

АНОТАЦІЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Результати УЗДГ тканин пародонта в I групі виявили збільшення індексу пульсації Гослінга Рі та зниження індексу Пурселя Рі, що відображає низький тонус стінок судин та розширення стінок артеріол; зниження швидкості слиновиділення та рН ротової рідини. Біохімічні маркери РП в I групі були гірші ніж у II-ій групі: активність каталази, лізоциму та значення АПІ нижчі (на 32,6%, 42,6% і 50,9% відповідно), вміст МДА, ДК, СОД (на 38%, 46,2% і 36,7% відповідно), активність уреаз (на 47,5%), еластази (на 72,8%) – значно вищі. СД у курців зростав у порівнянні з групою порівняння та контролю. У пацієнтів I групи результати ПЛР-аналізу виявив найвищий рівень пародонтопатогенів та поширення *H.pylori* (62,5%), що узгоджувалось з даними ШУТ з матеріалом з РП (70,8%).

На *II етапі* клінічних досліджень визначали ефективність застосування ЛПК, який включав: розроблений гель (наносили на ясна у кількості 0,05-0,2г), вплив ультрафонофорезу (частота коливань 830 кГц, інтенсивність 0,4 Вт/см² у

імпульсному режимі, експозицією 5 хв., один раз на добу, загальним курсом 10 процедур через день), самостійні аплікації гелю тонким шаром, 2-3 рази на добу через рівні проміжки часу, після прийому їжі та гігієнічних заходів РП, експозицією 15 хвилин; призначення пробіотичного препарату по 1 пастильці 2 рази на добу (1-а пастилка після сніданку та гігієни РП, 2-а пастилка перед сном, після прийому їжі та гігієнічних заходів РП, до повного розсмоктування у РП, за 2 години до або через 2 години після прийому антибіотиків та через 30 хвилин після аплікації гелю, впродовж 2 тижнів); призначення ангіопротекторного препарату по 1 таблетці 1000 мг на добу, під час сніданку, впродовж 6 місяців. ЛПК призначали разом з базовою терапією ХГП початкового, I ступеня. Профілактичний курс для даної категорії хворих – в режимі лікування 3 рази на рік. В залежності від обраного способу лікування пацієнти I групи розподілені на дві підгрупи. У підгрупі Г1.1, n=24 крім базової терапії ХГП призначали ЛПК, хворим другої підгрупи (Г1.2, n=24) крім базової терапії ХГП – процедури ультрафонофорезу з плацебо. Пацієнтам II групи (n=22) окрім базової терапії ХГП призначали ЛПК. Ефективність лікування оцінювали одразу після ЛПК та впродовж 18 місяців від початку терапевтичного втручання. У пацієнтів підгрупи Г1.1, стан гігієни РП, згідно показника індексу ОНІ-S, покращився вже на 7 добу лікування та зберігав позитивну динаміку у віддалені строки спостереження. Показники індексів РІ, РМА та індексу кровоточивості були у позитивній динаміці, як у найближчі, так і у віддалені строки. Пацієнти підгрупи Г1.2, мали менш виражену позитивну динаміку за показниками ОНІ-S, РІ, РМА та індексу кровоточивості як у найближчі, так і у віддалені строки спостереження. Результати УЗДГ кровотоку пародонта в підгрупах Г1.1 та Г1.2 після лікування констатували повільні позитивні зміни: індекс Рі у підгрупі Г1.1 знизився на 20,2% та індекс Рі збільшився на 42,2% у порівнянні із такими до лікування. Через 6 та 18 місяців індекс Рі досяг показників норми, а індекс Рі – лише через 18 місяців. У підгрупі Г1.2 індекс Рі безпосередньо після лікування залишився без змін, в той час як індекс Рі зріс на 34,5% у порівнянні з показником до лікування. Лише через 18 місяців в цій підгрупі показники досягли значень норми. Показники швидкості слиновиділення та рН ротової рідини в підгрупі Г1.1 у найближчі та віддалені строки спостереження також були кращі у порівнянні

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

Наукова новизна отриманих результатів: вперше вивчався одночасний вплив тютюнопаління і ХГГ, асоційованого з *H.pylori*, на стан тканин пародонта та вплив запропонованого ЛПК у цієї категорії хворих для лікування і профілактики ХГП початкового, I ступеня; вперше визначено зміни в тканинах пародонта при моделюванні даних коморбідних патологій у щурів та вивчено властивості й ефективність розробленого гелю на відтворених моделях; уточнено наукові дані щодо наявності інфекції *Helicobacter pylori*.

Практичне значення результатів дослідження полягає у розробці, обґрунтуванні і впровадженні ЛПК та способі його використання для місцевого лікування та профілактики захворювань тканин пародонта у тютюнозалежних пацієнтів та у пацієнтів, які не палять, з ХГГ, асоційованим з *H.pylori*. До складу ЛПК

входить гель «Апісан» (патент на корисну модель України №121919, патент на корисну модель України №130112), пробіотичний препарат комбінації штамів *Lactobacillus reuteri* та ангіопротекторний препарат мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції.

Висновки.

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

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

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

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

4. Для профілактики і лікування ХГП у тютюнозалежних пацієнтів на тлі ХГГ, асоційованого з *H. pylori*, запропонований ЛПК, який складається із застосування розробленого гелю як у поєднанні з ультрафонофорезом, так і у вигляді

аплікацій на ясна; пробіотичного препарату комбінації штамів *Lactobacillus reuteri* та ангіопротекторного препарату мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції. Профілактичний курс являв собою прийом комплексу препаратів в режимі лікування 3 рази на рік (ангіопротекторний препарат згідно з інструкцією до застосування).

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

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

ANNOTATION

Zolotukhina O.L. Clinical and experimental substantiation of the use of treatment and prophylactic complex in tobacco dependent patients with chronic

generalized periodontitis associated with chronic hyperacid gastritis. — Qualifying scientific work written as a manuscript.

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

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

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

In order to achieve the aim of the study, experimental studies were conducted in 2 stages. At the first stage the properties of the developed “Apisan” gel for oral care under conditions of periodontitis reproduction against a background of simulated hyperacid gastritis and tobacco intoxication were studied. The experiment was performed in 2 stages. The 1st stage — study of changes in periodontal tissues on 32 white Wistar rats of both sexes, two months of age, herd breeding, which were kept on the ONMedU vivarium the standard diet. All the animals were divided into 4 groups depending on the reproduced model. Modeling of periodontitis was performed by the “ligature model” principle. Reproduction of smoking was carried out by fumigation with tobacco smoke in a special plastic sealed chamber. Gastrointestinal lesions in rats were induced by the addition of ammonium acetate 2 g/l to drinking water for 10 days, after 3 days followed by per os administration 0.4 ml suspension of *Helicobacter pylori* 5.108 CFU/ml twice a day for 7 days. Hyperacid gastritis was reproduced by a single injection of 5% acetic acid solution at the rate of 4 ml/kg body weight through a tube 5 days before the start of the experiment. At the second stage of the experiment the efficacy of the developed gel and the comparison gel local usage was studied on 40 Wistar rats of the same sex, age, breeding and diet, and were divided into 5 groups by 8 rats each. Periodontitis reproduction combined with hyperacid gastritis and tobacco intoxication revealed disorders in the periodontal tissues: increase in

bacterial contamination (by urease activity), lipid peroxidation (LP) intensification (by malonic dialdehyde level (MDA), inflammation development (by elastase activity) against a background of decrease of non-specific antibacterial defence (lysozyme activity) and antioxidant defence inhibition (catalase activity). The developed gel in periodontal tissues of rats normalizes lipid peroxidation processes, prevents inflammation and pathogenic micrflora contamination, reactivating local immune defence. The rats treated with the developed gel as compared with the comparison gel had in periodontal tissues more pronounced anti-inflommatory, antibacterial and antioxidant effects, which makes us to recommend the developed gel usage in the dental clinical practice.

Clinical trials included clinical and laboratory examinations: clinical (complaints of patients, anamnesis, Fagerstrom test), examination, determination of hygienic and periodontal indexes, functional (blood flow ultrasound), determination of oral pH and salivation, biochemical (urease test (RUT) with material from oral cavity, LP determination — MDA, dienic conjucates (DC), AOD — catalase, superoxide dismutase (SOD), antioxidant-prooxidant index (API) (by correlation of catalase activity and MDA concentration); indicators of local resistance — lisozyme, bacterial contamination markers — urease, disbiosis level (DL) (correlation of urease and lysocime relative activity); marker of tissue inflammation and tissue disruccion — elastase); molecular-biologic (polymerase chaine reaction (PCR) for determination of periodontal microorganisms and oral infection *H.pylori*), statistical (for data obtained processing).

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

(type B), with increased secretory function (hypersecretory) in the patients in the 1 and 2 groups.

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

Ultrasound examination of periodontal tissues in the 1st group revealed increase in Gosling Pi index and Pourcelot Ri index, which proves a low level of the vascular walls tone and delation of arteriols walls, decrease in salivation speed and the oral pH. Biochemical markers of the oral cavity in the 1st group were worse as compared to the 2nd group: catalase activity, lysozyme and API values were lower (by 32.6%, 42.6% and 50.9%, correspondingly), and the level of MDA, DC, SOD (by 38%, 46.2% and 36.7% correspondingly), urease activity (by 47.5%), elastase (by 72.8%) — much higher. DL in smokers increased in the groups of comparence and control. PCR showed that patients of the 1st group had the highest level of periodontal pathogens prevalence of oral *H.pylori* (62.5%) which corresponded to (rapid urease test) RUT data with oral cavity material (70.8%).

At the second stage of clinical trials we studied effectiveness of the proposed TPC, which included: the developed gel (applied on the gums in amount 0.05–0.2 g, effect of ultraphonophoresis at oscillation frequency 830 kHz, intensity 0.4 W/cm² in a pulse mode with 5 minutes exposure, once a day, a total course of 10 procedures every other day. Patients were also prescribed gel by applications on the gums during 15 minutes with a thin layer in amount 2–3 times a day at regular intervals, after meals and oral hygiene. Prescription of probiotic drug by 1 pastil 2 times a day (the 1st pastil after breakfast and oral cavity hygiene, the 2nd pastil before bedtime, after meals and oral hygienic measures, up to complete dissolving in the oral cavity, 2 hours before or 2 hours after taking antibiotics and 30 minutes after application of gel, within 2 weeks); appointment of angioprotective drug 1

tablet of 1000 mg per day, during breakfast, for 6 months. TPC was prescribed together with the basic therapy of the initial, I degree ChGP. The preventive course for this category of patients — in the treatment regimen 3 times a year. Depending on the chosen method of treatment, patients of group I were divided into two subgroups. In 1st subgroup (G1.1, n=24), TPC was prescribed along with the basic therapy of ChGP, patients of the second subgroup (G1.2, n=24) in addition to the basic therapy of ChGP — ultraphonophoresis procedures with placebo were prescribed. Patients of group II (n=22) in addition to basic therapy of ChGP, TPC was prescribed. The effectiveness of treatment was evaluated immediately after the treatment and within 18 months from the start of therapeutic intervention. In patients of subgroup G1.1, the state of hygiene of oral cavity, according to the OHI-S index, improved by the 7th day of treatment and maintained a positive trend in the long-term follow-up. Indicators of PI, PMA and bleeding index had positive dynamics, both at the near and long term. Patients of subgroup G1.2 had less pronounced positive dynamics in terms of OHI-S, PI, PMA and bleeding index both at the near and long term. Ultrasound results of periodontal blood flow in subgroups G1.1 and G1.2 after treatment showed slow positive changes: Pi index in subgroup G1.1 decreased by 20.2% and Ri index increased by 42.2% compared to those before treatment. After 6 and 18 months, the Ri index reached normal levels, and the Pi index — only after 18 months. In subgroup G1.2, the Pi index remained unchanged immediately after treatment, while the Ri index increased by 34.5% compared to the pre-treatment indicator. Only after 18 months in this subgroup the indicators reached normal values. Indicators of salivation rate and pH of oral fluid in subgroup G1.1 in the short and long term were also better compared to subgroup G1.2. Biochemical markers showed that the developed TPC in patients of subgroup G1.1 contributed to the normalization of LP processes (levels of MDA and DC decreased) and AOD (catalase activity increased, SOD decreased), normalization of local nonspecific resistance (increased lysozyme activity), slowing of inflammatory processes by elastase activity, reduction of microbial contamination, which correlates with indicators of DL and urease activity. The results of biochemical studies in the long term maintained a positive trend compared to pre-treatment indicators. Patients of subgroup G1.2 during treatment did not have sufficient normalization of biochemical markers. The use of TPC in subgroup G1.1

was effective in the short and long term follow up according to RUT results compared with subgroup G1.2. Immediately after treatment, the *Hp*-positive reaction was found in 45.8%, after 6 months — in 41.7% and after 12 months — only in 33.3% patients. The results of PCR analysis in subgroup G1.1 after treatment showed that the prevalence of oral *H.pylori* was 25.0%, in patients of subgroup G1.2 — 37.5% and in patients of group II — 22.7%. In patients of subgroup G1.1, the number and percentage of periodontal pathogens in periodontal pockets decreased by PCR analysis and pronounced positive dynamics of periodontal tissue condition was observed in patients of the comparison group with the use of basic therapy and TPC, due to the lack of negative effects of smoking on treatment efficacy.

Scientific novelty of the obtained results: for the first time the simultaneous effect of smoking and ChHG associated with *H.pylori* on the condition of periodontal tissues and the effect of the proposed TPC in this category of patients for the treatment and prevention of primary, I degree ChGP; for the first time changes in periodontal tissues during modeling of these comorbid pathologies in rats were determined and the properties and efficiency of the developed gel on reproduced models were studied; scientific data on the presence of *Helicobacter pylori* infection have been updated.

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

Conclusions

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

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

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

3. In the conditions of the experiment in rats with reproduced periodontitis and hyperacid gastritis in tobacco smoke intoxication, the developed gel showed a local protective effect on periodontal tissues, stimulating nonspecific resistance and correcting cytokine regulation, promoting antibacterial, antioxidant effects, contributed to rapid elimination of the inflammatory process, which gives grounds to recommend the use of the developed agent for the prevention and treatment of ChGP in tobacco-dependent patients with acid-dependent diseases of the gastrointestinal tract.

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

5. It is proved that the use of the proposed TPC and prophylactic course in tobacco-dependent patients with primary, first-degree ChGP on the background of ChHG associated with *H.pylori*, was effective in short and long-term follow-up of clinical examination (improvement of hygienic and clinical condition of periodontal tissues), functional study (normalization of microcirculation of periodontal tissues, physicochemical properties of the oral fluid), biochemical study (normalization of LP-AOD balance, local nonspecific resistance, slowing of inflammatory and destructive processes, reduction of microbial contamination of the oral cavity), molecular biological research (reduction in the

number and percentage of detection of periodontal pathogens) and reduced prevalence of oral *H. pylori* (according to RUT and PCR analysis). So, the obtained results give grounds to recommend this TPC for implementation in modern dental practice for the usage in this category of patients. It has been shown that the use of TPC and prophylactic course in non-smoking patients with primary, first-degree ChGP on the background of ChHG associated with *H.pylori* showed a pronounced positive therapeutic and prophylactic effect compared to tobacco-dependent patients with identical comorbidity, due to the lack of harmful effects of smoking on the effectiveness of treatment measures.

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

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

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

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

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

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

5. Золотухина ЕЛ, Кравченко ЛС, Седлецкая АА. Клиническая эффективность применения нового локального метода лечения и профилактики воспалительных заболеваний пародонта у курящих после закрытого кюретажа. Материалы нац. конгр. с междунар. участием. Паринские чтения 2018. Перспективные решения в прогнозировании, диагностике, лечении и реабилитации заболеваний черепно-челюстно-лицевой области и шеи. Сборник трудов; 2018 Май 3-4; Минск. Минск: БГУ; 2018, с. 216-218. *(Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, лікуванні хворих, аналізі отриманих результатів, написанні тез).*

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

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

8. Zolotukhina OL, Romanova IuG, Gerasimova IV, Kravchenko LS, Tkachenko IM. Efficiency of local therapy with the use of a new preparation for oral care at periodontitis in the course of hyperpeptic gastritis after tobacco smoke intoxication. Wiadomości Lekarskie. 2018;LXXI(9):1695-1700. *(Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих результатів, написанні статті).*

9. Золотухіна ОЛ, Романова ЮГ, Кравченко ЛС. Особливості перебігу запальних захворювань тканини пародонта на тлі супутніх кислотозалежних

захворювань шлунку. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Медичні науки: напрямки та тенденції розвитку в Україні та світі. Тези доповідей; 2019 Червень 14-15; Одеса. Одеса: ГО «Південна фундація медицини»; 2019, с. 21-26. *(Участь здобувача полягає в аналізі наукових даних, написанні тез).*

10. Золотухіна ОЛ, Чумаченко ВА, Романова ЮГ. Біохімічні маркери ротової рідини тютюнозалежних пацієнтів із запальними захворюваннями тканин пародонта на тлі хронічного гіперацидного гастриту. Одеський медичний журнал. 2019;(6(176)):20-23. *(Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, заборі матеріалу для подальших лабораторних досліджень, аналізі отриманих результатів, написанні статті).*

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

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

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

14. Золотухіна ОЛ, Романова ЮГ. Ефективність комплексного лікування хронічного генералізованого пародонтиту у тютюнозалежних пацієнтів з хронічним гіперацидним гастритом у віддалені строки спостережень. Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. Сучасні тенденції у медичних та фармацевтичних науках. Тези

доповідей; 2020 Грудень 4-5; Київ. Київ: ГО «Київський медичний науковий центр»; 2020, с. 45-49. *(Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, заборі матеріалу, лікуванні хворих, аналізі отриманих результатів, написанні тез).*

15. Золотухіна ОЛ, Романова ЮГ, Шнайдер СА. Характеристика змін мікрофлори пародонтальних кишень після комплексного лікування тютюнозалежних пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом на тлі хронічного гіперацидного гастриту. Вісник стоматології. 2020;37(3(112)):30-35. *(Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, заборі матеріалу для подальших лабораторних досліджень, лікуванні хворих, аналізі отриманих результатів, написанні статті).*

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

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

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