнянні з початковими показниками. До того ж, зміна показників ранкової експресії *Per1* та вечірньої експресії *Cry1* була статистично значимою. Ранкова та вечірня експресія *Bmal1*, а також ранкова експресія *Clock* продемонструвала знижені показники через 1 рік після проведеного лікування у порівнянні з початковими показниками. Разом з тим, показники ранкової та вечірньої експресії *Per1*, ранкової експресії *Bmal1* та вечірньої експресії *Cry1* після лікування були близькими за значенням до показників експресії досліджуваних контрольної групи.

Аналіз отриманих даних серед досліджуваних IV групи виявив, що рівень ранкової та вечірньої експресії *Per1*, *Clock* та *Cry1* збільшився через 1 рік після проведеного лікування у порівнянні з початковими показниками. До того ж, зміна показників ранкової експресії *Per1* та *Cry1* була статистично значимою. Ранкова та вечірня експресія *Bmal1* продемонструвала знижені показники через 1 рік після проведеного лікування у порівнянні з початковими показниками. Варто відмітити, що ранкова та вечірня експресія *Per1*, *Bmal1*, а також вечірня експресія *Cry1* були майже рівні експресії досліджуваних контрольної групи.

Таким чином, ми вперше встановили, що зміна показників експресії генів *Per1*, *Clock*, *Bmal1* та *Cry1* через 1 рік серед пацієнтів II, III та IV групи на генному рівні відображає клінічне покращення, яке ми можемо спостерігати у пацієнтів досліджуваних груп, а близькість показників після лікування до показників контрольної групи вказують на усунення десинхронозу та нормалізацію циркадних ритмів.

Динаміку результатів клінічних досліджень оцінювали, порівнюючи індексні показники, показники глибини пародонтальних кишень та втрати епітеліального прикріплення у терміни 3 місяці, 6 місяців та 1 рік.

Зміни показників гігієнічного індексу ОНІ-S з незадовільного рівня гігієни порожнини рота до хорошого рівня гігієни через 3 місяці, 6 місяців та через 1 рік мали статистичну значимість у II, III та IV групах. Папілярно-маргінально-альвеолярний індекс РМА зменшився з середнього ступеню тяжкості гінгівіту до легкого через 3 місяці, 6 місяців та через 1 рік мали статистичну значимість у II, III та IV групах. Разом з тим, середні показники пародонтального індексу Рассела зменшилися з важкого ступеню пародонтиту до легкого через 3 місяці, 6 місяців та через 1 рік у досліджуваних групах, що було статистично значимим. Щодо індексу кровоточивості ВОР, ми отримало статистично значимі знижені показники 3 місяці, 6 місяців та через 1 рік у II, III та IV групах.

Відповідно до покращення індексних показників ми спостерігали покращення показників глибини пародонтальних кишень та втрати епітеліального прикріплення. Показник глибини пародонтальних кишень у пацієнтів II групи зменшився з $2,556 \pm 0,124$ мм до лікування на $1,955 \pm 0,09$ мм через 3 місяці, на $1,92 \pm 0,08$ мм через 6 місяців, та на $1,871 \pm 0,077$ через 1 рік; у пацієнтів III групи змінився з $2,506 \pm 0,091$ мм до лікування на $1,876 \pm 0,07$ мм через 3 місяці, на $1,817 \pm 0,054$ мм через 6 місяців, та на $1,785 \pm 0,062$ мм через 1 рік; у пацієнтів IV групи - $2,354 \pm 0,09$ мм до лікування на $1,768 \pm 0,08$ мм через 3 місяці, на $1,765 \pm 0,076$ мм через 6 місяців, та на $1,729 \pm 0,073$ мм через 1 рік, що мало статистичну значимість.

Варто відмітити, що показник глибини пародонтальних кишень бокової групи зубів у пацієнтів II групи зменшився з $3,154 \pm 0,147$ мм до лікування на $2,31 \pm 0,1$ мм через 3 місяці, на $2,245 \pm 0,088$ мм через 6 місяці, та на $2,18 \pm 0,092$ мм через 1 рік; у пацієнтів III групи зменшився $3,063 \pm 0,162$ мм до лікування на $2,201 \pm 0,117$ мм через 3 місяці, на $2,097 \pm 0,09$ мм через 6 місяці, та на $2,058 \pm 0,101$ мм через 1 рік; у пацієнтів IV групи - $2,799 \pm 0,174$ мм до лікування на $2,01 \pm 0,125$ мм через 3 місяці, на $2,004 \pm 0,118$ мм через 6 місяці, та на $1,957 \pm 0,124$ мм через 1 рік, що мало статистичну значимість.

Показник глибини пародонтальних кишень фронтальної групи зубів у пацієнтів II групи зменшився з $1,534\pm 0,192$ мм на $1,346\pm 0,12$ мм через 3 місяці, на $1,343\pm 0,114$ мм через 6 місяців, та на $1,338\pm 0,112$ мм через 1 рік; у пацієнтів III групи зменшився з $1,454\pm 0,111$ мм на $1,28\pm 0,062$ мм через 3 місяці, на $1,28\pm 0,059$ мм через 6 місяців, та на $1,277\pm 0,058$ мм через 1 рік; у пацієнтів IV групи - з $1,486\pm 0,126$ мм на $1,286\pm 0,077$ мм через 3 місяці, на $1,28\pm 0,059$ мм через 6 місяців, та на $1,288\pm 0,073$ мм через 1 рік, що не мало статистичної значимості.

Аналіз показників втрати епітеліального прикріплення показав зменшення показників у пацієнтів II групи з $2,632\pm 0,131$ мм до лікування на $2,028\pm 0,096$ мм через 3 місяці, на $1,993\pm 0,085$ мм через 6 місяців, та на $1,944\pm 0,082$ мм через 1 рік; у пацієнтів III групи - з $2,616\pm 0,103$ мм до лікування на $1,983\pm 0,078$ мм через 3 місяці, на $1,922\pm 0,063$ мм через 6 місяців, та на $1,894\pm 0,071$ мм через 1 рік; у пацієнтів IV групи - з $2,418\pm 0,117$ мм до лікування на $1,868\pm 0,086$ мм через 3 місяці, на $1,866\pm 0,081$ мм через 6 місяців, та на $1,829\pm 0,079$ мм через 1 рік, що мало статистичну значимість.

Варто також зазначити статистично значиме зниження показників втрати епітеліального прикріплення бокової групи зубів: у пацієнтів II групи - з $3,243\pm 0,153$ мм до лікування на $2,411\pm 0,105$ мм через 3 місяці, на $2,343\pm 0,094$ мм через 6 місяців, та на $2,281\pm 0,096$ мм через 1 рік; у пацієнтів III групи - з $3,188\pm 0,164$ мм до лікування на $2,322\pm 0,118$ мм через 3 місяці, на $2,217\pm 0,091$ мм через 6 місяців, та на $2,185\pm 0,102$ мм через 1 рік; у пацієнтів IV групи - з $2,882\pm 0,193$ мм до лікування на $2,128\pm 0,126$ мм через 3 місяці, на $2,125\pm 0,12$ мм через 6 місяців, та на $2,074\pm 0,124$ мм через 1 рік.

Проте зниження показників втрати епітеліального прикріплення фронтальної групи зубів не мала статистичної значимості: у пацієнтів II групи - з $1,597\pm 0,203$ мм до лікування на $1,396\pm 0,122$ мм через 3 місяці, на $1,395\pm 0,116$ мм через 6 місяців та на $1,388\pm 0,113$ мм через 1 рік; у пацієнтів III групи - з $1,568\pm 0,138$ мм до лікування на $1,388\pm 0,088$ мм через 3 місяці, на $1,388\pm 0,085$ мм через 6 місяців та на $1,385\pm 0,084$ мм через 1 рік; у пацієнтів

IV групи - з $1,486 \pm 0,126$ мм на $1,286 \pm 0,077$ мм через 3 місяці, на $1,28 \pm 0,059$ мм через 6 місяців, та на $1,288 \pm 0,073$ мм через 1 рік.

Аналізуючи гігієнічні, гінгівальні та пародонтальні індексні показники, а також глибину пародонтальних кишень та втрату епітеліального прикріплення можемо помітити, що вже через 3 місяці після лікування бачимо суттєве клінічне покращення, яке зберігається практично на тому ж рівні через 6 місяців та через 1 рік диспансерного спостереження.

Вперше було виявлено, що клінічне покращення відображає підвищення фізичної шкали (РН) рівня якості життя через 1 рік після проведеного лікування. Показник фізичної шкали (РН) якості життя в II групі підвищився з $47,658 \pm 0,434$ на $52,808 \pm 0,448$, у III групі - з $48,042 \pm 0,375$ на $53,808 \pm 0,448$, у IV групі - з $48,317 \pm 0,217$ на $54,775 \pm 0,263$ через 1 рік, що мало статистичну значимість. Показник психічної шкали (МН) якості життя змінився з $32,208 \pm 0,513$ на $30,292 \pm 0,599$.

Разом з тим спостерігали погіршення показників психічної шкали (РН) якості життя, що не мало статистичної значимості. Показник психічної шкали (МН) якості життя у II групі змінився з $31,933 \pm 0,583$ на $30,105 \pm 0,796$, у III групі - з $32,208 \pm 0,513$ на $30,292 \pm 0,599$, у IV групі - з $34,233 \pm 0,471$ на $32,342 \pm 0,650$. Дані зміни можна пояснити впливом хронічного стресу на психоемоційний стан.

Для того, щоб визначити яка схема призначеного лікування була найбільш ефективною ми проводили динамічне порівняння клініко-лабораторних показників II, III та IV груп. Аналізуючи отримані результати та наглядні графіки, можемо дійти висновку, що II група, якій призначили стандартну методику лікування, продемонструвала найгіршу динаміку у порівнянні з III та IV групами за показниками фізична шкала (РН) якості життя, індекс РМА, індекс РІ, індекс ВОР, глибина пародонтальних кишень та втрата епітеліального прикріплення. IV група, яка, окрім стандартного лікування, отримувала піоглітазон всупереч рекомендованим годинам прийому, показала найкращу динаміку по показникам фізична шкала (РН)

якості життя, глибини пародонтальних кишень та втрати епітеліального прикріплення. А III група, яка, окрім стандартного лікування, отримувала піоглітазон у рекомендовані години прийому, показала найкращу динаміку по показникам індекс РМА, індекс РІ, індекс ВОР. Дані індекси безпосередньо пов'язані або характеризують вираженість кровоточивості ясен. Таким чином, ми вперше припускаємо, що прийом піоглітазону згідно його циркадної стадії дійсно має позитивний вплив на судинну ланку, а саме на проникність судин та функцію ендотелію.

Публікації до розділу

1. Васько М. Ю. Оцінка якості життя у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості / М. Ю. Васько, І. М. Ткаченко // Мультидисциплінарний підхід в профілактиці діагностиці і лікуванні онкологічних захворювань голови та шиї : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Полтава, 29 вересня 2021 р. – Полтава, 2021. – С. 12-14.
2. Індексна оцінка пародонтологічного статусу у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості : матеріали Всеукр. міждисциплінарної наук.-практ. конф. з міжнар. участю «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя заснування УМСА)», (м. Полтава, 8 жовтня 2021 р.) / М. Ю. Васько, І. М. Ткаченко, // Український стоматологічний альманах. – 2021. – № 3 (дод.). – С. 17.
3. Клінічна оцінка стану тканин пародонта у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості / М. Ю. Васько, І. М. Ткаченко, В. В. Коваленко [та ін.] // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2021. – Т. 21, вип. 3 (75). – С. 52–57.
4. Influence of age, gender characteristics, chronotype on the expression of core clock genes *Per1*, *Clock*, *Bmal1* and *Cry1* in buccal epithelium / M. Y. Vasko, I. Y. Marchenko, M. A. Shundryk, O. A. Shlykova, I. M. Tkachenko, I. P. Kaidashev // Acta Biochim Pol. – 2022. № 69(4). – P. 883-888. doi: 10.18388/abp.2020_6408. PMID: 36252103.
5. Зв'язок показників пародонтального здоров'я із особливостями циркадної ритмічності у клітинах букального епітелію : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. молодих учених «Медична наука – 2022», (м. Полтава, 2 грудня 2022 р.) / М. Ю. Васько, І. М. Ткаченко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2022. – Т. 22, вип. 3-4.– С. 105-109.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення та новий підхід до вирішення актуальної задачі – підвищення ефективності лікування пацієнтів із проявами хронічного генералізованого пародонтиту II ступеня тяжкості шляхом призначення системного препарату, який впливає на стан судинної стінки та має хронозалежність.

1. На основі вивчення літературних джерел було встановлено, що циркадна регуляція нормальних фізіологічних та метаболічних процесів у порожнині рота здійснюється за рахунок коливань експресії ключових генів, таких як *Per1*, *Cry1*, *Bmal1* та *Clock*. Дослідження та порівняння ранкової (о 07:00 год.) та вечірньої (о 19:00 год.) експресії генів циркадного годинника у зразках букального епітелію у межах одного дня осінньо-зимового періоду у досліджуваних з різним хронотипом працездатності дозволило встановити їх вплив на коливання індивідуальних добових біоритмів.

2. Після проведення комплексного клінічного обстеження отримали майже однакові значення гігієнічних, гінгівальних, та пародонтальних індексів, показники глибини пародонтальних кишень та втрати епітеліального прикріплення у досліджуваних II, III та IV групи, так як вони всі мали встановлений діагноз хронічний генералізований пародонтит II ступеня тяжкості. Статистично значимі знижені показники фізичної шкали рівня якості життя у пацієнтів II, III та IV груп у порівнянні із контрольною групою вказують на негативний вплив хронічного генералізованого пародонтиту на загальне фізичне здоров'я ($p < 0,001$). Зниження психічної шкали рівня якості життя у порівнянні із контрольною групою також мало статистичну значимість і демонструє нам, як симптоми генералізованого пародонтиту негативно впливають на психоемоційний стан пацієнтів ($p < 0,001$).

У пацієнтів II, III та IV групи виявили незадовільний стан гігієни порожнини рота ($2,5 \pm 0,06$; $2,633 \pm 0,056$; $2,5 \pm 0,059$ відповідно), високі значення гінгівального індексу РМА ($0,366 \pm 0,011$; $0,38 \pm 0,012$; $0,378 \pm 0,01$

відповідно), пародонтального індексу PI ($4,668 \pm 0,155$; $4,708 \pm 0,132$; $4,575 \pm 0,089$ відповідно) та індексу кровоточивості ВОР ($0,266 \pm 0,009$; $0,273 \pm 0,007$; $0,278 \pm 0,006$ відповідно), що відповідали середньому та тяжкому ступеню пародонтиту. Вимірювання глибини пародонтальних кишень та визначення втрати епітеліального прикріплення продемонструвало вищі показники у зубах бокової групи, ніж у зубах фронтальної групи, що свідчити про більшу вираженість запального процесу у бічній ділянці.

3. Після проведення лабораторного дослідження осіб контрольної групи виявили, що переважання ранкової експресії *Per1* та вечірньої експресії *Clock* в обох групах за хронотипом було статистично значимим із показником $p_1 < 0,05$. Вищий рівень вечірньої експресії *Bmall* у порівнянні з ранковою як у «сов», так і «жайворонків» мало статистичну значимість із показником $p_1 < 0,001$. Різниця між показниками вечірньої експресії *Clock* між «совами» та «жайворонками» була статистично значимою ($p_2 < 0,05$). Рівень експресії генів *Per1*, *Bmall* та *Cry1* не має статистично значимої різниці показників залежно від хронотипу.

Превалювання ранкової експресії *Per1* та вечірньої *Bmall* в обох вікових групах контрольної групи було статистично значимим із показником $p_1 < 0,001$. Рівень експресії генів *Per1*, *Clock*, *Bmall* та *Cry1* не виявив статистично значимої різниці показників залежно від віку.

Вищі показники ранкової експресії *Per1* та вечірньої експресії *Clock* і *Bmall* в обох гендерних групах контрольної групи виявилися статистично значимим із показником $p_1 < 0,05$. Рівень експресії *Per1*, *Clock*, *Bmall* і *Cry1* не показав статистично значимої різниці показників залежно від статі.

4. Аналіз клінічних показників у досліджуваних групах показав статистично значиме збільшення фізичної шкали (РН) якості життя через 1 рік після лікування ($p < 0,001$). У II групі цей показник змінився з $47,658 \pm 0,434$ на $52,808 \pm 0,448$, у III групі - з $48,042 \pm 0,375$ на $53,808 \pm 0,448$, у IV групі - $48,317 \pm 0,217$ на $54,775 \pm 0,263$, що вказує на позитивний вплив проведеного лікування на загальне фізичне здоров'я. Психічна шкала (МН) якості життя

продемонструвала зниження показників через 1 рік у досліджуваних групах із показником статистичної значимості $p=0,001$. У II групі цей показник змінився з $31,933\pm 0,583$ на $30,105\pm 0,796$, у III групі – з $32,208\pm 0,513$ на $30,292\pm 0,599$, у IV групі – з $34,233\pm 0,471$ на $32,342\pm 0,650$, що може свідчити про вплив хронічного стресу на психоемоційний стан.

Індекс ОНІ-S у пацієнтів II групи змінився з $2,5\pm 0,06$ до лікування на $0,508\pm 0,042$ через 3 місяці, на $0,492\pm 0,026$ через 6 місяців та на $0,425\pm 0,022$ через 1 рік, що відповідало хорошому рівню гігієни порожнини рота і мало статистичну значимість ($p<0,001$). У пацієнтів III групи показник змінився з $2,633\pm 0,056$ до лікування на $0,500\pm 0,033$ через 3 місяці, на $0,433\pm 0,019$ через 6 місяців та на $0,392\pm 0,026$ через 1 рік, що також відповідало хорошему рівню гігієни порожнини рота і мало статистичну значимість ($p<0,001$). Індекс ОНІ-S у пацієнтів IV групи показав статистично значиме зменшення показнику з $2,5\pm 0,059$ до лікування на $0,542\pm 0,034$ через 3 місяці на $0,492\pm 0,026$ через 6 місяців та на $0,383\pm 0,024$ через 1 рік і відповідало хорошій гігієні порожнини рота ($p<0,001$).

Показник РМА серед пацієнтів II групи зменшився з $0,366\pm 0,011$ до лікування на $0,079\pm 0,002$ через 3 місяці, на $0,091\pm 0,006$ через 6 та на $0,081\pm 0,012$ через 1 рік, що відповідало легкому ступеню гінгівіту і мало статистичну значимість ($p<0,001$). У пацієнтів III групи показник зменшився з $0,38\pm 0,012$ до лікування на $0,081\pm 0,002$ через 3 місяці, на $0,076\pm 0,005$ через 6 місяців та на $0,065\pm 0,002$ через 1 рік, що відповідало легкому ступеню гінгівіту і також мало статистичну значимість ($p<0,001$). Індекс РМА показав статистично значиме зменшення показнику з $0,378\pm 0,01$ до лікування на $0,082\pm 0,002$ через 3 місяці, на $0,081\pm 0,004$ через 6 місяців та на $0,077\pm 0,009$ через 1 рік, що відповідало легкому ступеню гінгівіту ($p<0,001$).

Пародонтальний індекс Рассела у пацієнтів II групи змінився з $4,668\pm 0,155$ до лікування на $0,850\pm 0,036$ через 3 місяці, на $0,917\pm 0,063$ через 6 місяців та на $0,775\pm 0,093$ через 1 рік що відповідало легкому ступеню пародонтиту і мало статистичну значимість ($p<0,001$). У пацієнтів III групи

показник змінився з $4,708 \pm 0,132$ до лікування на $0,832 \pm 0,019$ через 3 місяці, на $0,725 \pm 0,045$ через 6 місяців та на $0,625 \pm 0,041$ через 1 рік, що відповідало легкому ступеню пародонтиту і також мало статистичну значимість ($p < 0,001$). Показник пародонтального індексу Рассела у пацієнтів IV групи показав статистично значиме зменшення показника з $4,575 \pm 0,089$ до лікування на $0,825 \pm 0,041$ через 3 місяці, на $0,833 \pm 0,051$ через 6 та на $0,675 \pm 0,071$ через 1 рік, що відповідало легкому ступеню пародонтиту ($p < 0,001$).

Показник індексу кровоточивості ВОР серед пацієнтів II групи зменшився з $0,266 \pm 0,009$ до лікування на $0,066 \pm 0,001$ через 3 місяці, на $0,073 \pm 0,003$ через 6 місяців, та на $0,067 \pm 0,005$ через 1 рік, що мало статистичну значимість ($p < 0,001$). У пацієнтів III групи показник зменшився з $0,273 \pm 0,007$ до лікування на $0,067 \pm 0,002$ через 3 місяці, на $0,063 \pm 0,002$ через 6 місяців, та на $0,058 \pm 0,002$ через 1 рік, що також мало статистичну значимість ($p < 0,001$). Індекс ВОР серед пацієнтів IV групи зменшився з $0,278 \pm 0,006$ до лікування на $0,067 \pm 0,001$ через 3 місяці, на $0,067 \pm 0,003$ через 6 місяців, та на $0,064 \pm 0,003$ через 1 рік, що мало статистичну значимість ($p < 0,001$).

Глибина пародонтальних кишень у пацієнтів II групи зменшилася з $2,556 \pm 0,124$ мм до лікування на $1,955 \pm 0,09$ мм через 3 місяці, на $1,92 \pm 0,08$ мм через 6 місяців, та на $1,871 \pm 0,077$ мм, що мало статистичну значимість ($p < 0,001$). У пацієнтів III групи показник зменшився з $2,506 \pm 0,091$ мм до лікування на $1,876 \pm 0,07$ мм через 3 місяці, на $1,817 \pm 0,054$ мм через 6 місяців, та на $1,785 \pm 0,062$ мм, що також мало статистичну значимість ($p < 0,001$). У пацієнтів IV групи показник зменшився з $2,354 \pm 0,09$ мм до лікування на $1,768 \pm 0,08$ мм через 3 місяці, на $1,765 \pm 0,076$ мм через 6 місяців, та на $1,729 \pm 0,073$ мм, що було статистично значимим ($p < 0,001$). Зменшення глибини пародонтальних кишень бокової групи зубів у терміни 3 місяці, 6 місяців та 1 рік було статистично значимим ($p < 0,001$). Зменшення показнику у фронтальній групі зубів не мало статистичної значимості.

Втрата епітеліального прикріплення у пацієнтів II групи зменшилась з $2,632 \pm 0,131$ мм до лікування на $2,028 \pm 0,096$ мм через 3 місяці, на $1,993 \pm 0,085$ мм через 6 місяців, та на $1,944 \pm 0,082$ мм через 1 рік, що мало статистичну значимість ($p < 0,001$). У пацієнтів III групи показник зменшився з $2,616 \pm 0,103$ мм до лікування на $1,983 \pm 0,078$ мм через 3 місяці, на $1,922 \pm 0,063$ мм через 6 місяців, та на $1,894 \pm 0,071$ мм через 1 рік, що також мало статистичну значимість ($p < 0,001$). У пацієнтів IV групи показник зменшився з $2,418 \pm 0,117$ мм до лікування на $1,868 \pm 0,086$ мм через 3 місяці, на $1,866 \pm 0,081$ мм через 6 місяців, та на $1,829 \pm 0,079$ мм через 1 рік, що мало статистичну значимість ($p < 0,001$). Зменшення втрати епітеліального прикріплення бокової групи зубів у терміни 3 місяці, 6 місяців та 1 рік було статистично значимим ($p < 0,001$). Зменшення показнику у фронтальній групі зубів не мало статистичної значимості.

Порівняння рівня експресії генів *Per1*, *Clock*, *Bmal1* та *Cry1* у досліджуваних групах на момент обстеження та через 1 рік показало статистично значиму зміну показників вечірньої експресії *Cry1* у II групі, ранкової експресії *Per1* та вечірньої експресії *Cry1* у III групі, ранкової експресії *Per1* та *Cry1* у IV групі ($p < 0,001$), що показало позитивний вплив проведеного лікування. Близькість показників експресії генів у пацієнтів досліджуваних груп після лікування до показників досліджуваних контрольної групи, тобто здорових осіб, може вказувати на нормалізацію циркадної регуляції процесів у тканинах пародонту та усунення десинхронозу, спричиненого генералізованим пародонтитом.

5. Динамічне порівняння клініко-лабораторних показників пацієнтів досліджуваних груп у терміни 3 місяці, 6 місяців та 1 рік показало, що II група, якій призначили стандартну методику лікування, продемонструвала найгіршу динаміку у порівнянні з III та IV групами за показниками фізична шкала (PH) якості життя, індекс РМА, індекс РІ, індекс ВОР, глибина пародонтальних кишень та втрата епітеліального прикріплення. IV група, яка, окрім стандартного лікування, отримувала піоглітазон всупереч

рекомендованим годинам прийому, показала найкращу динаміку по показникам фізична шкала (PH) якості життя, глибини пародонтальних кишень та втрати епітеліального прикріплення. А III група, яка, окрім стандартного лікування, отримувала піоглітазон у рекомендовані години прийому, показала найкращу динаміку по показникам індекс РМА, індекс РІ, індекс ВОР. Дані індекси безпосередньо пов'язані або характеризують вираженість кровоточивості ясен. Тому можна припустити, що прийом піоглітазону згідно його циркадної стадії дійсно має позитивний вплив на судинну ланку, а саме на проникність судин та функцію ендотелію.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Случевська О. О., Павленко О. В., Мочалов Ю. О., Шупяцький І. М. Окремі аспекти поширеності важких форм генералізованого пародонтиту у населення України. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2021. № 4 (90). С. 19–24. doi: 10.11603/1681-2786.2021.4.12848
2. Global Prevalence of Periodontal Disease and Lack of Its Surveillance / M. Nazir, A. Al-Ansari, K. Al-Khalifa et al. *The Scientific World Journal*. 2020. May. P. 1–8. doi: 10.1155/2020/2146160
3. Kinane D. F., Stathopoulou P. G., Papapanou P. N. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2017. Vol. 3. Article No: 17038. doi: 10.1038/nrdp.2017.38
4. Jepsen S., Suvan J., Deschner J. The association of periodontal diseases with metabolic syndrome and obesity. *Periodontology 2000*. 2020. Vol. 83, issue 1. P. 125–153. doi: 10.1111/prd.12326
5. Дімітрова А. Г., Дікова І. Г., М'якківський К. О. Динаміка розповсюдженості та особливості структури захворюваності пародонта у осіб молодого віку. *Сучасна стоматологія*. 2017. № 4. P. 32–35.
6. Global epidemiology of dental caries and severe periodontitis - a comprehensive review / J. E. Frencken, P. Sharma, L. Stenhouse et al. *J Clin Periodontol*. 2017. Vol. 44. Supl. 18. P. 94–105.
7. Белоклицкая Г. Ф., Горголь К. О. Новый протокол диспансеризации лиц молодого возраста (18-25 лет) с заболеваниями тканей пародонта, основанный на молекулярно-генетическом профиле. *Сучасна стоматологія*. 2020. № 1. С. 12–17. DOI: 10.33295/1992-576X-2020-1-12
8. Kwon T., Lamster I. B., Levin L. Current Concepts in the Management of Periodontitis. *Int Dent J*. 2021. Vol. 71, issue 6. P. 462–476. doi: 10.1111/idj.12630
9. Dannewitz B., Holtfreter B., Eickholz P. Parodontitis – Therapie einer Volkskrankheit. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung*

- Gesundheitsschutz*. 2021. Vol. 64, issue 8. P. 931–940. doi: 10.1007/s00103-021-03373-2
10. Kumar S. Evidence-Based Update on Diagnosis and Management of Gingivitis and Periodontitis. *Dent Clin North Am*. 2019. Vol. 63, issue 1. P. 69–81. doi: 10.1016/j.cden.2018.08.005
 11. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report / M. Sanz, A. Marco Del Castillo, S. Jepsen et al. *J Clin Periodontol*. 2020. Vol. 47, issue 3. P. 268–288. doi: 10.1111/jcpe.13189
 12. An umbrella review of the evidence linking oral health and systemic noncommunicable diseases / J. Botelho, P. Mascarenhas, J. Viana et al. *Nat Commun*. 2022. Vol. 13, issue 1. P. 7614. doi: 10.1038/s41467-022-35337-8
 13. Kapila Y. L. Oral health's inextricable connection to systemic health: Special populations bring to bear multimodal relationships and factors connecting periodontal disease to systemic diseases and conditions. *Periodontol 2000*. 2021. Vol. 87, issue 1. P. 11–16. doi: 10.1111/prd.12398
 14. Hajishengallis G., Chavakis T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nat Rev Immunol*. 2021. Vol. 21, issue 7. P. 426–440. doi: 10.1038/s41577-020-00488-6
 15. Periodontitis and Systemic Disorder-An Overview of Relation and Novel Treatment Modalities / P. Jain, N. Hassan, K. Khatoon et al. *Pharmaceutics*. 2021. Vol. 13, issue 8. P. 1175. doi: 10.3390/pharmaceutics13081175
 16. Nazir M. A. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2017. Vol. 11, issue 2. P. 72–80.
 17. Konkel J. E., O'Boyle C., Krishnan S. Distal Consequences of Oral Inflammation. *Front Immunol*. 2019. Vol. 10. Article No: 1403. doi: 10.3389/fimmu.2019.01403
 18. Kalhan A. C., Wong M. L., Allen F., Gao X. Periodontal disease and systemic health: An update for medical practitioners. *Ann Acad Med Singap*. 2022. Vol. 51, issue 9. P. 567–574. doi: 10.47102/annals-acadmedsg.2021503

19. Martínez-García M., Hernández-Lemus E. Periodontal Inflammation and Systemic Diseases: An Overview. *Front Physiol.* 2021. Vol. 12. Article No: 709438. doi: 10.3389/fphys.2021.709438
20. Wang X. X., Zhang M. Q., Cao Z. G. Periodontitis and systemic diseases: an evidence-based interrelationship and treatment strategies for periodontitis with systemic diseases. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* 2022. Vol. 57, issue 8. P. 874–879. doi: 10.3760/cma.j.cn112144-20220413-00178
21. Li C., Yu R., Ding Y. Association between Porphyromonas Gingivalis and systemic diseases: Focus on T cells-mediated adaptive immunity. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022. Vol. 12. Article No: 1026457. doi: 10.3389/fcimb.2022
22. Regular dental visits, periodontitis, tooth loss, and atherosclerosis: The Ohasama study / S. Yamada, T. Komiyama, T. Ohi et al. *J Periodontal Res.* 2022. Vol. 57, issue 3. P. 615–622. doi: 10.1111/jre.12990
23. Celik D., Kantarci A. Vascular Changes and Hypoxia in Periodontal Disease as a Link to Systemic Complications. *Pathogens.* 2021. Vol. 10, issue 10. P. 1280. doi: 10.3390/pathogens10101280
24. Ma L., Cao Z. Membrane vesicles from periodontal pathogens and their potential roles in periodontal disease and systemic illnesses. *J Periodontal Res.* 2021. Vol. 56, issue 4. P. 646–655. doi: 10.1111/jre.12884
25. The Effects of Porphyromonas gingivalis on Atherosclerosis-Related Cells / J. Zhang, M. Xie, X. Huang et al. *Front Immunol.* 2021. Vol. 12. Article No: 766560. doi: 10.3389/fimmu.2021.766560
26. Effect of periodontal disease on oxidative stress markers in patients with atherosclerosis / A. Sari, V. Davutoglu, E. Bozkurt et al. *Clin Oral Investig.* 2022. Vol. 26, issue 2. P. 1713–1724. doi: 10.1007/s00784-021-04144-8
27. Periodontal disease as a non-traditional risk factor for acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis / E. D. Meregildo-Rodriguez, L. G. Robles-Arce, E. V. Chunga-Chávez et al. *Infez Med.* 2022. Vol. 30, issue 4. P. 501–515. doi: 10.53854/liim-3004-4

28. Public Awareness of the Association between Periodontal Disease and Systemic Disease / F. Alsalleeh, A. S. Alhadlaq, N. A. Althumiri et al. *Healthcare (Basel)*. 2022. Vol. 11, issue 1. P. 88. doi: 10.3390/healthcare11010088
29. Rahimi A., Afshari Z. Periodontitis and cardiovascular disease: A literature review. *ARYA Atheroscler*. 2021. Vol. 17, issue 5. P. 1–8. doi: 10.22122/arya.v17i0.2362
30. Causal association between periodontitis and hypertension: evidence from Mendelian randomization and a randomized controlled trial of non-surgical periodontal therapy / M. Czesnikiewicz-Guzik, G. Osmenda, M. Siedlinski et al. *Eur Heart J*. 2019. Vol. 40, issue 42. P. 3459–3470. doi: 10.1093/eurheartj/ehz646
31. Periodontitis and Hypertension: Is the Association Causal? / R. Del Pinto, D. Pietropaoli, E. Munoz-Aguilera et al. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2020. Vol. 27, issue 4. P. 281–289. doi: 10.1007/s40292-020-00392-z
32. A quantitative bias analysis to assess the impact of unmeasured confounding on associations between diabetes and periodontitis / T. S. Alshihayb, E. A. Kaye, Y. Zhao et al. *J Clin Periodontol*. 2021. Vol. 48, issue 1. P. 51–60. doi: 10.1111/jcpe.13386
33. Mugri M. H. Efficacy of Systemic Amoxicillin-Metronidazole in Periodontitis Patients with Diabetes Mellitus: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *Medicina (Kaunas)*. 2022. Vol. 58, issue 11. Article No: 1605. doi: 10.3390/medicina58111605
34. Stöhr J., Barbaresko J., Neuenschwander M., Schlesinger S. Bidirectional association between periodontal disease and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Sci Rep*. 2021. Vol. 11, issue 1. Article No: 13686. doi: 10.1038/s41598-021-93062-6
35. Suppression of Tumorigenicity 2 Pro-Inflammatory Biomarker Linking Diabetes Mellitus and Periodontitis: A Pilot Study / P. D. Navya,

- G. Kaarthikeyan, J. S. Raj et al. *Med Sci Monit.* 2022. Vol. 28. Article No: e938218. doi: 10.12659/MSM.938218
36. Differential microbiota network in gingival tissues between periodontitis and periodontitis with diabetes / Y. Yu, H. J. Kim, J. M. Song et al. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022. Vol. 12. Article No: 1061125. doi: 10.3389/fcimb.2022.1061125
37. Evaluation of Lipid Peroxidation in the Saliva of Diabetes Mellitus Type 2 Patients with Periodontal Disease / J. Mirnic, M. Djuric, T. Veljovic et al. *Biomedicines.* 2022. Vol. 10, issue 12. Article No: 3147. doi: 10.3390/biomedicines10123147
38. Exploring the Feasibility of an Online Diabetes Wellness Programme among Periodontitis Patients with Type II Diabetes Mellitus during the COVID-19 Pandemic / N. F. S. Rusly, N. A. Jamil, T. N. Mohd-Dom et al. *Healthcare (Basel).* 2022. Vol. 10, issue 11. Article No: 2129. doi: 10.3390/healthcare10112129
39. Periodontitis and risk of immune-mediated systemic conditions: A systematic review and meta-analysis / H. Larvin, J. Kang, V. R. Aggarwal et al. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2022. Vol. 51, issue 5. P. 705–717. doi: 10.1111/cdoe.12812
40. Association between Periodontitis and Diabetes Mellitus in the General Population / B. M. Mehriz, M. A. Atteya, T. M. Skipina et al. *J Diabetes Metab Disord.* 2022. Vol. 21, issue 2. P. 1249–1254. doi: 10.1007/s40200-022-01010-6
41. Preshaw P. M., Bissett S. M. Periodontitis and diabetes. *Br Dent J.* 2019. Vol. 227, issue 7. P. 577–584. doi: 10.1038/s41415-019-0794-5
42. Genco R. J., Graziani F., Hasturk H. Effects of periodontal disease on glycemic control, complications, and incidence of diabetes mellitus. *Periodontol 2000.* 2020. Vol. 83, issue 1. P. 59–65. doi: 10.1111/prd.12271
43. Treatment of periodontitis for glycaemic control in people with diabetes mellitus / T. C. Simpson, J. E. Clarkson, H. V. Worthington et al. *Cochrane*

- Database Syst Rev.* 2022. Vol. 4, issue 4. Article No: CD004714. doi: 10.1002/14651858.CD004714.pub4.
44. Newman K. L., Kamada N. Pathogenic associations between oral and gastrointestinal diseases. *Trends Mol Med.* 2022. Vol. 28, issue 12. P. 1030–1039. doi: 10.1016/j.molmed.2022.05.006
45. Periodontitis, Metabolic and Gastrointestinal Tract Diseases: Current Perspectives on Possible Pathogenic Connections / D. N. Gheorghe, A. Camen, D. M. Popescu et al. *J Pers Med.* 2022. Vol. 12, issue 3. P. 1–13. doi: 10.3390/jpm12030341
46. Periodontitis, Helicobacter pylori infection, and gastrointestinal tract cancer mortality / C. E. Sung, F. G. Lin, R. Y. Huang, et al. *J Clin Periodontol.* 2022. Vol. 49, issue 3. P. 210–220. doi: 10.1111/jcpe.13590
47. Choi Y. Y., Lee K. H. Periodontitis as a Risk Factor for Rheumatoid Arthritis: a Matched-Cohort Study. *Int Dent J.* 2021. Vol. 71, issue 6. P. 516–521. doi: 10.1016/j.identj.2021.01.006
48. Hashimoto M., Yamazaki T. Periodontitis and Parphyromonas gingivalis in Preclinical Stage of Arthritis Patients. *Plos One.* 2015. Vol. 10, issue 4. P. 1–13.
49. Lee Y.-H. Convergence of Relationship between Obesity and Periodontal Disease in Adults. *Journal of the Korea Convergence Society.* 2017. Vol. 8, issue 11. P. 215–222.
50. Shikama Y., Kudo Y., Ishimaru N., Funaki M. Potential Role of Free Fatty Acids in the Pathogenesis of Periodontitis and Primary Sjögren's Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2017. Vol. 18, issue 4. Article No: 836. doi: 10.3390/ijms18040836.
51. Prevalence and Intensity of Periodontal Disease in Individuals with Metabolic Syndrome / T. A. Hlushchenko, V. K. Batig, A. V. Borysenko et al. *Journal of Medicine and Life.* 2020. Vol. 13, issue 3. P. 289–292. DOI: 10.25122/jml-2020-0073
52. Шинкевич В. І. Хронічний пародонтит як фактор ризику інших хронічних запальних захворювань людини. *Проблеми екології і медицини.* 2014. Т.18, № 3-4. С. 49–53.

53. Falcao A., Bullón P. A review of the influence of periodontal treatment in systemic diseases. *Periodontol 2000*. 2019. Vol. 79, issue 1. P. 117–128. doi: 10.1111/prd.12249
54. Schwendicke F., Dörfer C. E., Meier T. Global smoking-attributable burden of periodontal disease in 186 countries in the year 2015. *J Clin Periodontol*. 2018. Vol. 45, issue 1. P. 2–14. doi: 10.1111/jcpe.12823
55. Cigarette smoke modifies neutrophil chemotaxis, neutrophil extracellular trap formation and inflammatory response-related gene expression / P. C. White, J. Hirschfeld, M. R. Milward et al. *J Periodontal Res*. 2018. Vol. 53. P. 525–535.
56. Leite F. R. M., Nascimento G. G., Scheutz F., López R. Effect of Smoking on Periodontitis: A Systematic Review and Meta-regression. *Am J Prev Med*. 2018. Vol. 54, issue 6. P. 831–841. doi: 10.1016/j.amepre.2018.02.014
57. A cross-sectional study on the periodontal status and prevalence of red complex periodontal pathogens in a Japanese population / O. Chigasaki, Y. Takeuchi, A. Aoki et al. *J Oral Sci*. 2018. Vol. 60, issue 2. P. 293–303. doi: 10.2334/josnusd.17-0223
58. Risk factors for recurrence of periodontal disease in patients in maintenance care in a private practice / V. Müller Campanile, A. Megally, G. Campanile et al. *J Clin Periodontol*. 2019. Vol. 46. P. 918–926.
59. Hormone-related events and periodontitis in women / M. Romandini, H. S. Shin, P. Romandini et al. *J Clin Periodontol*. 2020. Vol. 47, issue 4. P. 429–441. doi: 10.1111/jcpe.13248
60. Slots J. Periodontitis: facts, fallacies and the future. *Periodontol 2000*. 2017. Vol. 75, issue 1. P. 7–23. doi: 10.1111/prd.12221
61. Periodontal Diseases and Traumatic Dental Injuries in the Pediatric Population / B. Nicolau, G. Castonguay, S. Madathil et al. *Pediatr Clin North Am*. 2018. Vol. 65, issue 5. P. 1051–1061. doi: 10.1016/j.pcl.2018.05.010
62. М'ялківський К. О. Обґрунтування диференційованого вибору засобів індивідуальної гігієни порожнини рота при захворюваннях пародонта в осіб молодого віку : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.22. Одеса, 2020. 22 с.

63. Persson G. R. Dental geriatrics and periodontitis. *Periodontol 2000*. 2017. Vol. 74, issue 1. P. 102–115. doi: 10.1111/prd.12192
64. Aging, inflammation, immunity and periodontal disease / J. L. Ebersole, C. L. Graves, O. A. Gonzalez et al. *Periodontol 2000*. 2016. Vol. 72, issue 1. P. 54–75. doi: 10.1111/prd.12135
65. Кананович Т. Н., Воронина И. Е. Проблема состояния тканей пародонта у лиц пожилого и старческого возраста. *Сучасна стоматологія*. 2018. № 1. С. 30–33.
66. Silva L. M., Brenchley L., Moutsopoulos N. M. Primary immunodeficiencies reveal the essential role of tissue neutrophils in periodontitis. *Immunol Rev*. 2019. Vol. 287, issue 1. P. 226–235. doi: 10.1111/imr.12724
67. Заболотна І. Дентальна біоплівка: контроль утворення, дезорганізація і засоби регуляції. *Медицина сьогодні і завтра*. 2023. Т. 92, № 2. <https://doi.org/10.35339/msz.2023.92.2.zab>
68. Valm A. M. The Structure of Dental Plaque Microbial Communities in the Transition from Health to Dental Caries and Periodontal Disease. *J Mol Biol*. 2019. Vol. 431, issue 16. P. 2957–2969. doi: 10.1016/j.jmb.2019.05.016
69. Тончева К. Д. Біоплівка в стоматології. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2015. Т. 15, Вип. 4 (52). С. 338–343.
70. The association between oral hygiene and periodontitis: a systematic review and meta-analysis / A. Lertpimonchai, S. Rattanasiri, S. Arj-Ong Vallibhakara et al. *Int Dent J*. 2017. Vol. 67, issue 6. P. 332–343. doi: 10.1111/idj.12317
71. Терапевтична стоматологія: у 4 томах. Т. 3. Захворювання пародонта : підручник / М. Ф. Данилевський, А. В. Борисенко, М. Ю. Антоненко та ін.; за ред. А. В. Борисенка. 2-е вид., переробл. і допов. Київ : Медицина, 2018. 624 с.

72. Morphological changes in periodontal tissue during periodontitis / S. Kvaratskhelia, T. Nemsadze, S. Puturidze et al. *Georgian Med News*. 2021. Vol. 311. P. 50–54.
73. Morphological changes of periodontal components under experimental lipopolysaccharide periodontitis combined with hyperthyroidism / V. Shcherba, A. Demkovych, P. Hasiuk et al. *Wiad Lek*. 2022. Vol. 75 (8 pt 2). P. 1960–1964. doi: 10.36740/WLek202208203
74. Subbappa A., Ganganna A., Basavaraju S. Russel's periodontal index: to score or not to score. *International Journal of Information Research and Review*. 2019. Vol. 6, issue 12. P. 6647–6649.
75. Establishing the association of periodontal disease with obesity and overweight / O. Kanvar, V. Goel, A. Chopra et al. *J Dent Specialities*. 2017. Vol. 5, issue 1. P. 58–61.
76. De Wet L. M., Slot D. E., Van der Weijden G. A. Supportive periodontal treatment: Pocket depth changes and tooth loss. *Int J Dent Hyg*. 2018. Vol. 16, issue 2. P. 210–218.
77. Петрушанко Т. О., Мошель Т. М., Ганчо О. В. Порівняльна характеристика дії стоматологічних гелів для застосування в пародонтологічній практиці. *Сучасна стоматологія*. 2018. Vol. 1, issue 90. P. 26–29.
78. Попович І. Ю., Петрушанко Т. О. Особливості підтримуючої терапії хворих з генералізованим пародонтитом. *Сучасна стоматологія*. 2019. Vol. 5. P. 20–23.
79. Graziani F., Karapetsa D., Alonso B., Herrera D. Nonsurgical and surgical treatment of periodontitis: how many options for one disease? *Periodontol 2000*. 2017. Vol. 75, issue 1. P. 152–188. doi: 10.1111/prd.12201
80. Walters J., Lai P. C. Should Antibiotics Be Prescribed to Treat Chronic Periodontitis? *Dent Clin North Am*. 2015. Vol. 59, issue 4. P. 919–933. doi: 10.1016/j.cden.2015.06.011

81. Mombelli A., Walter C. Antibiotics in Periodontics. *Swiss Dent J.* 2019. Vol. 129, issue 10. P. 835–838.
82. New tendencies in non-surgical periodontal therapy / A. N. Haas, F. Furlaneto, E. J. Gaio et. al. *Braz Oral Res.* 2021. Vol. 35 (Supp 2). Article No: e095. doi: 10.1590/1807-3107bor-2021.vol35.0095
83. Chambrone L., Wang H. L., Romanos G. E. Antimicrobial photodynamic therapy for the treatment of periodontitis and peri-implantitis: An American Academy of Periodontology best evidence review. *J Periodontol.* 2018. Vol. 89, issue 7. P. 783–803. doi: 10.1902/jop.2017.170172
84. Біда О. В., Біда О. В. Оцінка характеру оклюзійних співвідношень на етапах ортопедичної реабілітації осіб із захворюваннями тканин пародонта, ускладнених дефектами зубних рядів. *Український стоматологічний альманах.* 2021. № 1. С. 59–63.
85. Сучасні аспекти лікування генералізованого пародонтиту в осіб із соматичною патологією / Т. І. Пупін, О. М. Немеш, З. М. Гонта та ін. *Запорізький медичний журнал.* 2020. Т. 22, №1. С. 122–128. DOI: 10.14739/2310-1210.2020.1.194649
86. Кашівська Р. С. Стан тканин пародонта у хворих на генералізований пародонтит при захворюваннях гепатобіліарної системи та обґрунтування медикаментозної корекції виявлених порушень : автореф. дис. ... канд. мед наук : 14.01.22. Івано-Франківськ, 2016. 17 с.
87. Барна О. Н. Пиоглитазон: механизмы защиты от сердечно-сосудистых заболеваний (часть II). *Ліки України.* 2012. № 6 (162). С. 16–19.
88. Mendizábal Y., Llorens S., Nava E. Effects of pioglitazone and rosiglitazone on vascular function of mesenteric resistance arteries in rat genetic hypertension. *Pharmacology.* 2011. Vol. 88, issue 1-2. P. 72–81. doi: 10.1159/000330092
89. Reid K. J. Assessment of Circadian Rhythms. *Neurol Clin.* 2019. Vol. 37, issue 3. P. 505–526. doi: 10.1016/j.ncl.2019.05.001

90. The genetics of circadian rhythms, sleep and health / A. Jagannath, L. Taylor, Z. Wakaf et al. *Hum Mol Genet.* 2017. Vol. 26 (R2). P. 128–138. doi: 10.1093/hmg/ddx240
91. Takahashi J. S. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. *Nat Rev Genet.* 2017. Vol. 18, issue 3. P. 164–179. doi: 10.1038/nrg.2016.150
92. Kuhlman S. J., Craig L. M., Duffy J. F. Introduction to Chronobiology. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018. Vol. 10, issue 9. Article No: a033613. doi: 10.1101/cshperspect.a033613
93. Farshadi E., van der Horst G. T. J., Chaves I. Molecular Links between the Circadian Clock and the Cell Cycle. *J Mol Biol.* 2020. Vol. 432, issue 12. P. 3515–3524. doi: 10.1016/j.jmb.2020.04.003
94. Matsui M. S., Pelle E., Dong K., Pernodet N. Biological Rhythms in the Skin. *Int. J. Mol. Sci.* 2016. Vol. 17, issue 6. P. 1–15. doi: 10.3390/ijms17060801
95. Münch M., Kramer A. Timing matters: New tools for personalized chronomedicine and circadian health. *Acta Physiologica.* 2019. Vol. 227, issue 2. Article No: e13300. doi: 10.1111/apha.13300
96. Evans J. A., Gorman M. R. In synch but not in step: Circadian clock circuits regulating plasticity in daily rhythms. *Neuroscience.* 2016. Vol. 320. P. 259–280. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.01.072
97. Borbély A. A., Daan S., Wirz-Justice A., Deboer T. The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. *J Sleep Res.* 2016. Vol. 25, issue 2. P. 131–143. doi: 10.1111/jsr.12371
98. View Point: Chronomedicine. A Boon for Emerging Diseases. Nova Science Publishers / R. K. Singh, R. Singh, V. Singh et al. *Inc. World Heart Journal.* 2016. Vol. 8, issue 1. P. 65–70.
99. Vasko M. Y., Tkachenko I. M., Pavlenkova O. V., Pysarenko O. A. Interrelation of biological rhythms and circadian hormones production and their impact on medicine usage. *Wiad Lek.* 2021. Vol. 74, issue 8. P. 1970–1974.

100. Cardinali D. P., Brown G. M., Pandi-Perumal S. R. Chronotherapy. *Handb Clin Neurol*. 2021. Vol. 179. P. 357–370. doi: 10.1016/B978-0-12-819975-6.00023-6
101. Гоженко А. І., Гришко Ю. М. Добові ритми та їх дисбаланс, як один з механізмів порушення здоров'я сучасної людини (огляд літератури). *Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія*. 2018. Т. 4 (54). С. 178–190.
102. Mason I. C., Qian J., Adler G. K., Scheer F. A. J. L. Impact of circadian disruption on glucose metabolism: implications for type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2020. Vol. 63. P. 462–472. doi: 10.1007/s00125-019-05059-6
103. Кайдашев И. П. Роль молекулярных часов циркадианных ритмов в патогенезе метаболического синдрома. *Эндокринология*. 2020. Т. 25, № 2. С. 158–170. DOI: 10.31793/1680-1466.2020.25-2.158
104. Circadian clock, carcinogenesis, chronochemotherapy connections / Y. Yang, L. A. Lindsey-Boltz, C. M. Vaughn et al. *J Biol Chem*. 2021. Vol. 297, issue 3. Article No: 101068. doi: 10.1016/j.jbc.2021.101068
105. Signalling entrains the peripheral circadian clock / S. Zhang, M. Dai, X. Wang et al. *Cell Signal*. 2020. Vol. 69. Article No: 109433. doi: 10.1016/j.cellsig.2019.109433
106. Hurley J. M., Loros J. J., Dunlap J. C. Circadian Oscillators: Around the Transcription-Translation Feedback Loop and on to Output. *Trends Biochem Sci*. 2016. Vol. 41, issue 10. P. 834–846. doi: 10.1016/j.tibs.2016.07.009
107. Genetics of Circadian Rhythms / T. S. Andreani, T. Q. Itoh, E. Yildirim et al. *Sleep Med Clin*. 2015. Vol. 10, issue 4. P. 413–421. doi: 10.1016/j.jsmc.2015.08.007
108. Anna G., Kannan N. N. Post-transcriptional modulators and mediators of the circadian clock. *Chronobiol Int*. 2021. Vol. 38, issue 9. P. 1244–1261. doi: 10.1080/07420528.2021.1928159
109. Panda S. Circadian physiology of metabolism. *Science*. 2016. Vol. 354 (6315). P. 1008–1015. doi: 10.1126/science.aah4967

110. Dissecting Daily and Circadian Expression Rhythms of Clock-Controlled Genes in Human Blood / K. Lech, K. Ackermann, V. L. Revell et al. *J Biol Rhythms*. 2016. Vol. 31, issue 1. P. 68–81. doi: 10.1177/0748730415611761
111. Clock gene expression is altered in veterans with sleep apnea / M. T. Canales, M. Holzworth, S. Bozorgmehri et al. *Physiol Genomics*. 2019. Vol. 51, issue 3. P. 77–82. doi: 10.1152/physiolgenomics.00091.2018
112. Genes Relevant to Tissue Response to Cancer Therapy Display Diurnal Variation in mRNA Expression in Human Oral Mucosa / F. Gu, E. C. Gomez, J. Chen et al. *J Circadian Rhythms*. 2021. Vol. 19. P. 1–15. doi: 10.5334/jcr.213
113. Circadian clock and oral cancer / M. Nirvani, C. Khuu, T. P. Utheim et al. *Mol Clin Oncol*. 2018. Vol. 8, issue 2. P. 219–226. doi: 10.3892/mco.2017.1518
114. Circadian rhythms and gene expression during mouse molar tooth development / M. Nirvani, C. Khuu, T. P. Utheim et al. *Acta Odontol Scand*. 2017. Vol. 75, issue 2. P. 144–153. doi: 10.1080/00016357.2016.1271999
115. Adeola H. A., Papagerakis S., Papagerakis P. Systems Biology Approaches and Precision Oral Health: A Circadian Clock Perspective. *Front Physiol*. 2019. Vol. 10. P. 1–17. doi: 10.3389/fphys.2019.00399
116. Janjić K., Agis H. Chronodentistry: the role & potential of molecular clocks in oral medicine. *BMC Oral Health*. 2019. Vol. 19, issue 1. P. 32. doi: 10.1186/s12903-019-0720-x
117. Circadian expression of clock genes in human oral mucosa and skin: association with specific cell-cycle phases / G. A. Bjarnason, R. C. Jordan, P. A. Wood et al. *Am J Pathol*. 2001. Vol. 158, issue 5. P. 1793–1801. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64135-1
118. Janjić K., Kurzmann C., Moritz A., Agis H. Expression of circadian core clock genes in fibroblasts of human gingiva and periodontal ligament is modulated by L-Mimosine and hypoxia in monolayer and spheroid cultures. *Arch Oral Biol*. 2017. Vol. 79. P. 95–99. doi: 10.1016/j.archoralbio.2017.03.007
119. Chronic Stress and Depression in Periodontitis and Peri-Implantitis: A Narrative Review on Neurobiological, Neurobehavioral and Immune-Microbiome

- Interplays and Clinical Management Implications / F. D'Ambrosio, M. Caggiano, L. Schiavo et al. *Dent J (Basel)*. 2022. Vol. 10, issue 3. P. 49. doi: 10.3390/dj10030049
120. Physiological biomarkers of chronic stress: A systematic review / S. Noushad, S. Ahmed, B. Ansari et al. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2021. Vol. 15, issue 5. P. 46–59.
121. McEwen B. S. Neurobiological and Systemic Effects of Chronic Stress. *Chronic Stress (Thousand Oaks)*. 2017. Vol. 1. P. 1–11. doi: 10.1177/2470547017692328
122. Stress and parenting during the global COVID-19 pandemic / S. M. Brown, J. R. Doom, S. Lechuga-Pena et al. *Child Abuse Negl*. 2020. Vol. 110. Article No: 104699. doi: 10.1016/j.chiabu.2020.104699
123. Ball J., Darby I. Mental health and periodontal and peri-implant diseases. *Periodontol 2000*. 2022. Vol. 90, issue 1. P. 106–124. doi: 10.1111/prd.12452
124. Dumitrescu A. L. Depression and Inflammatory Periodontal Disease Considerations-An Interdisciplinary Approach. *Front Psychol*. 2016. Vol. 7. P. 347. doi: 10.3389/fpsyg.2016.00347
125. Is there association between stress and periodontitis? / J. M. F. Coelho, S. S. Miranda, S. S. da Cruz et al. *Clin Oral Investig*. 2020. Vol. 24, issue 7. P. 2285–2294. doi: 10.1007/s00784-019-03083-9
126. Relations of Psychosocial Factors and Cortisol with Periodontal and Bacterial Parameters: A Prospective Clinical Study in 30 Patients with Periodontitis Before and After Non-Surgical Treatment / M. Dubar, I. Clerc-Urmès, C. Baumann et al. *Int J Environ Res Public Health*. 2020. Vol. 17, issue 20. P. 7651. doi: 10.3390/ijerph17207651
127. Salivary neuropeptides, stress, and periodontitis / H. Haririan, O. Andrukhov, M. Böttcher et al. *J Periodontol*. 2018. Vol. 89, issue 1. P. 9–18. doi: 10.1902/jop.2017.170249

128. Rohleder N. Stress and inflammation—The need to address the gap in the transition between acute and chronic stress effects. *Psychoneuroendocrinology*. 2019. Vol. 105. P. 164–171.
129. Risk factors that may modify the innate and adaptive immune responses in periodontal diseases / E. T. Knight, J. Liu, G. J. Seymour et al. *Periodontol. 2000*. 2016. Vol. 71, issue 1. P. 22–51. doi: 10.1111/prd.12110
130. Influence of Depression and Anxiety on Non-Surgical Periodontal Treatment Outcomes: A 6-Month Prospective Study / C. Petit, V. Anadon-Rosinach, N. Tuzin et al. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021. Vol. 18, issue 7. Article No: 9394. doi: 10.3390/ijerph18179394
131. The Assessment of Stress, Depression, and Inflammation as a Collective Risk Factor for Periodontal Diseases: A Systematic Review / A. Decker, H. Askar, M. Tattan et al. *Clin. Oral Investig.* 2020. Vol. 24. P. 1–12. doi: 10.1007/s00784-019-03089-3
132. A New Classification Scheme for Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions—Introduction and Key Changes from the 1999 Classification / J. G. Caton, G. Armitage, T. Berglundh et al. *J. Periodontol.* 2018. Vol. 89 (Suppl. 1). P. S1–S8. doi: 10.1111/jcpe.12935
133. Role of chronic stress and depression in periodontal diseases / K. R. Warren, T. T. Postolache, M. E. Groer et al. *Periodontol 2000*. 2014. Vol. 64, issue 1. P. 127–138. doi: 10.1111/prd.12036
134. Pitzurra L., Loos B. G. Stress en parodontitis [Stress and periodontitis]. *Ned Tijdschr Tandheelkd.* 2020. Vol. 127, issue 6. P. 358–364. Dutch. doi: 10.5177/ntvt.2020.06.20032
135. Bawankar P. V., Kolte A. P., Kolte R. A. Evaluation of stress, serum and salivary cortisol, and interleukin-1 β levels in smokers and non-smokers with chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2018. Vol. 89, issue 9. P. 1061–1068. doi: 10.1002/JPER.18-0028

136. Depression, Periodontitis, Caries and Missing Teeth in the USA, NHANES 2009–2014 / M. Aldosari, M. Helmi, E. N. Kennedy et al. *Fam. Med. Community Health*. 2020. Vol. 8. Article No: e00058. doi: 10.1136/fmch-2020-000583
137. Богдан О. М., Гончарук-Хомин М. Ю. До питання взаємозв'язків пародонтиту та психоемоційного стресу. *Intermedical journal*. 2023. Спецвипуск. С. 21–26. DOI <https://doi.org/10.32782/2786-7684/2023-3-4>
138. Psychological stress: neuroimmune roles in periodontal disease / J. Zhang, S. Lin, L. Luo et al. *Odontology*. 2023. Vol. 111, issue 3. P. 554–564. doi: 10.1007/s10266-022-00768-8
139. Effect of anxiety and psychologic stress on periodontal health: a systematic review and meta-analysis / K. Aggarwal, J. Gupta, R. K. Kaur et al. *Quintessence Int*. 2022. Vol. 53, issue 2. P. 144–154. doi: 10.3290/j.qi.b2091191
140. Seizer L., Schubert C. On the Role of Psychoneuroimmunology in Oral Medicine. *Int Dent J*. 2022. Vol. 72, issue 6. P. 765–772. doi: 10.1016/j.identj.2022.07.002
141. Кононова О. В. Показники клітинної ланки імунітету у хворих на генералізований пародонтит в умовах психоемоційного стресу. *Сучасна стоматологія*. 2019. № 1. С. 42–45.
142. Obulareddy V. T., Chava V. K., Nagarakanti S. Association of Stress, Salivary Cortisol, and Chronic Periodontitis: A Clinico-biochemical Study. *Contemp Clin Dent*. 2018. Vol. 9 (Suppl 2). P. S299–S304. doi: 10.4103/ccd.ccd_289_18
143. Boyanova L. Stress hormone epinephrine (adrenaline) and norepinephrine (noradrenaline) effects on the anaerobic bacteria. *Anaerobe*. 2017. Vol. 44. P. 13–19. doi: 10.1016/j.anaerobe.2017.01.003
144. Rawlinson A., Vettore M. V., Baker S. R., Robinson P. G. Periodontal Treatment, Psychological Factors and Oral Health-Related Quality of Life. *J. Clin. Periodontol*. 2021. Vol. 48, issue 2. P. 226–236. doi: 10.1111/jcpe.13405
145. Rawlinson A., Vettore M. V., Baker S. R., Robinson P. G. Do Psychological Factors Predict Changes in Oral Health-Related Quality of Life and

- Clinical Status after Periodontal Treatment? *J. Clin. Periodontol.* 2021 Vol. 48, issue 6. P. 795–804. doi: 10.1111/jcpe.13429
146. Decker A. M., Kapila Y. L., Wang H. L. The psychobiological links between chronic stress-related diseases, periodontal/peri-implant diseases, and wound healing. *Periodontol 2000.* 2021. Vol. 87, issue 1. P. 94–106. doi: 10.1111/prd.12381
147. Stressed-out Oral immunity: a gateway from socioeconomic adversity to periodontal disease / N. Goma, M. Glogauer, B. Nicolau et al. *Psychosomatic Medicine.* 2020. Vol. 82, issue 2. P. 126–137. doi: 10.1097/PSY.0000000000000774
148. Association between psychological stress and periodontitis: a systematic review / M. M. Castro, R. O. Ferreira, N. C. F. Fagundes et al. *European journal of dentistry.* 2020. Vol. 14, issue 1. P. 171–179. doi: 10.1055/s-0039-1693507
149. Psychological Stress: A Predisposing and Exacerbating Factor in Periodontitis / A. M. Spector, T. T. Postolache, F. Akram et al. *Current Oral Health Reports.* 2020. Vol. 7, issue 1. P. 208–215. DOI:10.1007/s40496-020-00282-2
150. Кононова О. В. Віддалені результати лікування хворих на генералізований пародонтит з проявами психоемоційного стресу. *Новини стоматології.* 2019. № 2. С. 6–10.
151. Зупанець І. А., Старченко М. Г., Добрава В. Є. Методологічні та організаційні аспекти проведення клінічних випробувань за участю здорових добровольців. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації.* 2010. № 4. С. 4–10.
152. *Periodontal Regenerative Therapy* / ed. A. Sculean. London, 2010. 304 p.
153. Шилівський І. В., Немеш О. М., Гонга З. М. Сучасні погляди на етіологію та патогенез запальних захворювань пародонта, їх взаємозв'язок із патологією сечовидільної системи. *Буковинський медичний вісник.* 2016. Т. 20, № 1. С. 224–227.

154. Демкович А. Є. Порушення імунологічної реактивності організму в патогенезі запальних захворювань пародонта. *Клінічна стоматологія*. 2015. № 2. С. 30–37.
155. Chapple I. L., Gilbert A., Wilson N. H. F. *Understanding Periodontal Diseases. Assessment and Diagnostic Procedures in Practice*. London, 2010. 160 p.
156. Biassoni R., Raso A. *Quantitive Real-Time PCR: Methods and Protocol*. Totowa : Humana Press, 2014. 242 p.
157. Fraga D., Meulia T. Fenster S. Real-Time PCR. *Current Protocols Essential Laboratory Techniques*. 2014. Suppl. 8. P. 10.3.1–10.3.40. DOI: 10.1002/9780470089941.et1003s08
158. Wang X., Ji X. Sample Size Estimation in Clinical Research: From Randomized Controlled Trials to Observational Studies. *Chest*. 2020. Vol. 158 (1S). P. 12–20. doi: 10.1016/j.chest.2020.03.010
159. Francis G. Equivalent statistics and data interpretation. *Behavior Research Methods*. 2017. Vol. 49, issue 4. P. 1524–1538.
160. Wang X. L., Li L. Circadian Clock Regulates Inflammation and the Development of Neurodegeneration. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021. Vol. 11. Article No: 696554. doi: 10.3389/fcimb.2021.696554
161. Influence of age, gender characteristics, chronotype on the expression of core clock genes Per1, Clock, Bmal1 and Cry1 in buccal epithelium / M. Vasko, I. Marchenko, M. Shundryk et al. *Acta Biochim Pol*. 2022. Vol. 69, issue 4. P. 883–888. doi: 10.18388/abp.2020_6408
162. Коленко Ю. Г., Воловик І. А. М'ялківський К. О. Вплив захворювань тканин пародонта на якість життя пацієнтів. *Сучасна стоматологія*. 2021. № 2. С. 36–42. DOI: 10.33295/1992-576X-2021-2-36
163. Molecular biology of periodontal ligament fibroblasts and orthodontic tooth movement: Evidence and possible role of the circadian rhythm / D. A. Hilbert, S. Memmert, J. Marciniak et al. *J Orofac Orthop*. 2019. Vol. 80, issue 6. P. 336–347. doi: 10.1007/s00056-019-00195-5

164. Morphologic and gene expression analysis of periodontal ligament fibroblasts subjected to pressure / O. Fleissig, E. Reichenberg, M. Tal et al. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2018. Vol. 154, issue 5. P. 664–676. doi: 10.1016/j.ajodo.2018.01.017
165. Diurnal rhythms (DR) in gene expression in human oral mucosa: Implications for gender differences in toxicity, response and survival and optimal timing of targeted therapy (Rx) / G. A. Bjarnason, A. Seth, Z. Wang et al. *Journal of Clinical Oncology.* 2007. Vol. 25, issue 18. P. 2507. DOI:10.1200/jco.2007.25.18_suppl.2507
166. Circadian expression of clock- and tumor suppressor genes in human oral mucosa / D. Zieker, I. Jenne, I. Koenigsrainer et al. *Cell Physiol Biochem.* 2010. Vol. 26, issue 2. P. 155–166. doi: 10.1159/000320547

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЙНОЇ РОБОТИ

1. Interrelation of biological rhythms and circadian hormones producement and their impact on medicine usage / M. Y. Vasko, I. M. Tkachenko, O.V. Pavlenkova, O. A. Pysarenko // *Wiadomosci Lekarskie*. – 2021. – Т. 74, issue 8. – P. 1970-1972. PMID: 34537752.
2. Васько М. Ю. Оцінка якості життя у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості / М. Ю. Васько, І. М. Ткаченко // *Мультидисциплінарний підхід в профілактиці діагностиці і лікуванні онкологічних захворювань голови та шиї : матеріали Всеукр. наук.–практ. конф. з міжнар. участю, м. Полтава, 29 вересня 2021 р. – Полтава, 2021. – С. 12-14.*
3. Індексна оцінка пародонтологічного статусу у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості : матеріали Всеукр. міждисциплінарної наук.-практ. конф. з міжнар. участю «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя заснування УМСА)», (м. Полтава, 8 жовтня 2021 р.) / М. Ю. Васько, І. М. Ткаченко, // *Український стоматологічний альманах*. – 2021. – № 3 (дод.). – С. 17.
4. Вплив навантажень під час гігієнічних процедур на реставрації дефектів твердих тканин зубів пришийкової ділянки в контексті комп'ютерного моделювання : матеріали Всеукр. міждисциплінарної наук.-практ. конф. з міжнар. участю «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя заснування УМСА)», (м. Полтава, 8 жовтня 2021 р.) / І. М. Ткаченко, Н. М. Браїлко, А. В. Лемешко, М. Ю. Васько // *Український стоматологічний альманах*. – 2021. – № 3 (дод.). – С. 80.

5. Клінічна оцінка стану тканин пародонта у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості / М. Ю. Васько, І. М. Ткаченко, В. В. Коваленко [та ін.] // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2021. – Т. 21, вип. 3 (75). – С. 52–57.
6. Influence of age, gender characteristics, chronotype on the expression of core clock genes *Per1*, *Clock*, *Bmal1* and *Cry1* in buccal epithelium / M. Y. Vasko, I. Y. Marchenko, M. A. Shundryk, O. A. Shlykova, I. M. Tkachenko, I. P. Kaidashev // Acta Biochim Pol. – 2022. № 69(4). – P. 883-888. doi: 10.18388/abp.2020_6408. PMID: 36252103.
7. Зв'язок показників пародонтального здоров'я із особливостями циркадної ритмічності у клітинах букального епітелію : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. молодих учених «Медична наука – 2022», (м. Полтава, 2 грудня 2022 р.) / М. Ю. Васько, І. М. Ткаченко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2022. – Т. 22, вип. 3-4.– С. 105-109.
8. Особливості взаємозв'язку захворювань тканин пародонту із соматичними захворюваннями (огляд літератури) / М. Ю. Васько, І. М. Ткаченко // Український стоматологічний альманах. – 2023. - № 1. – С. 6-11.

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

На етапах виконання дисертаційної роботи про її результати доповідалося на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Мультидисциплінарний підхід в профілактиці, діагностиці і лікуванні онкологічних захворювань голови і шиї», м. Полтава 29 вересня 2021р. з темою: «Оцінка якості життя у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості», м. Полтава, 29 вересня 2021 року; на конференції «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя від заснування УМСА)», 08.10.21р з темою: «Індексна оцінка пародонтологічного статусу у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості», м. Полтава, 8 жовтня 2021 року; на конференції конференції молодих учених «Медична наука – 2021» з темою: «Клінічна оцінка стану тканин пародонта у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості», м. Полтава, 3 грудня 2021 року; на конференції молодих учених «Медична наука – 2022» з темою «Зв'язок показників пародонтального здоров'я із особливостями циркадної ритмічності у клітинах букального епітелію», м. Полтава, 2 грудня 2022 року; на конференції «Сучасні аспекти діагностики та лікування стоматологічних захворювань» з темою: «Врахування індивідуальних біологічних ритмів при лікуванні захворювань тканин пародонту», м. Полтава, 24 листопада 2023 року.

АКТИ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ, ОТРИМАНИХ У ДИСЕРТАЦІЙНІЙ РОБОТІ

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор
закладу вищої освіти
з наукової роботи

Тернопільського національного
медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
доц. п. н., проф. Кліщ І. М.
_____ 2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Дослідження рівня експресії мРНК генів циркадного годинника Per1, Cry1, Bmal1 та Clock у клітинах букального епітелію в залежності від добового типу працездатності.
2. Установа-розробник: Полтавський державний медичний університет, кафедра пропедевтики терапевтичної стоматології (36011 м. Полтава, вул. Шевченка, 23), Васько Марина Юріївна.
3. Джерело інформації: Vasko M, Marchenko I, Shundryk M, Shlykova O, Tkachenko I, Kaidashev I. Influence of age, gender characteristics, chronotype on the expression of core clock genes Per1, Clock, Bmal1 and Cry1 in buccal epithelium. Acta Biochim Pol. 2022 Oct 17. Epub ahead of print. - Vasko M, Tkachenko I. Зв'язок показників пародонтального здоров'я із особливостями циркадної ритмічності у клітинах букального епітелію. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2022; 22(3-4):105-109.
4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра ортопедичної стоматології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
5. Термін впровадження: 01.09.2022 р. – 1.12.2022 р.
6. Форма впровадження: у навчальну роботу кафедри ортопедичної стоматології: в матеріали лекцій та практичних занять при вивченні тем для студентів III курсу «Методи обстеження стоматологічного хворого. Ураження твердих тканин зубів».
7. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3): використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо особливостей циркадної ритмічності у клітинах букального епітелію, щодо виявлення десинхронозів та їх значення у процесі діагностики захворювань тканин пародонту.
7. Зауваження: немає.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри
ортопедичної стоматології
д-р мед. наук, професор

Петро ГАСЮК

АКТИ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ, ОТРИМАНИХ У ДИСЕРТАЦІЙНІЙ РОБОТІ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

проректор з наукової роботи
та інновацій Національного медичного
університету імені О.О.Богомольця,
д.мед.н., професор Земсков С.В.

« 15 » 12 2022 року

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу та навчальний процес

1. Пропозиція для впровадження: Дослідження рівня експресії мРНК генів циркадного годинника *Per1*, *Cry1*, *Bmal1* та *Clock* у клітинах букального епітелію в залежності від добового типу працездатності.

2. Установа-розробник: Національного медичного університету імені О.О.Богомольця, кафедра терапевтичної стоматології (зав.кафедри професор Коленко Ю.Г.) (01601 м. Київ, бульв. Шевченка, 13), Васько Марина Юріївна.

3. Джерела інформації: Vasko M, Marchenko I, Shundryk M, Shlykova O, Tkachenko I, Kaidashev I. Influence of age, gender characteristics, chronotype on the expression of core clock genes *Per1*, *Clock*, *Bmal1* and *Cry1* in buccal epithelium. *Acta Biochim Pol.* 2022 Oct 17. Epub ahead of print.

Vasko M, Tkachenko I. Зв'язок показників пародонтального здоров'я із особливостями циркадної ритмічності у клітинах букального епітелію. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2022;22(3-4):105-109.

4. Автор: Васько М.Ю.

5. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра терапевтичної стоматології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця.

6. Термін впровадження: вересень 2022 р. - грудень 2022 р.

7. Форма впровадження: у навчальний процес кафедри терапевтичної стоматології: в матеріали практичних занять при вивченні теми для студентів IV курсу стоматологічного факультету: «Системні та локальні фактори ризику захворювань тканин пародонта та періімплантних тканин. Стоматологічна біоплівка: формування, мікробіологічний профіль та мікробні комплекси *S.S. Socransky*, патофізіологічні механізми; фактори, що сприяють колонізації біоплівки. Механізм розвитку захворювань пародонта».

8. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п.3): використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо особливостей циркадної ритмічності у клітинах букального епітелію, щодо виявлення десинхронозів та їх значення у процесі діагностики захворювань тканин пародонту..

9. Зауваження, пропозиції: не вносилися.

10. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри, протокол № 7 від 29 листопада 2022 року.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри
терапевтичної стоматології НМУ імені О.О.Богомольця,
д. мед. н., професор

 Коленко Ю.Г.

Відповідальний за навчально-методичну роботу кафедри
терапевтичної стоматології НМУ імені О.О.Богомольця,
к.мед.н., доцент

 Григ Н.І.

Відповідальний за наукову роботу кафедри
терапевтичної стоматології НМУ імені О.О.Богомольця,
к.мед.н., доцент

 Дуднікова М.О.

АКТИ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ, ОТРИМАНИХ У ДИСЕРТАЦІЙНІЙ РОБОТІ



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор Дніпровського
державного медичного університету

професор  І.С.Шпонька

« » 2022 року

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу та навчальний процес

1. Пропозиція для впровадження: Дослідження рівня експресії мРНК генів циркадного годинника *Per1*, *Cry1*, *Bmal1* та *Clock* у клітинах букального епітелію в залежності від добового типу працездатності.

2. Установа-розробник: Полтавський державний медичний університет, кафедра пропедевтики терапевтичної стоматології (36011 м. Полтава, вул. Шевченка, 23), Васько Марина Юріївна.

3. Джерела інформації:

- Vasko M, Marchenko I, Shundyk M, Shlykova O, Tkachenko I, Kaidashev I. Influence of age, gender characteristics, chronotype on the expression of core clock genes *Per1*, *Clock*, *Bmal1* and *Cry1* in buccal epithelium. *Acta Biochim Pol.* 2022 Oct 17. Epub ahead of print.
- Vasko M, Tkachenko I. Зв'язок показників пародонтального здоров'я із особливостями циркадної ритмічності у клітинах букального епітелію. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії.* 2022;22(3-4):105-109.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра терапевтичної стоматології Дніпровського медичного державного університету.

5. Термін впровадження: вересень 2022 р. - грудень 2022 р.

6. Форма впровадження: у навчальну роботу кафедри терапевтичної стоматології: в матеріали лекцій та практичних занять при вивченні тем для студентів III курсу «Методи обстеження стоматологічного хворого. Ураження твердих тканин зубів».

7. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в

джерелах інформації (п. 3): використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо особливостей циркадної ритмічності у клітинах букального епітелію, щодо виявлення десинхронозів та їх значення у процесі діагностики захворювань тканин пародонту.

8. Зауваження, пропозиції: не вносилися.

9. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри, протокол № 3 від 27 вересня 2022 року.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри
терапевтичної стоматології ДДМУ
д. мед. н., професор



Андрій САМОЙЛЕНКО



АКТИ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ, ОТРИМАНИХ У ДИСЕРТАЦІЙНІЙ РОБОТІ



1. **Пропозиція для впровадження:** Внесок експресії комплексу мікроРНК в патогенез хронічного пародонтиту, для розробки і оцінки методів таргетного лікування.
2. **Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет, кафедра пропедевтики терапевтичної стоматології (36011 м. Полтава, вул. Шевченка 23), Васько Марина Юріївна.
3. **Джерела інформації:** Vasko M, Marchenko I, Shundyk M, Shlykova O, Tkachenko I, Kaidashev I. Influence of age, gender characteristics, chronotype on the expression of core clock genes Per1, Clock, Bmal1 and Cry1 in buccal epithelium. Acta Biochim Pol. 2022 Oct 17;69(4):883-888.
4. **Назва установи, де відбулося впровадження:** впроваджено у Комунальному підприємстві “3-а міська клінічна поліклініка Полтавської міської ради”, пров. Рибальський 10в, м. Полтава, 36004.
5. **Форма впровадження:** лікувальна робота.
6. **Термін впровадження:** липень 2023 року – лютий 2024 року.
7. **Загальна кількість спостережень:** 14
8. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3)** Ефективність відповідає вказаному критерію

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організацій, що впровадила
Дослідження експресії комплексу мікроРНК дозволяє розробити та оцінити методи таргетного лікування	92,5%	90,3%

9. **Зауваження, пропозиції** – немає

Відповідальний за впровадження:

Завідувач
кафедри пропедевтики
терапевтичної стоматології
д.мед.н., професор

Ірина ТКАЧЕНКО

АКТИ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ, ОТРИМАНИХ У ДИСЕРТАЦІЙНІЙ РОБОТІ

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар
Комунального підприємства
“4-а міська клінічна лікарня
Полтавської міської ради
ім. Л.Ф. Курасдова”
Погребняк Л.О.

2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Внесок експресії комплексу мікроРНК в патогенез хронічного пародонтиту, для розробки і оцінки методів таргетного лікування.
2. **Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет, кафедра пропедевтики терапевтичної стоматології (36011 м. Полтава, вул. Шевченка 23), Васько Марина Юріївна.
3. **Джерела інформації:** Vasko M, Marchenko I, Shundyk M, Shlykova O, Tkachenko I, Kaidashev I. Influence of age, gender characteristics, chronotype on the expression of core clock genes Per1, Clock, Bmal1 and Cry1 in buccal epithelium. Acta Biochim Pol. 2022 Oct 17;69(4):883-888.
4. **Назва установи, де відбулося впровадження:** впроваджено у Комунальному підприємстві “4-а міська клінічна лікарня Полтавської міської ради ім. Л.Ф. Курасдова”, вул. Залізна 17, м. Полтава, 36000.
5. **Форма впровадження:** лікувальна робота.
6. **Термін впровадження:** липень 2023 року - грудень 2023 року.
7. **Загальна кількість спостережень:** 14
8. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3)** Ефективність відповідає вказаному критерію

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Дослідження експресії комплексу мікроРНК дозволяє розробити та оцінити методи таргетного лікування	92,5%	90,3%

9. **Зауваження, пропозиції – немає**

Відповідальний за впровадження:

Головний лікар
Комунального підприємства “4-а міська
клінічна лікарня Полтавської міської ради
ім. Л.Ф. Курасдова”



Погребняк Л.О.

АКТИ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ, ОТРИМАНИХ У ДИСЕРТАЦІЙНІЙ РОБОТІ

ЗАТВЕРДЖУЮ


 Головний лікар
 Комунальне підприємство
 “Полтавський обласний центр
 стоматології – стоматологічна
 клінічна поліклініка”
 Полтавської обласної ради
 Петро СКРИПНИКОВ
 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Внесок експресії комплексу мікроРНК в патогенез хронічного пародонтиту, для розробки і оцінки методів таргетного лікування.
2. **Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет, кафедра пропедевтики терапевтичної стоматології (36011 м. Полтава, вул. Шевченка 23), Васько Марина Юрївна.
3. **Джерела інформації:** Vasko M, Marchenko I, Shundryk M, Shlykova O, Tkachenko I, Kaidashev I. Influence of age, gender characteristics, chronotype on the expression of core clock genes Per1, Clock, Bmal1 and Cry1 in buccal epithelium. Acta Biochim Pol. 2022 Oct 17;69(4):883-888.
4. **Назва установи, де відбулося впровадження:** впроваджено в Комунальне підприємство “Полтавський обласний центр стоматології - стоматологічна клінічна поліклініка” Полтавської обласної ради, вул. Стрітенська 50, м. Полтава, 36011.
5. **Форма впровадження:** лікувальна робота.
6. **Термін впровадження:** липень 2023 року - грудень 2023 року.
7. **Загальна кількість спостережень:** 14
8. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3)** Ефективність відповідає вказаному критерію

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організацій, що впровадила
Дослідження експресії комплексу мікроРНК дозволяє розробити та оцінити методи таргетного лікування	92,5%	90,3%

9. **Зауваження, пропозиції** – немає

Відповідальний за впровадження:

Головний лікар
 Комунальне підприємство “Полтавський обласний
 центр стоматології – стоматологічна клінічна
 поліклініка” Полтавської обласної ради


 Петро СКРИПНИКОВ

**Анкета для визначення хронотипу працездатності людини
(тест Хорна-Остберга в модифікації Степанової)**

ПІБ _____

Стать _____ вік _____

I. Дайте відповідь на питання анкети, відмітивши відповідні бали:

1. Коли б Ви хотіли вставати, якби були абсолютно вільні у виборі свого розпорядку дня і керувалися при цьому виключно особистими бажаннями?

Час, год.		Бали
Зимою	Влітку	
5.00-6.45	4.00-5.45	5
6.46-8.15	5.46-7.15	4
8.16-10.45	7.16-9.45	3
10.46-12.00	9.46-11.00	2
12.01-13.00	11.01-12.00	1

2. Коли б Ви хотіли лягати спати, якби планували свій вечірній час абсолютно вільно і керувалися б при цьому виключно особистими бажаннями?

Час, год.		Бали
Зимою	Влітку	
20.00-20.45	21.00-21.45	5
20.46-21.30	21.46-22.30	4
21.31-00.15	22.31-01.15	3
00.16-01.30	01.16-02.30	2
01.31-03.00	02.31-04.00	1

3. Як гостро Ви відчуваєте потребу в будильнику, якщо вранці Вам необхідно встати в точно визначений час?

Зовсім немає потреби	4
В окремих випадках	3
Потреба в будильнику досить велика	2
Будильник зовсім не потрібний	1

4. Якби Вам довелося готуватися до здачі іспитів в умовах жорсткого ліміту часу і використовувати для занять ніч (23.00-02.00 год.), наскільки продуктивною була б Ваша робота в цей час?

Абсолютно марною, зовсім не міг би працювати	4
Була б деяка користь	3
Робота була б досить ефективною	2
Робота була б високоефективною	1

5. Чи легко Вам вставати вранці в звичайних умовах?

Дуже складно	1
Досить складно	2
Досить легко	3
Дуже легко	4

6. Чи відчуваєте Ви, що повністю прокинулися в перші півгодини після підйому?

Дуже велика сонливість	1
Є деяка сонливість	2
Доволі ясна голова	3
Повна ясність думки	4

7. Який Ваш апетит в перші півгодини після підйому?

Апетиту зовсім немає	1
Апетит знижений	2
Доволі гарний апетит	3
Прекрасний апетит	4

8. Якби Вам довелося готуватися до іспитів в умовах жорсткого ліміту часу і використовувати для підготовки ранок (4-7 год.), наскільки продуктивною була б Ваша робота в цей час?

Абсолютно марною, зовсім не міг би працювати	1
Була б деяка користь	2
Робота була б досить ефективною	3
Робота була б високоєфективною	4

9. Чи відчуваєте Ви фізичну втому в перші півгодини після підйому?

Дуже велика млявість (аж до повної розбитості)	1
Невелика млявість	2
Незначна бадьорість	3
Повна бадьорість	4

10. Якщо Ваш наступний день вільний від роботи, коли Ви ляжете спати?

Не пізніше, ніж завжди	4
Пізніше на 1 годину та менше	3
На 1-2 години пізніше	2

11. Чи легко Ви засинаєте в звичайних умовах?

Дуже складно	1
Доволі складно	2
Доволі легко	3
Дуже легко	4

12. Ви вирішили зміцнити своє здоров'я за допомогою фізичної культури. Ваш друг запропонував займатися разом по 1-ій годині два рази на тиждень. Для Вашого друга найкраще це робити від 7-ої до 8-ої години ранку. Чи є цей період найкращим і для Вас?

В цей час я б знаходився в гарній формі	4
Я був би у достатньо гарному стані	3
Мені було би складно	2
Мені було би дуже складно	1

13. Коли Ви увечері відчуваєте себе настільки втомленим, що повинні лягти спати?

Час, год.	Бали
20.00-21.00	5
21.01-22.15	4
22.16-00.45	3
00.46-2.00	2
2.01-3.00	1

14. При виконанні двогодинної роботи, що вимагає від Вас повної мобілізації розумових сил, який з 4-х можливих періодів Ви б обрали для цієї роботи, якби були абсолютно вільні у виборі свого розпорядку дня і керувалися при цьому виключно особистими бажаннями?

Час, год.	Бали
8.00-10.00	6
11.00-13.00	4
15.00-17.00	2
19.00-21.00	0

15. Наскільки велика ваша втома до 23-ї години?

Дуже втомлююсь	5
Помітно втомлююсь	3
Злегка втомлююсь	2
Зовсім не втомлююсь	0

16. З якоїсь причини Вам довелося лягти спати на декілька годин пізніше, ніж зазвичай. На наступний ранок немає необхідності вставати в певний час. Який з чотирьох запропонованих варіантів Вам найбільше підходить?

Прокинувся в звичайний час і більше не засну	4
Прокинувся в звичайний час і буду дрімати	3
Прокинувся в звичайний час і знову засну	2
Прокинувся пізніше, ніж зазвичай	1

17. Ви повинні чергувати вночі з 4-ої до 6-ої годин. Наступний день у Вас вільний. Який з чотирьох запропонованих варіантів для Вас найбільш прийнятний?

Спати буду тільки після нічного чергування	1
Перед чергуванням подрімаю, а після чергування ляжу спати	2
Перед чергуванням добре висплюся, а після чергування ще подрімаю	3
Повністю висплюся перед чергуванням	4

18. Ви повинні протягом 2-х годин виконувати важку фізичну роботу. Який час Ви виберете для цього, якщо будете повністю вільні у плануванні свого розпорядку дня і зможете керуватися виключно особистими бажаннями?

Час, год.	Бали
8.00-10.00	4
11.00-13.00	3
15.00-17.00	2
19.00-21.00	1

19. Ви вирішили всерйоз зайнятися спортом. Ваш друг пропонує тренуватися разом два рази в тиждень по 1-ій годині, найкращий час для нього 22-23 години. Наскільки сприятливим, судячи з самопочуття, був би цей час для Вас?

Так, я був би у гарній формі	1
Мабуть, я був би в прийнятній формі	2
Дещо пізно, я був би у поганій формі	3
Ні, у цей час я зовсім не зміг би тренуватися	4

20. О котрій годині Ви б хотіли вставати в дитинстві під час літніх канікул, якщо години підйому обиралися би виключно за Вашим особистим бажанням?

Час, год.	Бали
5.00-6.45	5
6.46-7.45	4
7.46-9.45	3
9.46-10.45	2
10.46-12.00	1

21. Уявіть собі, що Ви можете вільно обирати свій робочий час. Припустимо, Ви маєте 5-годинний робочий день (включаючи перерви), Ваша робота цікава і задовольняє Вас. Виберіть 5 безперервних годин, коли ефективність Вашої роботи була б найвищою.

Час, год	Бали
00.01-5.00	1
5.01-8.00	5
8.01-10.00	4
10.01-16.00	3
16.01-21.00	2
21.01-24.00	1

22. У який час доби Ви повністю досягаєте «вершини» своєї трудової діяльності?

Час, год.	Бали
00.01-4.00	1
4.01-8.00	5
8.01-9.00	4

9.01-14.00	3
14.01-17.00	2
17.01-24.00	1

23. Іноді доводиться чути про людей ранкового і вечірнього типу. До якого з цих типів Ви відносите себе?

Чітко до ранкового	6
Скоріше до ранкового, ніж до вечірнього	4
Скоріше до вечірнього, ніж до ранкового	2
Чітко до вечірнього	0

II. Підрахуйте суму балів. $\Sigma =$ _____

III. Оцініть отриманий результат:

Більше 92	– чітко виражений ранковий тип;
77-91	– слабо виражений ранковий тип;
58-76	– аритмічний тип;
42-57	– слабо виражений вечірній тип;
Ниже 41	– чітко виражений вечірній тип.

IV. Зробіть висновок про властивий Вам добовий хронотип працездатності.

Висновок: _____

Анкета оцінки якості життя MOS SF-36 (Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Status)

ІНСТРУКЦІЯ

Цей опитувальник містить питання, що стосуються Ваших поглядів на власне здоров'я. Представлена Вами інформація допоможе слідкувати за тим, як Ви себе відчуваєте, і наскільки добре справляєтесь зі своїми звичайними навантаженнями. Дайте відповідь на кожне питання, відмічаючи обрану Вами відповідь, як це вказано. Якщо Ви не впевнені в тому, як відповісти на запитання, будь ласка, оберіть ту відповідь, яка найбільш чітко відображає Вашу думку.

1. У цілому Ви би оцінили стан свого здоров'я як (обведіть одну цифру):

- Відмінне1
 Дуже добре2
 Добре3
 Посереднє4
 Погане5

2. Як би Ви оцінили своє здоров'я порівняно з тим, що було рік тому? (обведіть одну цифру)

- Значно краще, ніж рік тому1
 Дещо краще, ніж рік тому2
 Приблизно так само, як рік тому3
 Дещо гірше, ніж рік тому4
 Значно гірше, ніж рік тому5

3. Наступні питання стосуються фізичних навантажень, із якими Ви, можливо, стикаєтесь протягом свого звичайного дня. Чи обмежує Вас стан Вашого здоров'я у даний час у виконанні перерахованих нижче фізичних навантажень? Якщо так, то наскільки? (обведіть одну цифру у кожному рядку).

	Вид фізичних навантажень	Так, значно обмежує	Так, дещо обмежує	Ні, зовсім не обмежує
А	Важкі фізичні навантаження, такі як біг, підняття ваги, заняття силовими видами спорту	1	2	3
Б	Помірні фізичні навантаження, такі як пересунути стіл, попрацювати із пирососом, зібрати гриби та ягоди	1	2	3
В	Підняти та нести сумку з продуктами	1	2	3
Г	Піднятися пішки сходами декілька поверхів	1	2	3
Д	Піднятися пішки на один поверх	1	2	3
Є	Нахилитися, встати на коліна, сісти навпочіпки	1	2	3
Ж	Пройти відстань більше одного кілометра	1	2	3
З	Пройти відстань в декілька кварталів	1	2	3
І	Пройти відстань в один квартал	1	2	3
К	Самостійно вимитися, одягнутися	1	2	3

4. Чи бувало за останні 4 тижні, що Ваш фізичний стан викликав труднощі у Вашій роботі чи іншій звичайній повсякденній діяльності, внаслідок чого (обведіть одну цифру в кожному рядку):

		Так	Ні
А	Прийшлося скоротити кількість часу, що витрачається на роботу чи інші справи	1	2
Б	Виконали менше, ніж хотіли	1	2
В	Ви були обмежені у виконанні певного виду роботи або іншої діяльності	1	2
Г	Були труднощі при виконанні своєї роботи або інших справ (наприклад, вони вимагали додаткових зусиль)	1	2

5. Чи бувало за останні 4 тижні, що Ваш емоційний стан викликав труднощі у Вашій роботі або іншій звичайній повсякденній діяльності, внаслідок чого (обведіть одну цифру в кожному рядку):

		Так	Ні
А	Прийшлося скоротити кількість часу, що витрачається на роботу чи інші справи	1	2
Б	Виконали менше, ніж хотіли	1	2
В	Виконали свою роботу або інші справи не так акуратно, як звичайно	1	2

6. Наскільки Ваш фізичний чи емоційний стан протягом останніх 4 тижнів заважав Вам проводити час із сім'єю, друзями, сусідами або у колективі? (обведіть одну цифру)

Зовсім не заважало1
 Дещо2
 Помірно3
 Сильно4
 Дуже сильно5

7. Наскільки сильний фізичний біль Ви відчували за останні 4 тижні? (обведіть одну цифру)

Зовсім не відчував(ла)1
 Дуже слабкий2
 Слабкий3
 Помірний4
 Сильний5
 Дуже сильну6

8. Наскільки біль протягом 4 тижнів заважала Вам займатись Вашою нормальною роботою, включаючи роботу поза домом і по дому? (обведіть одну цифру)

Зовсім не заважало1
 Дещо2
 Помірно3
 Сильно4
 Дуже сильно5

9. Наступні питання стосуються того, як Ви себе відчували і яким був Ваш настрій протягом останніх 4 тижнів. Будь ласка, на кожне питання дайте одну відповідь, яка найбільш відповідає Вашим відчуттям. Як часто протягом останніх 4 тижнів (обведіть одну цифру в кожному рядку):

		Весь час	Більшу частину часу	Часто	Інколи	Рідко	Ні разу
А	Ви відчували себе бадьорим(ою)?	1	2	3	4	5	6
Б	Ви сильно нервували?	1	2	3	4	5	6
В	Ви відчували себе таким(ою) пригніченим(ою), що ніщо не могло Вас взбадьорити?	1	2	3	4	5	6
Г	Ви відчували себе спокійним(ою) і умиротвореним(ою)?	1	2	3	4	5	6
Д	Ви відчували себе повним(ою) сил та енергії?	1	2	3	4	5	6
Є	Ви відчували себе сумним(ою)?	1	2	3	4	5	6
Ж	Ви відчували себе замученим(ою)?	1	2	3	4	5	6
З	Ви відчували себе щасливим(ою)?	1	2	3	4	5	6
І	Ви відчували себе втомленим(ою)?	1	2	3	4	5	6

10. Як часто за останні 4 тижні Ваш фізичний або емоційний стан заважав Вам активно спілкуватися з людьми? Наприклад, відвідувати рідних, друзів тощо (обведіть одну цифру)

Весь час1
 Більшу частину часу2
 Інколи3

Рідко4

Ні разу5

11. Наскільки ПРАВИЛЬНИМ чи НЕПРАВИЛЬНИМ представляється по відношенню до Вас кожне із нижче вказаних тверджень? (обведіть одну цифру в кожному рядку)

		Безперечно правильно	В основному правильно	Не знаю	В основному неправильно	Безперечно неправильно
А	Мені здається, що я більше схильний(а) до хвороб, ніж інші	1	2	3	4	5
Б	Моє здоров'я не гірше, ніж у більшості моїх знайомих	1	2	3	4	5
В	Я очікую, що мій стан здоров'я погіршиться	1	2	3	4	5
Г	У мене відмінне здоров'я	1	2	3	4	5

Виписка із медичної карти стоматологічного хворого №43/о до лікування

01.01.2021 Пацієнт Н., 41 років звернувся на кафедру пропедевтики терапевтичної стоматології ПДМУ зі скаргами на кровоточивість ясен при чистці зубів, почервоніння і набряк ясен, рухливість передніх зубів нижньої щелепи.

Об'єктивно: глибина присінку рота 6 мм. Вузечки губ, язика прикріплені нормально. Аномалії положення окремих зубів, прикусу, а також зубних рядів відсутні. У зубах 17, 16, 37, 36, 43, 46, 47 наявні пломби, що відповідають всім вимогам. У зубі 43 проведено ендодонтичне лікування кореневого каналу. Пломбування щільне, рівномірне по всій довжині до верхівки. Каріозні порожнини та некаріозні ураження відсутні. Відмічається рухливість зубів 42, 41, 31, 32 III ступеня за Ентіним, зубів 13, 12, 11, 21, 22, 23 II ступеня за Ентіним.

За допомогою пародонтального зонда вимірюється рівень ясенного краю та глибина пародонтальних кишень, обраховується втрата епітеліального прикріплення із занесенням до пародонтальної карти. Під час зондування визначали індекс кровоточивості ВОР у 4 точках біля кожного зуба: вестибулярної, оральної та двох апроксимальних. ВОР = 21,6%. Даний показник свідчить про середній ризик виникнення запалення ясен. Проведена оцінка гігієнічного стану порожнини рота: визначення спрощеного індексу гігієни порожнини рота Гріна-Верміліона (ОHI-S). ОHI-S = 3,0. Даний показник свідчить про погану гігієну порожнини рота. Проведена оцінка запалення ясен: папілярно-маргінально-альвеолярний індекс (РМА) в модифікації Parma. РМА = 31,2%. Даний показник свідчить про середній ступінь гінгівіту. Проведена оцінка тяжкості запалення тканин пародонту:

пародонтальний індекс за Расселом (PI). PI = 5,7. Даний показник свідчить про тяжкий ступінь пародонтиту.

Проведене анкетування на визначення рівня якості життя SF-36. Після інтерпретації результатів отримано: фізичний компонент здоров'я (PH) = 54,5; психічний компонент здоров'я (MH) = 44,2. Проведене анкетування на визначення хронотипу (тест Хорна-Остберга в модифікації Степанової С.І.). Після інтерпретації результатів отримано: слабко виражений ранковий тип – «жайворонок».

План лікування:

- 1) Прийняття рішення про необхідність видалення окремих зубів.
- 2) Санація порожнини рота, усунення місцевих травмуючих чинників.
- 3) Професійна гігієна порожнини рота: ультразвуковий та ручний скейлінг, закритий кюретаж, поліровка зубів за допомогою Air-Flow.
- 4) Аплікація на ясна гелю з метронідазолом і хлоргексидином.
- 5) Навчання навичкам гігієни порожнини рота.
- 6) Підбір засобів індивідуальної гігієни.
- 7) Призначення місцевого та загального медикаментозного лікування.
- 8) За показаннями тимчасове шинкування, протезування та ортодонтичне лікування.

Наступне відвідування через 3 місяці.

- 9) Оцінка стану тканин пародонту, за необхідності повторна під'ясення інструментальна обробка.

Наступне відвідування через 6 місяців.

- 10) Оцінка відповіді тканин пародонту на проведену пародонтальну терапію.
- 11) Прийняття рішення про доцільність хірургічного лікування.

Підтримуюча пародонтальна терапія та диспансерне спостереження 2 рази на рік.

Лікування: професійна гігієна порожнини рота: ультразвуковий та ручний скейлінг, закритий кюретаж, поліровка зубів Air-Flow порошком

Регіо. Іригація 0,05% р-ном хлоргексидину біглюконату, «Метрогіл-Дента» у пародонтальні кишені, NBF-гель на ясна. Проведене навчання навичкам гігієни порожнини рота. Підібрані засоби індивідуальної гігієни порожнини рота: зубна щітка Gum Acti Vital, зубна паста GUM Paroex 0,06% хлоргексидину, ополіскувач для порожнини рота GUM Paroex 0,06% хлоргексидину, міжзубні щітки Easy Pick. Рекомендовано видалення 32, 31, 41, 42, лікування кореневих каналів та шинування 13, 12, 11, 21, 22, 23, лікування кореневих каналів 26, 46. «Піоглітазон» 30 мг 1 р/день зранку 30 днів.





Виписка із медичної карти стоматологічного хворого №43/о через 3 місяці після лікування

03.04.2021 Об'єктивно: глибина присінку рота 6 мм. Вузечки губ, язика прикріплені нормально. Аномалії положення окремих зубів, прикусу, а також зубних рядів відсутні. У зубах 17, 16, 37, 36, 43, 46, 47 наявні пломби, що відповідають всім вимогам. У зубі 43 проведено ендодонтичне лікування кореневого каналу. Пломбування щільне, рівномірне по всій довжині до верхівки. Каріозні порожнини та некаріозні ураження відсутні. Відмічається рухливість зубів 42, 41, 31, 32 III ступеня за Ентіним, зубів 13, 12, 11, 21, 22, 23 II ступеня за Ентіним.

За допомогою пародонтального зонда вимірюється рівень ясенного краю та глибина пародонтальних кишень, обраховується втрата епітеліального прикріплення із занесенням до пародонтальної карти. Під час зондування визначали індекс кровоточивості ВОР. $ВОР = 6,5\%$. Даний показник свідчить про низький рівень ризику виникнення запалення ясен. Проведена оцінка гігієнічного стану порожнини рота: визначення спрощеного індексу гігієни порожнини рота Гріна-Верміліона (ОНІ-S). $ОНІ-S = 0,7$. Даний показник свідчить про задовільну гігієну порожнини рота. Проведена оцінка запалення ясен: папілярно-маргінально-альвеолярний індекс (РМА) в модифікації Parma. $РМА = 8,3\%$. Даний показник свідчить про легкий ступінь гінгівіту. Проведена оцінка тяжкості запалення тканин пародонту: пародонтальний індекс за Расселом (PI). $PI = 1,2$. Даний показник свідчить про легкий ступінь пародонтиту.

Лікування: інфільтраційна та мандибулярна анестезія Sol. Articaini 4% - 1,7ml, ізоляція кофердам, препарування, розкриття порожнини зубів, інструментальна та медикаментозна обробка каналів 5,25% р-ном гіпохлориту натрію, пломбування гаряча гутаперча, постійна пломба

«Spectrum» А2 зубів 13, 12, 11, 21, 22, 23, 26, 46. Ментальна анестезія Sol.
Articaini 4% - 1,7ml, видалення зубів 32, 31, 41, 42. Гемостаз.

Виписка із медичної карти стоматологічного хворого №43/о через 6 місяців після лікування

02.07.2021 Об'єктивно: глибина присінку рота 6 мм. Вузечки губ, язика прикріплені нормально. Аномалії положення окремих зубів, прикусу, а також зубних рядів відсутні. У зубах 17, 16, 37, 36, 43, 46, 47 наявні пломби, що відповідають всім вимогам. У зубі 43, 13, 12, 11, 21, 22, 23, 26, 46 проведено ендодонтичне лікування кореневих каналів. Пломбування щільне, рівномірне по всій довжині до верхівки. Каріозні порожнини та некаріозні ураження відсутні. Патологічна рухливість зубів відсутня.

За допомогою пародонтального зонда вимірюється рівень ясенного краю та глибина пародонтальних кишень, обраховується втрата епітеліального прикріплення із занесенням до пародонтальної карти. Під час зондування визначали індекс кровоточивості ВОР. $ВОР = 8,5\%$. Даний показник свідчить про низький рівень ризику виникнення запалення ясен. Проведена оцінка гігієнічного стану порожнини рота: визначення спрощеного індексу гігієни порожнини рота Гріна-Верміліона (ОНІ-S). $ОНІ-S = 0,5$. Даний показник свідчить про добру гігієну порожнини рота. Проведена оцінка запалення ясен: папілярно-маргінально-альвеолярний індекс (РМА) в модифікації Parma. $РМА = 14,5\%$. Даний показник свідчить про легкий ступінь гінгівіту. Проведена оцінка тяжкості запалення тканин пародонту: пародонтальний індекс за Расселом (РІ). $РІ = 1,1$. Даний показник свідчить про легкий ступінь пародонтиту.

Лікування: професійна гігієна порожнини рота: ультразвуковий та ручний скейлінг, закритий кюретаж, поліровка зубів Air-Flow порошком Регіо. Іригація 0,05% р-ном хлоргексидину біглюконату, «Метрогіл-Дента» у пародонтальні кишень, NBF-гель на ясна.

Виписка із медичної карти стоматологічного хворого №43/о через 1 рік після лікування

02.01.2022 Об'єктивно: глибина присінку рота 6 мм. Вузечки губ, язика прикріплені нормально. Аномалії положення окремих зубів, прикусу, а також зубних рядів відсутні. У зубах 17, 16, 37, 36, 43, 46, 47 наявні пломби, що відповідають всім вимогам. У зубі 43, 13, 12, 11, 21, 22, 23, 26, 46 проведено ендодонтичне лікування кореневих каналів. Пломбування щільне, рівномірне по всій довжині до верхівки. Каріозні порожнини та некаріозні ураження відсутні. Патологічна рухливість зубів відсутня.

За допомогою пародонтального зонда вимірюється рівень ясенного краю та глибина пародонтальних кишень, обраховується втрата епітеліального прикріплення із занесенням до пародонтальної карти. Під час зондування визначали індекс кровоточивості ВОР. $ВОР = 7,3\%$. Даний показник свідчить про низький рівень ризику виникнення запалення ясен. Проведена оцінка гігієнічного стану порожнини рота: визначення спрощеного індексу гігієни порожнини рота Гріна-Верміліона (ОНІ-S). $ОНІ-S = 0,5$. Даний показник свідчить про добру гігієну порожнини рота. Проведена оцінка запалення ясен: папілярно-маргінально-альвеолярний індекс (РМА) в модифікації Parma. $РМА = 9,5\%$. Даний показник свідчить про легкий ступінь гінгівіту. Проведена оцінка тяжкості запалення тканин пародонту: пародонтальний індекс за Расселом (РІ). $РІ = 1,1$. Даний показник свідчить про легкий ступінь пародонтиту.

Проведене анкетування на визначення рівня якості життя SF-36. Після інтерпретації результатів отримано: фізичний компонент здоров'я (РН) = 58,5; психічний компонент здоров'я (МН) = 40,5.

Лікування: професійна гігієна порожнини рота: ультразвуковий та ручний скейлінг, закритий кюретаж, поліровка зубів Air-Flow порошком

Регіо. Іригація 0,05% р-ном хлоргексидину біглоконату, «Метрогіл-Дента» у пародонтальні кишечі, NBF-гель на ясна.



