

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

ДУБИНА ВІТАЛІЙ ОЛЕКСІЙОВИЧ

УДК 616.314.17-002-085:615.242

**ДИСЕРТАЦІЯ
УДОСКОНАЛЕННЯ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ ПІДХОДІВ ДО
КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА
ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ
НАНОЧАСТИНОК ФУЛЕРЕНУ C₆₀**

14.01.22 - стоматологія

Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

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

_____В.О. Дубина

Науковий керівник: Скрипников Петро Миколайович, доктор медичних наук, професор

Полтава – 2025

АНОТАЦІЯ

Дубина В.О. Удосконалення патогенетичних підходів до комплексного лікування хворих на генералізований пародонтит із застосуванням наночастинок Фулерену C60. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 «Стоматологія». - Полтавський державний медичний університет, Полтава, 2025.

Анотація

Розробка ефективних методів і схем лікування хронічного генералізованого пародонтиту (ХГП) залишається однією з головних задач сучасної стоматології. Основним чинником розвитку цього захворювання вважається присутність грамнегативних анаеробних бактерій. Сучасний підхід до терапії пародонтиту ґрунтується на двох ключових напрямках: управлінні рівнем пародонтопатогенних мікроорганізмів та корекції імунної відповіді організму. У зв'язку з цим дедалі актуальним постає завдання застосування для терапії ХГП новітніх технологій та засобів, в тому числі нанопрепаратів і комплексних біорегуляційних засобів, дія яких спрямована на основні механізми прогресування захворювання. Такий підхід розглядається як перспективний у вдосконаленні лікувальних стратегій для ХГП.

У ході дослідження було вивчено вміст пародонтальних кишень у 90 пацієнтів віком від 25 до 60 років, серед яких у 45 осіб було діагностовано ХГП I ступеня тяжкості, а у 45 - II ступеня. Для виявлення п'яти основних пародонтопатогенів використовувався метод полімеразної ланцюгової реакції у режимі реального часу, проведений за допомогою системи CFX96TM Real-Time PCR Detection System (BIO-RAD) та реагентів PeriodontScreen Real-TM (Sacace Biotechnologies Srl, Італія). Отримані результати проаналізовано через непараметричний кореляційний статистичний метод із розрахунком

коефіцієнтів Кендалла (Tau) і Гамма. Це забезпечило високу об'єктивність та статистичну надійність отриманих даних.

У ході дослідження було встановлено, що склад мікробної флори у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом змінюється залежно від ступеня важкості захворювання. Серед осіб із ХГП першого ступеня у 60% пацієнтів (27 із 45) виявлено лише один вид пародонтопатогенів. Асоціації двох пародонтопатогенів були наявні у 28,9% пацієнтів (13 осіб), з яких найпоширеніші - комбінації *Tannerella forsythia* та *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (11,1%). У решти пацієнтів (11,1%) спостерігалось три види збудників: *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* і *Porphyromonas gingivalis*.

У пацієнтів із ХГП другого ступеня тяжкості ситуація дещо відрізнялася, у них було виявлене значно вище мікробне навантаження. Лише один вид бактерій було виявлено у 17,8% осіб (8 пацієнтів) – найчастіше це була *Prevotella intermedia*. Комбінації з двох видів пародонтопатогенів спостерігались у 20% пацієнтів, тоді як три види бактерій були зафіксовані у 33,3% випадків. Серед цих трикомпонентних асоціацій найчастіше зустрічалися *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia* та *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (11,1%). Чотири різновиди патогенів виявлено у 28,9% пацієнтів, причому основну частину становили поєднання *Tannerella forsythia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* і *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (17,8%). Жоден із пацієнтів цієї групи не мав усіх п'яти пародонтопатогенів, які аналізувалися. Кореляційний аналіз указує на істотний зв'язок між ступенем тяжкості хронічного генералізованого пародонтиту та присутністю мікробних спільнот із обов'язковим включенням *Tannerella forsythia*.

Спектр пародонтопатогенів відіграє важливу роль у модуляції ступеня запальних процесів у тканинах пародонту. За наявності запалення другого ступеня тяжкості частота виявлення асоціацій пародонтопатогенів досягає 82,2%, що значно перевищує відповідний показник при першому ступені

тяжкості (40%). Зокрема, бактерія *Tannerella forsythia* була ідентифікована у 42,2% випадків запалення першого ступеня, причому 15,6% з них становили моноінфекції. Для пацієнтів із запаленням другого ступеня ця бактерія виявлялася у 71,1% досліджених випадків і часто формувала асоціації з *Treponema denticola* (48,9% випадків). Таким чином, визначення спектру пародонтопатогенів із урахуванням їх біологічних характеристик і вірулентних факторів є критично важливим для створення персоналізованих підходів до терапії.

З метою визначення клінічної ефективності призначеного лікування клінічне обстеження тканин пародонту проводили під час початкового звернення пацієнтів і повторно через три місяці, півроку та один рік після завершення лікувального курсу. У ході оцінки враховували індекс гігієни порожнини рота за методом Гріна-Вермільйона, ступінь запалення тканин пародонту за РМА-індексом (у модифікації Parma), пародонтальний індекс за методом Рассела, індекс кровоточивості за Мюлеманном, а також вимірювали глибину ясенних кишень.

Було сформовано дві рівномірні групи пацієнтів у відповідності до призначеного курсу лікування. У терапевтичній програмі для пацієнтів першої групи було передбачено у перший день після зняття зубних відкладень полоскання 0,05% розчином хлоргексидину, в пародонтальні кишені інсталяції гелем Метрогіл Дента®, аплікація гелю на ясна із контактним часом 30 хвилин. Призначений курс ін'єкцій препарату Траумель С (2,2 мл) у зону перехідної складки протягом перших п'яти днів. У наступні п'ять днів пацієнтам рекомендували самостійно проводити такі ж аплікації гелю після полоскання ротової порожнини 0,05% розчином хлоргексидину двічі на день, вранці та ввечері. Додатково був призначений пероральний прийом препарату Траумель С: одна таблетка під язик один раз на добу терміном на два тижні.

Курс лікування пацієнтів другої групи передбачав в перший день після зняття зубних відкладень полоскання 0,05% розчином хлоргексидину

біглюконату, введення гелю Метрогіл Дента® у пародонтальні кишені, додаткові аплікації цього гелю на ясна тривалістю 30 хвилин. Аплікації на ясна нанопрепарату Фулерен С60 на 3 хвилини. Другий - п'ятий день – після контролю за навичками гігієни порожнини рота та полоскання 0,05% розчином хлоргексидину біглюконату інстиляції гелем Метрогіл Дента® в пародонтальні кишені, аплікація гелю на ясна на 30 хвилин, аплікації на ясна нанопрепарату Фулерен С60 на 3 хвилини. Також призначалося дворазове щоденне полоскання розчином нанопрепарату Фулерен С60 протягом наступних 2 тижнів.

Оцінка стану гігієни у пацієнтів обох груп продемонструвала значне покращення, яке зберігалось на задовільному рівні впродовж перших шести місяців спостереження. Однак, через рік показники гігієни помітно погіршилися, майже відновивши початкові значення, зафіксовані до початку терапії. Згідно з показниками індексів РМА, пародонтального індексу за Russel і числа Свракова, через три місяці після лікування відбулося значне зниження рівня запалення в тканинах пародонту ($p < 0,05$), яке стабілізувалося на рівні легкого ступеня. У пацієнтів, протокол лікування яких включав використання Фулерену С60, рівень запалення залишався статистично значно нижчим як через пів року, так і через рік ($p < 0,05$). Аналіз динаміки індексу кровоточивості за Muhlemann і значень глибини пародонтальних кишень підтвердив позитивний терапевтичний ефект комплексу лікування із застосуванням нанопрепарату Фулерен С60. Через п'ять днів після початку лікування у другій групі пародонтопатогени не визначалися у 75,6% пацієнтів. Такі мікроорганізми, як *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* і *Tannerella forsythia*, були присутні лише у вигляді монокультур відповідно в 4,4%, 6,7% та 6,7% випадків. *Porphyromonas gingivalis* зустрічалася лише у двох пацієнтів і виключно в поєднанні з *Treponema denticola*. До початку лікування рівень секреторного імуноглобуліну А (S IgA) у пацієнтів обох груп залишався значно нижчим за фізіологічну норму. Через три місяці після проведеної терапії було

зафіксовано достовірне підвищення концентрації S IgA. Причому в пацієнтів другої групи цей показник в середньому був на 27% вищим. Одночасно у другій групі спостерігалася вища стабільність щодо чисельності пацієнтів без визначених пародонтопатогенів: 46,7% у першій групі проти 75,6% у другій.

Через шість місяців після початку лікування у пацієнтів першої групи спектр пародонтопатогенів повернувся до початкового рівня. У той час, як у другій групі ситуація залишалась стабільною: через пів року і навіть через рік кількість пацієнтів без виявлених пародонтопатогенів становила 24,4% (11 осіб).

Результати досліджень підтверджують позитивний вплив обох розглянутих комплексів на стан місцевого імунітету, причому найвиразніший ефект спостерігався при використанні комплексу з застосуванням нанопрепарату Фулерен C60. Розроблену терапевтичну схему із застосуванням цього нанопрепарату рекомендовано повторно використовувати через 9-12 місяців для профілактики можливих рецидивів.

Ключові слова: генералізований пародонтит, індекс гігієни, пародонтальний індекс, пародонтопатоген, SIgA, діагностика, нанопрепарат, лікувальна ефективність.

ABSTRACT

Dubina V.O. Improvement of pathogenetic approaches to the comprehensive treatment of patients with generalized periodontitis using fullerene c60 nanoparticles. Qualification research work on the manuscript basis.

Thesis for the scientific degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.22 «Dentistry». Poltava State Medical University, Poltava, 2025.

Abstract

The development of effective therapeutic approaches and methods for chronic generalized periodontitis (CGP) remains a key challenge in contemporary dentistry. A primary etiological factor in the progression of CGP is the presence of

gram-negative anaerobic bacteria. Modern treatment strategies focus on two principal objectives: the reduction of periodontal pathogen levels and the modulation of the body immune response. In this context, the integration of advanced technologies and products such as nanopreparations and complex bioregulatory agents has gained increasing attention. These innovations target critical mechanisms underlying disease progression and are considered promising tools for enhancing the efficacy of CGP therapy.

This study analyzed the contents of periodontal pockets in 90 patients aged between 25 and 60 years, comprising two equally sized groups diagnosed with stage I and stage II CGP, respectively. Detection of the five major periodontal pathogens was performed using real-time polymerase chain reaction (PCR) with the CFX96™ Real-Time PCR Detection System (BIO-RAD) and Periodont Screen Real-TM reagents (Sacace Biotechnologies Srl, Italy). Data were analyzed using non-parametric correlation statistics, specifically Kendall's Tau and Gamma coefficients, ensuring robust objectivity and statistical reliability.

The study demonstrates the microbial profile of patients with chronic periodontitis varies depending on the severity of the disease. Among patients diagnosed with I stage CGP, 60% (27 out of 45) harbored only a single bacterial species. Associations involving two periodontal pathogens were identified in 28.9% of cases (13 individuals), with the most frequent combination being *Tannerella forsythia* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (11.1%). In the remaining 11.1% of cases, three bacterial species were detected, typically involving *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, and *Porphyromonas gingivalis*.

Patients with II stage CGP exhibited a significantly higher microbial burden. A single bacterial species was detected in only 17.8% of cases (8 patients), most commonly *Prevotella intermedia*. Dual-species associations were observed in 20% of patients, while three-species combinations were present in 33.3% of cases. Among these, the most common trio included *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (11.1%). Notably, four bacterial species were detected in 28.9% of patients, with the predominant

combination comprising *Tannerella forsythia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (17.8%). None of the patients in this group exhibited all five of the periodontal pathogens under investigation. Correlation analysis revealed a significant association between the severity of CGP and the presence of complex microbial communities, particularly those that consistently include *Tannerella forsythia*.

The spectrum of periodontal pathogens plays a critical role in modulating the stage of inflammatory response in periodontal tissues. In cases of II stage inflammation, the frequency of detection of polymicrobial associations among periodontal pathogens reaches 82.2%, which is significantly higher compared to 40% in patients with I stage inflammation. Notably, *Tannerella forsythia* was identified in 42.2% of I stage cases, with 15.6% of these representing monoinfections. In patients with II stage inflammation, *Tannerella forsythia* was detected in 71.1% of cases and was frequently found in association with *Treponema denticola* (48.9%). These findings underscore the importance of identifying the spectrum of periodontal pathogens alongside their biological characteristics and virulence factors as a foundational step in the development of personalized therapeutic approaches.

To evaluate the clinical effectiveness of the prescribed treatment, a comprehensive examination of the dentoalveolar apparatus was conducted at the initial visit and repeated at three, six, and twelve months following the completion of therapy. The assessment included the oral hygiene index (Green-Vermillion method), the stage of periodontal tissue inflammation (PMA index in Parma's modification), the periodontal index (Russell method), the bleeding index (Muhlemann), and the depth of periodontal pockets.

Two equal groups of patients were formed based on the assigned treatment courses. The therapeutic regimen for the first group included a five-day course of Traumeel C (2.2 ml) administered via injections into the transitional fold area. Additionally, Metrogyl Denta® gel was applied: it was introduced into the periodontal pockets and also applied topically to the gingiva with a contact time of

30 minutes. For the subsequent five days, patients were instructed to continue using the same gel twice daily, morning and evening, following oral rinsing with a 0.05% chlorhexidine solution. Oral administration of Traumeel C was also prescribed: one tablet sublingually once daily for two weeks.

The course of treatment for patients in the second group included additional applications of Metrogil Denta® gel to the gums for 30 minutes during the first five days following the introduction of Metrogil Denta® gel into the periodontal pockets. After completion of this procedure, a topical application of Fullerene C60 nanopreparation was performed with a three-minute exposure time. For the next five days, patients continued applying Metrogil Denta® gel to the gingival areas twice daily after rinsing with a 0.05% chlorhexidine solution. In addition, twice-daily rinsing with a *Fullerene C60* nanopreparation solution was prescribed for a duration of two weeks.

The oral hygiene assessment in both groups of patients demonstrated a significant improvement, which remained at a satisfactory level throughout the first six months of follow-up. However, by the one-year mark, hygiene indicators had deteriorated considerably, nearly returning to the baseline values recorded prior to the initiation of therapy. According to the PMA index, Russell periodontal index, and Svrakov index, a marked reduction in periodontal inflammation was observed three months post-treatment ($p < 0.05$), with inflammation stabilizing at a mild level. In patients whose treatment course included Fullerene C60, the inflammatory response remained statistically significantly lower at both six months and one year after therapy ($p < 0.05$). Further analysis of the Muhlemann bleeding index and periodontal pocket depth supported the enhanced therapeutic efficacy of the treatment regimen incorporating Fullerene C60 nanopreparation. Notably, five days after the start of treatment, periodontal pathogens were not detected in 75.6% of patients in the second group.

Microorganisms such as *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia* were identified as monocultures in 4.4%, 6.7%, and 6.7% of cases, respectively. *Porphyromonas gingivalis* was

detected in only two patients, and exclusively in combination with *Treponema denticola*. Prior to treatment, the level of secretory immunoglobulin A (S IgA) in both groups was significantly below the physiological norm. Three months post-treatment, a marked increase in S IgA concentration was recorded in both groups, with the second group showing an average increase of 27% over the first. At the same time, the second group showed a higher stability in the number of patients without identified periodontal pathogens: 46.7% in the first group compared to 75.6% in the second.

At the six-month follow-up, the spectrum of periodontal pathogens in the first group returned to baseline levels. In contrast, the second group maintained a more stable microbial profile: even after six months and up to one year post-treatment, 24.4% of patients (11 individuals) remained free of detectable periodontal pathogens.

These findings confirm the positive impact of both treatment regimens on local immune function, with the most pronounced and sustained effect observed in the group receiving *Fullerene C60* nanopreparation. Based on the outcomes, the therapeutic protocol incorporating *Fullerene C60* is recommended for repeated use after 9–12 months to prevent potential relapse.

Keywords: generalized periodontitis, hygiene indices, periodontal indices, periodontal pathogens, SIgA, diagnostics, nanopreparation, treatment effectiveness.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Дубина ВО, Скрипников ПМ, Силенко ЮІ, Силенко ГМ, Чинчікова СО. Клініко-патогенетичні підходи до нових способів лікування генералізованого пародонтиту. Український стоматологічний альманах. 2014;4:66-70. *(Здобувачем проведений підбір літературних джерел, аналіз, написання статті, співавтори надавали консультативну допомогу).*
2. Дубина ВО, Силенко БЮ, Силенко ГМ. Удосконалення комплексного лікування хворих на генералізований пародонтит (огляд літератури). Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2014; 4(48):267-272. *(Дисертант особисто провів аналіз літературних статей, написав текст статті, співавтори консультували автора).*
3. Силенко ГМ, Мамонтова ТВ, Дубина ВО, Скрипников ПМ, Силенко ЮІ. Стоматологічний статус хворих із дефіцитом секреторного імуноглобуліну А у ротовій порожнині. Український стоматологічний альманах. 2015;4:28-32. *(Здобувачем проведено клінічне дослідження, збір клінічних даних, їх аналіз, статистична обробка даних, написання та оформлення статті, співавтори надавали консультативну допомогу).*
4. Dubina V, Havalkina L, Silenko B, Silenko A, Skrypnykov P, Silenko Yu. Prospects Using Nanodrugs in Dentistry. American Journal of Science and Technologies. 2016; 1(21):1070-1080. *(Здобувач оглянув та проаналізував наукові статті, написав текст статті, участь співавторів консультаційна).*
5. Коробейнікова ЮЛ, Хавалкіна ЛМ, Дубина ВО. Оцінка стану резорбції кісткової тканини за даними ортопантомограми та конусно-променевої комп'ютерної томографії. Вісник проблем біології і медицини. 2018;1 (143):358-362. *(Дисертант провів клінічне дослідження, проаналізував результати, провів статистичну обробку, підготував текст статті,*

звертався до співавторів за консультативною допомогою).

6. Дубина ВО, Хавалкіна ЛМ, Коробейнікова ЮЛ, Коробейніков ЛС. Оцінка стану кісткової тканини фронтальної ділянки щелеп у пацієнтів яким застосовували різний тип лікування у довготривалий період. Вісник проблем біології і медицини. 2018; 4 (146): 263-266 *(Автор провів клінічне дослідження та аналіз отриманих результатів, статистично обробив дані, написав та оформив статтю, співавтори консультували автора).*
7. Дубина ВО, Скрипников ПМ, Хавалкіна ЛМ, Коробейнікова ЮВ. Обґрунтування використання нанопрепарату в комплексному лікуванні хворих на хронічний генералізований пародонтит I–II ступеню. Світ медицини та біології. 2019; 3(69): 63–66. *(Здобувачем проведено клінічне дослідження, аналіз отриманих даних та їх статистична обробка, підготував та оформив текст статті, співавтори надавали консультативну допомогу).*
8. Дубина ВО, Скрипников ПМ. Порівняльний аналіз застосування антигомотоксичного препарату та нанопрепарату в комплексному лікуванні хронічного генералізованого пародонтиту I-II ступеня. Вісник проблем біології і медицини. 2024; 3 (174):401–408. *(Здобувач провів клінічне дослідження, отримав та проаналізував результати та статистично обробив їх, написав та оформив статтю, співавтори консультували здобувача).*
9. Дубина ВО, Скрипников ПМ, Кабалей АВ. Результати визначення пародонтопатогенів у пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом залежно від ступеня запалення. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2024; 3 (87): 82–85. *(Дисертант провів збір клінічних даних, провів ПЦР дослідження, проаналізував отримані результати та провів їх статистичну обробку, написав і оформив статтю, співавтори надавали консультативну допомогу).*
10. Дубина ВО, Скрипников ПМ, Ізмайлова ОВ. Оцінка впливу

антигомотоксичного препарату та нанопрепарату на спектр пародонтопатогенів та концентрацію SIgA у динаміці лікування хронічного генералізованого пародонтиту. Вісник проблем біології і медицини. 2024; 4 (175): 651-659. *(Здобувач провів клінічне та лабораторне дослідження та аналіз результатів, статистичну обробку даних, написання та оформлення статті, співавтори надавали консультативну допомогу).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

1. Скрипников ПМ, Хавалкіна ЛМ, Хміль ТА, Дубина ВО, винахідники; Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», власник патенту. Спосіб лікування генералізованого пародонтиту I та II ступенів тяжкості. Патент України UA103560U. 25.12.2015, Бюл. №24.
2. Скрипников ПМ, Хавалкіна ЛМ, Дубина ВО, винахідники; Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», власник патенту. Спосіб лікування хронічного генералізованого пародонтиту I та II ступенів тяжкості із застосуванням нанопрепарату "Фулерен С 60". Патент UA125525. 10.05.2018, Бюл. №9.

Зміст

Перелік умовних скорочень.....	16
ВСТУП	17

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСНОВИ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОГО ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ І ОСОБЛИВОСТІ ЙОГО ЛІКУВАННЯ	25
1.1.Сучасні погляди на етіологію і патогенез запальних захворювань	25
1.2.Вплив анаеробної флори на розвиток пародонтиту та молекулярна діагностика захворювання пародонту	27
1.3.Роль імунних факторів в патогенезі генералізованого пародонтиту	32
1.4.Показання та обмеження застосування антибіотиків у комплексному лікуванні пародонтиту	37
1.5. Застосування антигомотоксичного препарату Траумель С в стоматологічній практиці	42
1.6. Властивості та застосування нанопрепаратів металів у медицині	47

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика дослідження.....	53
2.2.Загальна характеристика контингенту	53
2.3 Методи обстеження та їх характеристика.....	55
2.3.1 Клінічні методи обстеження.	55
2.3.2 Рентгенологічні методи дослідження.....	59
2.3.3. Молекулярно-біологічний (ПЛР) метод дослідження хворих на хронічний генералізований пародонтит.....	61
2.3.4. Імунологічний метод дослідження хворих на хронічний генералізований пародонтит	63
2.4 Методи лікування хворих па ХГП I та II ступенів тяжкості	64

2.4.1. Апробація методики застосування нанопрепарату Фулерен С 60	64
2.4.2. Склад лікувальних комплексів та методики їх застосування	65
2.5. Статистичні методи обробки матеріалу досліджень	67

РОЗДІЛ 3.

АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ КЛІНІЧНИХ ТА ЛАБОРАТОРНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ХВОРИХ НА ХГП І ТА ІІ СТУПЕНЮ ТЯЖКОСТІ

3.1. Результати клінічних методів дослідження пацієнтів з ХГП І та ІІ ступеню	69
3.2. Рентгенологічна характеристика пацієнтів з ХГП І та ІІ ступеню	75
3.3. Результати молекулярно-біологічних досліджень хворих на ХГП І та ІІ ступеню	77
3.4. Імунологічний метод дослідження хворих на хронічний генералізований пародонтит	81

РОЗДІЛ 4. ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИГОМО-ТОКСИЧНОГО ПРЕПАРАТУ А ТРАУМЕЛЬ С ТА НАНОПРЕПАРАТУ ФУЛЕРЕН С60 В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХГП І ТА ІІ СТУПЕНЯ

4.1 Обґрунтування застосування запропонованих лікувальних комплексів ..	84
4.2 Вплив запропонованих лікувальних комплексів на клінічні показники у динаміці лікування	94
4.3 Вплив запропонованих лікувальних комплексів на спектр пародонтопатогенів у динаміці лікування	103
4.4 Вплив запропонованих лікувальних комплексів на концентрацію секреторного імуноглобуліну А в ротовій рідині пацієнтів у динаміці лікування	109
4.5. Оцінка стану кісткової тканини фронтальної ділянки щелеп у пацієнтів під впливом запропонованих лікувальних комплексів у динаміці лікування	111

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	117
ВИСНОВКИ.....	142
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	144
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	146
ДОДАТКИ.....	179

ПЕРЕЛІК УМОВИХ СКОРОЧЕНЬ

АБ – антибіотик

АГТП – антигомотоксичний препарат

АОЗ – антиоксидантний захист

АС – антисептик

АФК - активні форми кисню

ВРО – вільно радикальне окислення

ГІ – гігієнічний індекс

НЧ – наночастинки

НПЗЗ – нестероїдні протизапальні засоби

ПМП – протимікробні препарати

ПІ – пародонтальний індекс

СОПР – слизова оболонка порожнини рота

ЦОГ – циклооксидгеназа

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ОHI-S – індекс гігієни Grenn-Vermilion

РМА – папілярно-маргінально-альвеолярний індекс

PBI – індекс кровоточивості сосочків Muhlemann-Saxer

ВСТУП

Актуальність теми. На сьогодні хронічний генералізований пародонтит (ХГП) залишається однією з нагальних проблем стоматології, попри багаточисельні наукові пошуки визначення провідних ланок патогенезу захворювання та різноманітні підходи до його лікування. За даними ВООЗ поширеність хронічного генералізованого пародонтиту у старших верств населення складає майже 100%. Пародонтит у людей середнього віку та літніх людей, який призводить до часткової чи повної втрати зубів з цього приводу, значно погіршує якість життя, що і зумовлює першочергову увагу науковців до вивчення питань патогенезу, лікування та профілактики даного захворювання [1-7].

Основними теоріями щодо виникнення захворювання є нейротрофічна, аутоімунна, мікробіологічна, дисгормональна та інші. Це дає підстави дослідникам і клініцистам розглядати ХГП як патологію із поліетіологічною природою. Останніми роками сформувалася провідна гіпотеза, що розглядає інфекцію як ключовий етіологічний фактор, тоді як нейротрофічні, дисметаболічні та інші порушення створюють сприятливі умови для проникнення мікроорганізмів у зону зубо-ясенного прикріплення [8-12]. Встановлено чіткий взаємозв'язок між розвитком ХГП і персистенцією у тканинах пародонту грамнегативних анаеробних бактерій червоного бактеріального комплексу, зокрема *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola* [13-18]. Також визначено кореляції між станом мікроекології порожнини рота та загальними показниками антибактеріального захисту організму. Розвиток дисбактеріозу у порожнині рота тісно пов'язаний із загальним соматичним станом людини [19, 20].

Провідне місце у запобіганні негативному впливу мікробних агентів посідає імунна система організму. Фактори місцевої резистентності відповідно до етапів прогресування запального процесу відіграють важливу патогенетичну роль. Використання препаратів, які впливають на стан

імунітету при лікуванні хронічного генералізованого пародонтиту у стадії загострення повинно бути індивідуалізованим та відповідати клініко-імунологічній стадії захворювання. Однак на сьогодні роботи в цьому напрямку зустрічаються досить нечасто. Вивчення цієї проблеми повинно враховувати те, що пародонтопатогени продукують прозапальні цитокіни та сполуки з імунотропною дією, такі як інгібітори фагоцитозу, лейкотоксини, та імуносупресори. Ці особливості обов'язково потрібно враховувати під час розробки комплексної терапії [21].

На сьогоднішній день методи лікування пародонтиту враховують особливості дисбіотичних змін мікрофлори пародонтальних кишень, а також характер і ступінь вираженості імунних порушень та рівень антиоксидантного захисту. Однак знижена чутливість мікроорганізмів до антибіотиків, а також можливі побічні ефекти цих препаратів зумовлюють необхідність подальшої розробки оптимальних схем лікування пародонтиту, які б сприяли відновленню балансу нормальної мікрофлори пародонтальних кишень [22-24].

Перспективним для пародонтології є застосування препаратів, які створені на основі нанотехнологій та мають комплексний вплив на провідні ланки патогенезу захворювань пародонту. Препарати на основі наночасток вуглероду, а саме Фулерен C₆₀, володіють антиоксидантною, помірною протизапальною, імуномодулюючою, репаративною, мембраностабілізуючою, антимікробною дією. Дослідження вищезгаданих процесів дозволить поглибити уявлення про фундаментальні механізми розвитку генералізованого пародонтиту, що надасть змогу підвищити ефективність профілактичних та лікувальних заходів.

Таким чином, є актуальною розробка методу комплексної терапії хворих на хронічний генералізований пародонтит з урахуванням спектру пародонтопатогенних мікроорганізмів та показників місцевого імунітету.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами:
дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи

кафедри післядипломної освіти лікарів-стоматологів Полтавського державного медичного університету «Застосування матеріалів наповнених наночастками в стоматології» № державної реєстрації 0116U004189, термін виконання 2016-2020рр. та «Відновлення стоматологічного здоров'я у пацієнтів з основними стоматологічними захворюваннями та їх реабілітація» №0122U000495, термін виконання 2022-2026 рр.

Автор є безпосереднім виконавцем фрагментів цієї науково-дослідної роботи.

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування хворих на хронічний генералізований пародонтит I-II ступеня тяжкості на основі вивчення патогенезу та шляхом розробки лікувального комплексу із застосуванням нанопрепарату Фулерен C60.

Метою дослідження визначені такі **завдання:**

1. Дослідити стан тканин пародонту у пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом I та II ступеня тяжкості.
2. Визначити вміст секреторного імуноглобуліну А у ротовій рідині пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом I та II ступеня тяжкості.
3. Визначити якісний склад пародонтопатогенних мікроорганізмів у пародонтальних кишнях пацієнтів в залежності від ступеня вираженості запалення.
4. Розробити спосіб комплексного лікування хворих на ХГП I-II ступеня із використанням нанопрепарату Фулерен C60.
5. Оцінити клінічну ефективність лікування хворих запропонованими способами у найближчі та віддалені терміни.

Об'єкт дослідження - мікрофлора пародонтальних кишень, імунологічний потенціал ротової рідини та тканин пародонту при ХГП I-II ступеня.

Предмет дослідження - ефективність комплексу лікування хворих на ХГП I і II ступеня із застосуванням препарату Фулерен C60.

Методи дослідження:

- Клінічні методи – стоматологічне обстеження для проведення оцінки стану тканин пародонту і визначення потреби та ефективності лікування.
- Рентгенологічні – ортопантомографія з метою визначення особливостей стану тканин пародонту в пацієнтів до та в процесі лікування; конусна томографія - визначення щільності кісткової тканини в процесі комплексного лікування хворих.
- Імунологічні методи - для оцінки стану імунітету і неспецифічної резистентності у пацієнтів до та після проведеного лікування.
- Мікробіологічні - ПЛР-діагностика для визначення спектру пародонтопатогенів до та у процесі лікування.
- Статистичні - для розрахунку абсолютних величин досліджуваних показників, достовірності відмінностей отриманих результатів та наявності кореляції.

Наукова новизна одержаних результатів

Доповнені наукові дані щодо концепції етіології та патогенезу хронічного генералізованого пародонтиту.

Вперше встановлено, що у пацієнтів з ХГП концентрація в ротовій рідині секреторного імуноглобуліну А знаходилася на рівні, що був значно нижчим за норму ($80,47 \pm 2,86$ - $78,71 \pm 2,51$ мг/л). Середні значення рівня концентрації секреторного імуноглобуліну А у пацієнтів з II ступенем ХГП були вірогідно нижчими ($61,59 \pm 0,94$ - $62,74 \pm 0,75$ мг/л) у порівнянні з пацієнтами з I ступенем ($95,41 \pm 0,71$ - $98,52 \pm 0,89$ мг/л, $p < 0,05$).

Доповнені наукові дані щодо ступеню важкості та перебігу хронічного генералізованого пародонтиту відповідно до спектру пародонтопатогенів, виявлених у вмісті пародонтальних кишень. Визначено, що у пацієнтів з II ступенем ХГП визначається ширший спектр пародонтопатогенів, асоціації пародонтопатогенів визначені 82,2% порівняно з 40% пацієнтів з ХГП I ступеня тяжкості. *Tannerella forsythia* при першому ступені запалення виявлявся у 42,2% пацієнтів, тоді як при ХГП другого ступеня - у 71,1%.

Вперше показано, що при II ступені тяжкості ХГП *Tannerella forsythia* виявлявся у складі асоціацій, найчастіше з *Treponema denticola* (48,9%).

Вперше в клінічній практиці розроблено спосіб лікування хворих на генералізований пародонтит з застосуванням нанопрепарату Фулерену С60. Вперше виявлено шляхи впливу розробленого способу лікування пацієнтів генералізованим пародонтитом на патогенетичні механізми розвитку захворювання.

Вперше показано, що дія лікувального комплексу, до складу якого був введений нанопрепарат Фулерен С60 стабільно зменшує спектр пародонтопатогенів як через 6 місяців, так і через рік після його призначення. Через рік після застосування комплексу в 24,4% пацієнтів не визначений жоден з пародонтопатогенів, *Prevotella intermedia* виявлена через рік у меншій кількості пацієнтів, ніж до початку лікування - на 11,2%, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* - на 8,9%, *Porphyromonas gingivalis* - на 20%, *Tannerella forsythia* – на 11,1%.

Розроблений новий спосіб лікування ХГП I-II ступенів із включенням в схему комплексу лікування нанопрепарату Фулерен С60. Вперше проведена порівняльна оцінка клінічної ефективності лікування із застосуванням антигомотоксичного препарату Траумель С та нанопрепарату Фулерен С60 у хворих на ХГП I-II ступенів.

Встановлено високу клінічну ефективність застосування Фулерену С60 в комплексі лікуванні ХГП I-II ступеню. Застосування лікувального комплексу з нанопрепаратом Фулерен С60 призводить до стійкого позитивного результату терміном до 1 року, що характеризується зменшенням в 3,53 рази запалення за даними індексу РМА, зменшенням числа Свракова 3,3 рази та глибини пародонтальних кишень на 21,6%, зниженням індексу за Russel на 22,8% та індексу кровоточивості в 4,56 рази.

Вперше показано, що введення до складу лікувального комплексу нанопрепарату Фулерен С60 сприяє підвищенню місцевого імунітету в

порожнині рота. Через 3 місяці після проведеного лікування концентрація секреторного імуноглобуліну А зросла на 113%.

Практичне значення отриманих результатів. В результаті проведення клінічних та лабораторних досліджень підтверджена необхідність застосування ПЛР з метою діагностики ХГП та визначення мікробного спектру пародонтальних кишень.

Розроблений спосіб комплексного лікування хворих на ХГП I-II ступенів шляхом використання Фулерену C60 з метою підвищити протимікробну дію хлоргексидину біглюконату, що дозволяє збільшити ефективність лікування та знизити кількість відвідувань і економічні затрати. Отримано патент на корисну модель «Спосіб лікування хронічного генералізованого пародонтиту I та II ступенів тяжкості» №103560 від 25.12.15р.

Доведена клінічна та мікробіологічна ефективність запропонованого способу лікування пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом I та II ступеня тяжкості, що супроводжується нормалізацією гігієнічного стану порожнини рота, підвищує рівень секреторного імуноглобуліну А в ротовій рідині, покращує стан тканин пародонту. Теоретичні та практичні положення роботи впроваджені в роботу КП «Полтавський обласний центр стоматології - стоматологічна клінічна поліклініка», КНП СОР «Сумська обласна клінічна стоматологічна поліклініка» м. Суми, КНП «Чернігівська обласна стоматологічна поліклініка» ЧОР м. Чернігів, а також використовуються в педагогічному процесі на кафедрах післядипломної освіти лікарів-стоматологів, пропедевтики терапевтичної стоматології та терапевтичної стоматології ПДМУ.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням. Автор особисто провів підбір та аналіз наукових літературних джерел, здійснив інформаційний пошук. Разом з науковим керівником сформульовані мета, завдання дослідження, висновки й практичні рекомендації.

Автором особисто розроблена програма досліджень, обрані методичні підходи та методологічні принципи вирішення поставлених завдань, виконане клінічне обстеження хворих на ХГП I-II ступенів, проведене викопіювання даних з амбулаторних карт пацієнтів, лабораторні дослідження та статистична обробка з аналізом отриманих результатів, написання розділів дисертаційної роботи.

Робота виконана на базі кафедри післядипломної освіти лікарів-стоматологів (к.мед.н., доцент Олена ГУРЖІЙ). Лабораторні дослідження були проведені на базі інституту в складі закладу вищої освіти НДІ ГІОРПФ ПДМУ під керівництвом директора інституту Оксани ШЛИКОВОЇ.

У публікаціях, написаних у співавторстві, дисертанту належить провідна роль, інші автори надавали консультативну допомогу.

Апробація результатів дисертації. Результати проведеного дослідження були оприлюднені автором на: науково-практичній конференції «Актуальні проблеми терапевтичної та дитячої стоматології» (м. Полтава, 2014); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Мультидисциплінарний підхід в лікуванні ортодонтичних пацієнтів». Ортодонтичні читання, присвячені пам'яті професора Л.П.Григор'євої (м. Полтава, 2015); обласній науково-практичній конференції «Новітні технології в підходах до профілактики та лікування в дитячій стоматології» (м. Полтава, 2017); на III Хортицькому стоматологічному форумі (м. Запоріжжя, 2017); обласній науково-практичній конференції «Сучасні методи профілактики та лікування в дитячій стоматології» (м. Полтава, 2017); міжнародній заочній науково-практичній конференції, присвяченій 95-річчю від дня народження професора П.Т. Максименка «Актуальні питання стоматології» (м. Полтава, 2018); на IV Хортицькому стоматологічному форумі (м. Запоріжжя, 2018); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Питання алергії та імунітету в розвитку основних стоматологічних захворювань. Клінічні та патогенетичні аспекти» (м. Полтава, 2024).

Публікації: результати дисертаційного дослідження відображені в 12 наукових працях, з яких 9 статей в наукових фахових виданнях України (8 статей у журналах категорії Б, 1 стаття - категорія А), 1 стаття у закордонному виданні, 2 патенти на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації. Загальний обсяг дисертації складає 185 сторінок принтерного тексту. Вона складається із вступу, аналітичного огляду літератури, розділу Матеріали та методи дослідження, двох розділів власних досліджень та розділу Аналіз та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Бібліографія включає 292 джерел літератури, із них 85 кирилицею та 207 латиницею. Робота ілюстрована 15 таблицями та 23 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСНОВИ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОГО ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ І ОСОБЛИВОСТІ ЙОГО ЛІКУВАННЯ

1.1. Сучасні погляди на етіологію і патогенез запальних захворювань пародонту

За даними сучасних наукових джерел, хронічний генералізований пародонтит характеризується високою поширеністю серед населення різних вікових груп. Згідно з оцінками, розповсюдженість патологій пародонту сягає до 98 %, що підтверджується результатами численних досліджень [25, 27].

Так, відповідно до статистики Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), отриманої шляхом обстеження осіб віком від 35 до 44 років у понад 35 країнах світу, встановлено варіативність поширеності хронічного генералізованого пародонтиту. В семи країнах аналізованої вибірки цей показник становить близько 75 %, у 13 країнах сягає від 40 % до 75 %, а в 15 країнах — не перевищує 40 % [28].

В Україні спостерігається особливо тривожна ситуація: у групі осіб старше 30 років, які звертаються по стоматологічну допомогу, розповсюдженість патологій тканин пародонту коливається в межах від 80 % до 100 % [29]. Виходячи з цього, захворювання тканин пародонту залишаються однією з провідних проблем стоматологічної галузі, рівень їх поширеності фактично не зазнав істотного зниження протягом останніх двох десятиліть, що підтверджують численні епідеміологічні дослідження. [30-33].

Рядом авторів показано, що хронічний пародонтит сприяє розвитку окремих системних захворювань, таких як цукровий діабет, захворювання серця та судин та ін. [34-39].

Генералізований пародонтит являє собою дистрофічно-запальний процес, який пов'язаний із судинно-нервовою дистрофією тканин пародонту

[33]. На його розвиток впливає широкий спектр екзогенних та ендогенних факторів. Серед основних місцевих чинників слід зазначити дію умовно-патогенних і пародонтопатогенних мікроорганізмів зубної бляшки [9-10, 12-15] на тлі змін у стані місцевого імунітету ротової порожнини [21, 40]. Неприятливими місцевими чинниками виступають особливості анатомо-топографічної будови ротової порожнини, зокрема мілкий присінок, аномалії прикріплення вуздечок губ і язика [41]. Порушення жувальної функції через аномалії розвитку щелеп, травматична оклюзію та рання втрата зубів також сприяють прогресуванню пародонтиту [42, 43]. Додатково впливають загальні фактори, такі, як емоційний стрес, психоемоційне напруження [44-47], недостатнє аліментарне надходження в організм корисних нутрієнтів та надмірна вага [48-52], супутня патологія внутрішніх органів [53, 54], паління цигарок [55-56], ендокринні розлади [57, 58], тощо.

Особливістю захворювання є те, що хоча на початку патологічний процес розвивається класично – від ексудації через альтерацію до проліферації [59] - після набуття ознак хронічного запалення через тривалу персистенцію мікробного пошкоджуючого фактору не відбуваються процеси репарації пошкоджених тканин та нормалізації гомеостазу. У зв'язку з цим розвивається дисфункція імунної системи та відповідні морфологічні зміни у ділянці запалення, що призводить до необоротного руйнування періодонтальної зв'язки і кісткової тканини альвеоли [60-62].

При пародонтиті запалення перестає виконувати свою біологічну роль захисно-пристосувальної реакції організму, оскільки втрачається здатність знешкоджувати та усувати ушкоджуючий фактор. У тканинах пародонту одночасно розвиваються складні багатокomпонентні процеси, які включають запально-інфільтративні явища та деструкцію, тому результат патологічного процесу багато в чому залежить від здатності тканин пародонту до компенсації, стану його циркуляторної системи, рівня захисних механізмів та функціонального потенціалу опорного апарата зуба [63, 64]. Таким чином, взаємодія мікроорганізмів із захисними факторами макроорганізму

забезпечує розвиток хронічного генералізованого пародонтиту [65-67].

Сталою є думка, що пародонтит є комплексним полімікробним захворюванням ротової порожнини, яке вражає опорні тканини зуба, що викликається багатьма факторами, такими як патогенні бактерії, генетична схильність і фактори імунної відповіді господаря. Патогенез захворювання пародонту включає складні взаємозв'язки між бактеріальними токсинами, декількома популяціями клітин і медіаторами запалення, що виділяються клітинами-хазяїнами. Як правило, пародонтит характеризується утворенням складних і різноманітних біоплівки мікробів на поверхні зубів, широко відомих як зубний наліт. Активація захисних клітин характеризується вивільненням медіаторів запалення, таких як протеази, кислі метаболіти, цитокіни, інтерлейкіни та хемокіни, які руйнують тканини та зрештою викликають резорбцію кістки. Місцевий стан пародонту суттєво впливає на системний гомеостаз, а його порушення може стати причиною розвитку деяких метаболічних порушень.

Прогресування захворювань пародонту спричиняє суттєву імунну перебудову його тканин. Антигенний склад ясен зазнає змін у порівнянні з клінічно здоровими тканинами. У пацієнтів із генералізованим пародонтитом утворюються антитіла не лише проти мікроорганізмів, що колонізують пародонтальну кишеню, але й проти власних патологічно змінених тканин пародонту. Посилення цих імунологічних змін та зрушення в реакціях імунної системи згодом призводять до стану, коли починається руйнування навіть клінічно незмінених тканин пародонту [68-69].

1.2. Вплив анаеробної флори на розвиток пародонтиту та молекулярна діагностика захворювання

У середині 1990-х років, з огляду на значну кількість даних про роль мікробного чинника в розвитку захворювань пародонту, Комітет з таксономії ВООЗ рекомендував виділити серед мікрофлори порожнини рота групу так

званих пародонтопатогенних видів. Ці мікроорганізми, переважно анаеробного типу дихання, характеризуються вираженими адгезивними, інвазивними та токсичними властивостями, які мають прямий вплив на тканини пародонту. До того ж вони здатні передаватися від однієї людини до іншої, що надає їм особливої епідеміологічної значущості. Існує двоспрямований зв'язок між здоров'ям порожнини рота та загальним благополуччям, причому дисбаланс симбіотичної флори порожнини рота створює загрозу загальному здоров'ю людини. Порушення коменсальної флори можуть призвести до захворювань порожнини рота, тоді як системні захворювання також впливають на органи ротової порожнини, що призводить до розвитку захворювань і розладів порожнини рота [8-18, 70-72].

До зазначених мікроорганізмів належать грамнегативні анаеробні бактерії з групи бактероїдів, зокрема *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, та *Tannerella forsythia*, а також високовірулентні представники кампілобактерій, спірохет і фузобактерій. Окрім них, грампозитивні та мікроаерофільні мікроорганізми, зокрема бактерії з груп актиноміцетів і пептострептококів, також відіграють значну роль. Вищезазначені патогени разом із низкою інших анаеробних видів часто виявляються при абсцесах, флегмонах і різноманітних запальних процесах у ділянці щелепно-лицевого комплексу [73-79].

Porphyromonas gingivalis і *Fusobacterium nucleatum*, відомі як патогенні бактерії, що пов'язані з розвитком пародонтиту, відіграють вирішальну роль у зв'язку між пародонтитом і супутніми системними захворюваннями. У тканинах пародонту ці бактерії разом із факторами вірулентності можуть надмірно активувати імунну систему хазяїна шляхом локальної дифузії, лімфатичної циркуляції та передачі крові. Це порушення імунної відповіді сприяє дисбалансу в остеοімунних механізмах, резорбції альвеолярної кістки та потенційному системному запаленню. Для відновлення місцевого гомеостазу необхідно глибше зрозуміти взаємодію мікробіоти і господаря та стан місцевого імунітету в тканинах.

Найбільш помітний зв'язок між руйнуванням тканин пародонту та присутністю певних видів мікроорганізмів спостерігається у грамнегативних облигатно-анеробних бактерій з групи бактероїдів. Серед них виділяють *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus* (згідно з сучасною номенклатурою – *Tannerella*), *Campylobacter rectus* (тепер класифікується як *Wolinella*) та окремі спірохети, зокрема *Treponema denticola*. Ці мікроорганізми ускладнюють точну етіологічну діагностику пародонтиту через складнощі їхнього культивування [65, 67, 70, 80-83]. Особлива увага приділяється ацинобактеріям, які відрізняються стійкістю до метронідазолу, на відміну від інших двох видів.

До основних представників, що відіграють ключову роль у розвитку деструкції тканин пародонту, належать *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (нині *Aggregatibacter*), *Porphyromonas gingivalis* та *Prevotella intermedia* [84-89]. Екзо- та ендотоксини, що ними продукуються, викликають тривале запалення та поступове руйнування тканин. Зокрема, *Porphyromonas gingivalis* порушує баланс у складі мікробіоти ротової порожнини, що сприяє розвитку її дисбактеріозу.

Дисбіотичний стан мікробіома ротової порожнини відрізняється функціональними можливостями та демонструє вищу експресію генів, залучених до синтезу ліпополісахаридів, регуляції енергії та рухливості бактерій. Певні фактори вірулентності, такі як гінгіпаїни, ліпополісахариди і фімбрії, також посилюють інвазію та патогенність *Porphyromonas Gingivalis*. Присутність цього пародонтопатогену у тканинах пародонту збільшує секрецію численних прозапальних медіаторів, таких як TNF- α , IL-8 та IL-1 β , що призводить до руйнування м'яких тканин ясен і зубоясеневого зв'язки [90-92].

У дослідженнях, проведених на початку 90-х років 20 сторіччя повідомлялося про визначення наявності пародонтопатогенних бактерій у під'ясенній біоплівці пацієнтів з використанням методу імуофлуоресценції культури або ДНК-зондів [93-96].

Згодом було встановлено, що присутність бактерій, таких як *P. gingivalis*, *P. intermedia* та *A. actinomycetemcomitans* у під'ясенній біоплівці надає захворюванню статус інфекції із можливістю контагіозного поширення. Інфекція передається як вертикально (від матері до дитини), так і горизонтально (зокрема серед членів сім'ї через спільні предмети побуту, як-от зубні щітки чи посуд), а також у стоматологічних кабінетах при порушенні санітарних норм [97-102].

Виділення та ідентифікація бактерій пародонтопатогенної групи здійснюються за допомогою класичного бактеріологічного методу при аеробному або анаеробному культивуванні. Проте, цей метод не завжди дозволяє виявити всі представники мікрофлори, особливо вірулентні види, які супроводжують пародонтит.

У таких випадках застосовуються більш сучасні молекулярно-біологічні методи дослідження, зокрема, постійне виявлення бактерій *T. forsythia* і *T. denticola* методом полімеразної ланцюгової реакції при пародонтиті сприяло їх класифікації як пародонтопатогенів. За допомогою кількісної ПЛР було встановлено, що рівень *P. gingivalis* тісно корелює із глибиною пародонтальної кишені ($p = 0,006$) та ступенем втрати прикріплення ясен ($p = 0,01$) [103-107].

Присутність *P. intermedia* та *A. actinomycetemcomitans* не продемонструвала кореляції з аналізованими клінічними показниками, однак, після лікування було відзначено значне зниження кількості всіх трьох видів бактерій як в уражених, так і в здорових ділянках ясен (зменшення на 81-93%), хоча повного їх зникнення не спостерігалось. Було констатоване зменшення кількості та співвідношення асоціацій з двох та трьох пародонтопатогенів після проведеного лікування у порівнянні з вихідним рівнем. В процесі лікування значуще поліпшення відзначалося в зменшенні глибини пародонтальних кишень ($p=0,001$), тоді як інші клінічні параметри залишалися без помітної динаміки [99, 108].

Рутинне визначення *T. forsythia* та *T. denticola* методом ПЛР у пацієнтів

із пародонтитом стало приводом класифікувати ці мікроорганізми як пародонтопатогени. При цьому кількісна ПЛР продемонструвала, що рівень *P. gingivalis* корелює з глибиною пародонтальної кишені ($p = 0,006$) і втратою прикріплення ясен ($p = 0,01$). Водночас присутність *P. intermedia* та *A. Actinomycetemcomitans* не показала суттєвого зв'язку з досліджуваними клінічними параметрами. Після терапії було зафіксовано значне (на 86–99%) зменшення кількості пародонтопатогенів в пародонтальних кишенях, однак жоден із цих видів не було повністю ліквідовано. Також виявлено позитивну динаміку зміни чисельності будь-яких двох із трьох досліджуваних патогенів, як до лікування, так і після нього. На повторному огляді пацієнтів зафіксували значне покращення показників глибини пародонтальної кишені ($p = 0,001$), проте, для інших клінічних параметрів істотних змін не спостерігалось [99, 108]. Крім того, низка досліджень підтвердила асоціацію між генотипом пацієнтів із пародонтитом і частотою виявлення окремих пародонтопатогенних видів чи їхніх комбінацій [109–112].

На сьогодні мікробіологічне дослідження за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції є найбільш об'єктивним методом і є провідним етапом проведення комплексної діагностики генералізованого пародонтиту. Такий метод діагностики має точність в межах більш 90% серед інших методів та дає можливість проаналізувати етіологічний фактор і патогенетичні механізми розвитку хронічного генералізованого пародонтиту.

Отже, дія пародонтопатогенів залишається одним із ключових елементів як етіології, так і патогенезу хронічного генералізованого пародонтиту. Проте, питання змін у мікробному спектрі при лікуванні з використанням сучасних засобів у різних стадіях захворювання досі залишаються невирішеними. Такий стан проблеми стимулює до наукового пошуку саме у такому напрямку.

1.3. Роль імунних факторів в патогенезі генералізованого пародонтиту

Немає сумніву, що бактерії зубного нальоту необхідні для ініціації захворювання та стимулювання хронічної запальної реакції в тканинах пародонту. У той же час є переконливі докази того, що деструктивні процеси, що відбуваються як частина запальної реакції організму-господаря, відповідають за більшу частину руйнування їх тканин, що призводить до клінічних ознак пародонтиту. Характерні клінічні ознаки хронічного пародонтиту виникають в основному в результаті активації імунного та запального захисного механізму хазяїна. IL-1 і TNF індукують експресію інших медіаторів, які підсилюють запальну реакцію, таких як простагландини, і призводять до виробництва літичних ферментів і стимулюють викид хемокинів. Дослідження доставки розчинних білків антагоністів IL-1 і TNF на тваринних моделях показали багатообіцяючі результати. У сукупності клінічні, рентгенографічні та біохімічні результати цих експериментів показують, що антагоністи IL-1 і TNF-альфа блокують прогресування запального клітинного інфільтрату до альвеолярного гребня та рекрутування остеокластів, а також запобігають ураженню пародонту. Таким чином, перенесення генів антагоністів рецепторів TNF та IL-1ra може запропонувати більш ефективний спосіб доставки агентів, що контролюють захворювання, до структур пародонту [113].

Лікування пародонтиту протягом значної кількості часу було зосереджено на зменшенні бактеріальної інфекції шляхом механічного видалення інфекційних агентів. Намагання досягти усунення інфекційних агентів часто не є остаточною терапією пародонтиту, що вимагає застосування більш складних методів біологічного лікування.

Низка досліджень виявляють системні зміни у функціонуванні імунної системи, які супроводжують захворювання пародонту. На рівні організму досліджували гуморальну відповідь на мікроорганізми, що входять до складу субгінгівальних зубних відкладень, і підтвердили її зв'язок із прогресуванням

пародонтальних захворювань [21, 114-115]. Зокрема, при ювенільному пародонтиті було зафіксовано підвищений рівень антитіл до *A.actinomicetemcomitans*, який знижувався після успішного лікування, що вказує на протективну роль цих антитіл [89, 95, 103, 116-118]. Інфікування пародонтальних кишень бактерією *P. gingivalis* корелювало з підвищенням рівня специфічних антитіл при пародонтиті у дорослих [99].

Водночас, спостерігалася переважно мітогенна стимуляція лімфоцитів компонентами зубного нальоту та поліклональна продукція антитіл, але без накопичення або з мінімальною кількістю імунних комплексів [108, 119]. Експерименти *in vivo* на тваринах демонструють зв'язок між рівнем антитіл проти певних пародонтопатогенів і обмеженням колонізації бактерій, сповільненням розвитку захворювання та зменшенням ступеня резорбції альвеолярного відростка. Однак, повного припинення патологічного процесу при цьому не було досягнуто [120]. Крім того, важливу роль у реакції на мікрофлору пародонтальних кишень відіграють фагоцитуючі клітини та інші елементи імунної системи, які взаємодіють у процесі боротьби з патогенами [121].

При досліджуванні сироватки крові при захворюваннях пародонту виявили аутоантитіла, зокрема до колагену. Однак, аутоантитіла були визначені тільки при деяких формах пародонтиту [122, 123]. Відомо, що ревматоїдний артрит, який є автоімунним захворюванням, часто асоційований із захворюваннями пародонту [78, 124].

У ході дослідження сироватки крові при пародонтиті встановили переважання супресорної популяції Т-лімфоцитів, низькі показники імунорегуляторного індексу, підвищений рівень імунних комплексів, а також домінуючу активацію гуморальної ланки імунітету [125]. При аналізі зразків периферійної крові, отриманих із тканин пародонту у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом було визначено імунні статуси з протилежною реактивністю Т-клітинної системи.

Під час аналізу при пародонтиті кількості Т-лімфоцитів у периферійній

крові спостерігалися протилежні зміни порівняно з показниками у здорових осіб [126-127].

У окремих дослідження є відомості щодо змін функціонування нейтрофілів крові при запальних захворюваннях пародонту, що проявляються дефектами їх переміщення, які були розцінені як такі, що мають як спадковий, так і набутий генез [128]. Зокрема це явище може бути пов'язане з ймовірною негативною активністю лімфоцитів у пацієнтів, а також несприйнятливістю їх до дії цитокінів [129, 130].

Дані досліджень підкреслюють ключову роль лімфоцитів у розвитку хронічного генералізованого пародонтиту, загальна реакція організму з огляду на імунологічні зміни при захворюваннях пародонту може бути визначена при аналізі периферійної крові.

Дослідження низки авторів свідчать, що лімфоцитарна популяція слизової оболонки включає Т-хелпери і цитотоксичні лімфоцити, які, у свою чергу, поділяються на альфа-бета-Т-клітини та гама-дельта-Т-клітини [127]. Ці клітинні популяції мають спеціалізовані функції та локалізуються в специфічних регіонах тканини. Важливо зазначити, що в епітелії знаходяться інтраепітеліальні лімфоцити, які виконують важливі імунні завдання. Інтраепітеліальні Т-лімфоцити характеризуються різними маркерами, зокрема в 75% випадків експресують CD8, а лише 6% мають CD4 маркер. Також ці клітини мають HML-1 антиген, який відповідає за додаткові функції їх активності [128, 131-133].

Особливе місце в структурі лімфоцитів слизових оболонок займають гама-дельта-Т-лімфоцити. Їхня кількість у периферійній крові не перевищує 10%, однак, вони відіграють значну роль у формуванні місцевого імунітету. У нормальних умовах ці клітини переважно не експресують маркери CD4 або CD8, хоча при стимуляції здатні диференціюватися в одну з цих субпопуляцій. Гама-дельта-Т-лімфоцити широко представлені в різних тканинах організму, демонструючи значну варіативність у складі своїх Т-клітинних рецепторів. Це пояснюється етапами їх розвитку під час онтогенезу, що, своєю чергою,

зумовлює різноманітність їхніх функціональних властивостей у фізіологічних і патологічних умовах. Вивчення цих субпопуляцій продовжує надавати нові перспективи для розуміння механізмів імунного захисту і відкриває можливості для потенційних терапевтичних втручань [135, 136].

Показано, що внутрішньоепітеліальні гама-дельта-Т-лімфоцити здатні визначити та знешкодити не тільки агресора, але і власну клітину, що знаходиться у подразненому чи зруйнованому стані. В-клітини також були виявлені серед лімфоцитів слизових оболонок, про що повідомляють численні автори [81, 137-142].

Вивченню впливу імунологічного апарату слизової оболонки порожнини рота на перебіг запального процесу в тканинах пародонту присвячена значна когорта наукових досліджень.

Доведено, що важливу роль в імунному захисті слизових оболонок відіграє секреторний імуноглобулін А (sIgA) [59, 69, 113, 115]. Показано, що при ХГП відбувається зниження рівня sIgA у ротовій рідині [59]. Водночас у пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом, навпаки, відзначають підвищення рівня sIgA [143]. Також дослідники вивчають рівні експресії інтерлейкінів у зубо-ясенній рідині, їх співвідношення при прогресування пародонтиту [125, 128].

У дослідженнях показано, що концентрація протизапальних цитокінів ІЛ-4 та МІР у зубоясенній рідині у хворих на пародонтит зменшується вдвічі, також визначено зростання рівня цитокіну ІЛ-1 [125].

Продуктування секреторного імуноглобуліну А відбувається як на місцевому, так і на організмовому рівні як реакція на антигени, що проявляються на поверхні слизових оболонок всього організму. Антитіла представляють собою реакцію специфічної імунної відповіді, виходячи з цього кількісна оцінка рівнів секреторних антитіл та медіаторів може не містити вичерпної інформації про розвиток імунологічних реакцій. Окрім того, використання таких показників не завжди дозволяє точно визначити локалізацію джерел цих антитіл та цитокінів, що обмежує можливості

деталізованої оцінки імунної реакції [59, 103, 109, 125, 145].

Наукові дослідження підтверджує значущість процесів, що відбуваються при прогресуванні ХГП. Імунні клітини слизової оболонки порожнини рота є першою ланкою взаємодії з антигенами, формуючи напрямок імунної відповіді. Водночас інформація про механізми індукції та регуляції локальної імунологічної відповіді при пародонтиті залишається недостатньою. Існують суперечливі дані щодо імунологічних показників, що давали б достовірну картину активності цього захворювання.

У розвитку низки захворювань провідною є роль місцевого імунітету [146]. Рівень SIgA слини відіграє важливу роль у регулюванні та підтримці нормальної мікрофлори порожнини рота для запобігання розвитку пародонтиту [21, 115, 147, 148]. У літературі представлені досвід впливу з терапевтичною метою на систему місцевого імунітету [40, 41, 69, 110, 144].

Численні наукові дослідження свідчать про те, що взаємозв'язки між тканинами пародонту, окремими органами та організмом у цілому мають надзвичайно складний і багатогранний характер. Ці зв'язки формуються під впливом численних екзогенних і ендогенних факторів, що визначає їх динаміку та особливості [21, 41, 44, 48, 53, 58, 65-67, 149, 150]. Вивчення такого роду взаємодій дозволяє глибше зрозуміти механізми впливу патологічних змін на стан пародонту. Особливо важливу інформацію про патологічні процеси можна отримати через дослідження функціонального стану слизової оболонки ротової порожнини, яка має тісний анатомічний та фізіологічний зв'язок з різними органами і системами організму. Це підтверджується тим, що ряд захворювань внутрішніх органів супроводжується змінами у тканинах пародонту, причому такі зміни часто можуть виникати ще до появи інших очевидних клінічних проявів хвороби. Подібні факти надають можливість використовувати стан пародонту як індикатор, що сигналізує про наявність внутрішніх патологій, і слугують основою для подальших медичних досліджень та діагностичних висновків.

Тому подальше вивчення стану місцевого імунітету в тканинах ясен

при хронічному генералізованому пародонтиті сприяє цілісній уяві про імунопатогенез цього захворювання та визначає необхідність проведеного дослідження.

Глибоке розуміння запальної реакції організму-господаря в патогенезі пародонту відкриває можливість для використання нових стратегій лікування пародонтиту за допомогою модуляції відповіді організму-господаря. Обґрунтування цього підходу полягає в тому, щоб допомогти хазяїну в його боротьбі з інфекційними агентами, доповнюючи природний захисний механізм або модифікуючи його відповіді, змінюючи перебіг запальних систем. Таким чином, фармацевтичне інгібування шляхів відповіді господаря, які імітують ендogenousні протизапальні механізми, може виявитися ефективною стратегією лікування захворювань пародонту. Це вимагатиме розробки поліфармацевтичних підходів, що контролюють усі шляхи, пов'язані із запаленням і руйнуванням тканин.

1.4. Показання та обмеження застосування антибіотиків у комплексному лікуванні пародонтиту

Загальноприйнятим є те, що лікування пародонтиту - це багатокомпонентний процес, який базується на ретельному видаленні існуючих зубних відкладень шляхом механічної обробки пародонтальних кишень і корневих поверхонь зубів та попередження їхньому повторному утворенню. Ці процедури доповнюються антисептичною іригаційною терапією, що разом створює комплексний підхід до стабілізації стану пародонту. У науковій літературі такий підхід часто описують як "золотий стандарт" для досягнення здоров'я пародонту [153-155].

Зазвичай, застосування антимікробних засобів розглядається як допоміжний метод до основного професійного очищення зубів і тканин ясен, особливо у випадках, коли традиційне лікування не принесло очікуваних результатів або у пацієнтів із прогресуючими формами пародонтиту

[3,7,22,40]. При цьому ефективність використання антибактеріальних препаратів значною мірою залежить від досягнення необхідної концентрації діючої речовини в зоні ураження на період, потрібний для повної елімінації патогенних мікроорганізмів [90, 156].

Дослідження останніх років демонструють, що поєднання прийому антибіотиків та механічної дії на біоплівку призводить до значно виражених клінічних і мікробіологічних змін у порівнянні з виконанням лише професійних гігієнічних процедур [157-159]. Системна антибіотикотерапія також широко застосовується в комбінації з такими методами, як кюретаж пародонтальних кишень та вирівнювання поверхні кореня зуба, забезпечуючи покращення загальної ефективності лікування [160-162].

Водночас, важливо брати до уваги, що для успішної терапії пародонтиту необхідно підбирати індивідуальні схеми антибіотикотерапії, адаптовані до конкретного випадку захворювання, щоб забезпечити оптимальний клінічний результат [163-165].

Механічне втручання в під'ясеневу ділянку в поєднанні з використанням антибіотиків демонструє високу ефективність у терапії хронічного генералізованого пародонтиту. Були проведені спеціалізовані дослідження серед населення слаборозвинених країн з недостатнім рівнем гігієни порожнини рота. Ці дослідження акцентували увагу на застосуванні антибіотиків як основного терапевтичного методу, відмовляючись при цьому від інтеграції сучасних підходів до професійного догляду за ротовою порожниною. Використання антибіотиків у ролі ключового або допоміжного засобу лікування було обґрунтовано переважно з економічної точки зору, як доступний та масштабований метод.

Проте дослідники наголошують на необхідності врахувати низку важливих аспектів для забезпечення довготривалої ефективності лікування. По-перше, значну увагу слід приділяти процесу поступової адаптації пацієнта до пропонованих лікувальних заходів. По-друге, на початковому етапі терапії критично важливо провести механічне втручання у структури

біоплівки, що забезпечить більш успішну регенерацію тканин та стабілізацію стану в майбутньому. Крім того, особливе занепокоєння викликає зростання резистентності мікроорганізмів до антибіотиків, що створює необхідність розробки нових, високоефективних антимікробних препаратів, які зазвичай потребують значних фінансових вкладень. Усі ці фактори потребують комплексного підходу до планування терапії та ретельного балансування між економічними і клінічними аспектами [167].

Результати проведених досліджень демонструють, що застосування антибіотиків без належного і регулярного виконання процедур професійної гігієни порожнини рота сприяє значному зменшенню кількості бактерій у під'ясеневій частині зубної біоплівки [4, 23, 167]. Зокрема, було встановлено істотні відмінності між пацієнтами, що мають пародонтальні кишені різної глибини: від 4 до 6 мм і більше 6 мм. Два ключових показники, які вивчалися під час цих досліджень, а саме глибина пародонтальних кишень і активність ферменту мікробної фосфогідрогенази, виявилися помітно нижчими у групі пацієнтів, яким проводилася лише професійна гігієна, без додаткової антибіотикотерапії.

Також встановлено, що традиційні терапевтичні протоколи, які включають використання антибіотиків, є ефективними у випадках лікування раніше не пролікованого хронічного пародонтиту серед тих категорій населення, які не мають доступу до регулярного комплексного лікування ротової порожнини з високим рівнем професійної гігієни. Однак, дослідження також з'ясували, що навіть у таких умовах лікування антибіотиками не є економічно вигідним методом для підтримання здоров'я пародонту в довгостроковій перспективі [168-169].

Формується погляд, що для запобігання розвитку антибіотикорезистентності під час лікування ці препарати слід застосовувати лише у виняткових випадках — переважно для пацієнтів із важкими формами захворювань пародонту [151, 156, 157, 170, 171].

Як протипага системному призначенню антибіотиків було розроблено

кілька підходів для цільового впливу різноманітних протимікробних препаратів безпосередньо в пародонтальні кишені [172-173]. Вони мають низку переваг у порівнянні з системною антибіотикотерапією, включно зі значним і стабільним підвищенням концентрації препарату в ясенній рідині та зменшенням частоти побічних ефектів [174-175].

Адекватне використання системних та місцевих антибіотиків при терапії захворювань пародонту спрямоване на швидку елімінацію пародонтопатогенних бактерій, а також на створення умов для відновлення мікрофлори, що є необхідною для організму.

Водночас дослідження показують, що антибіотики не завжди повністю знищують збудників у пародонтальних кишнях [90, 168, 173]. Крім того, через надмірне та неправильне застосування антибіотиків у глобальному масштабі проблема резистентності до них вже давно набула серйозного медичного значення [176-177].

Детально проаналізовано здвиги профілю стійкості мікрофлори пародонтальних карманів до дії тетрацикліну в осіб, які піддавалися місцевому або системному впливу цього антибіотику. Лікування включало комбіноване застосування процедур обробки пародонтальних кишень та поверхні коренів зубів разом із курсом підтримуючої терапії, що тривала до одного року. Для ідентифікації бактерій, стійких до тетрацикліну, використовувалися сучасні молекулярно-біологічні методи, такі як полімеразна ланцюгова реакція та метод ДНК-ДНК гібридизації, які дозволили виявити наявність маркерної ДНК цих мікроорганізмів [178].

Отримані дані свідчать, що одним з ключових чинників недостатньої ефективності терапії є формування в організмі пацієнта стійких пародонтопатогенів. Це явище стало наслідком широкого та не завжди виправданого застосування антибіотиків у загальній медицині, а також у стоматологічній практиці зокрема [19, 20, 179]. Якщо ще на початку 21 сторіччя вважалося, що анаеробні бактерії не мають механізмів резистентності і залишаються чутливими до таких препаратів, як

метронідазол, лінкоміцин та тетрациклін, то на сьогодні ситуація помітно змінилася. Стійкі штами стають усе більш розповсюдженими серед анаеробів, включаючи представників роду бактероїд (*Bacteroides fragilis*, *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp.), фузобактерій (*Fusobacterium nucleatum*, *F. necroforum*), спороутворюючих анаеробів (*Clostridium butyricum*, *C. ramosus*, *C. clostridioforme*) та деяких інших видів [180-182]. Ці спостереження підкреслюють необхідність ретельного підходу до призначення антибіотикотерапії з урахуванням ризиків розвитку резистентності та потенційного зниження ефективності традиційних методів лікування. Попередження антибіотикорезистентності вимагає не лише клінічного моніторингу під час лікування, але й комплексного перегляду сучасних протоколів терапії пародонтальних захворювань.

У сучасній стоматологічній практиці все частіше спостерігається стійкість мікроорганізмів до препаратів імідазольного ряду, серед яких метронідазол, нідазол і тинідазол. Ця резистентність проявляється не лише у грампозитивних неспороутворюючих паличок, таких як актиноміцети, пропіонібактерії та коринебактерії, але й серед анаеробних коків, що створює додаткові ускладнення в терапії. Звична для сучасних умов клінічної практики стійкість анаеробних бактерій до лінкоміцину та кліндаміцину також є значним викликом для медичних фахівців. Окрім цього, поширеним явищем у анаеробних мікроорганізмів стала здатність до вироблення специфічних ферментів, які сприяють розвитку резистентності до антибіотиків групи пеніцилінів, цефалоспоринів (включаючи навіть третє та четверте покоління) і карбапенемів [19,170].

Це ще більше ускладнює вибір ефективного лікування інфекцій. Серед пародонтопатогенних анаеробних мікроорганізмів, таких як *P. intermedia*, *P. gingivalis* та *A. Actinomycetemcomitans* були ідентифіковані гени резистентності до антибіотиків тетрациклінової групи та макролідів, зокрема еритроміцину. Частота виявлення цих генів складає 56,8% щодо тетрациклінів та 11,8% для макролідів [181-183].

Натепер проблема напрямку антибактеріальної терапії захворювань пародонту полягає у наявності резервних препаратів антимікробної дії для терапії агресивних форм пародонтиту. Виходячи з цього, рутинною має бути процедура визначення чутливості до антибіотиків під'ясеневої мікрофлори [183].

Поява значної кількості досліджень, що свідчать про стійкість пародонтогенів до широкого спектру протианаеробних засобів, сприяють науковим спрямуванням у розробці лікарських засобів із внутрішньклітинною дією. Відомо, що у значної частини пацієнтів існує чутливість до антибіотиків, що робить неможливим їх застосування при лікуванні ХГП. Також, все більше занепокоєння дослідників викликає хвилеподібне зростання антибіотикорезистентності пародонтопатогенів, що спрямовує увагу на пошук альтернативних засобів лікування хронічного запалення пародонту.

1.5. Застосування антигомотоксичного препарату Траумель С в стоматологічній практиці

Зростаюча протягом останніх десятиріч поширеність захворювань пародонту серед підлітків і молодих людей, а особливо серед осіб похилого віку є викликом для систем охорони здоров'я багатьох держав світу [26, 29, 32,37].

Деякі фактори ризику, такі як куріння, погана гігієна порожнини рота, діабет, прийом ліків, вік, спадковість і стрес, пов'язані із захворюваннями пародонту. Існують переконливі докази зв'язку захворювань пародонту з системними захворюваннями, такими, як захворювання серця та судин, діабет і інші ендокринологічні захворювання. Захворювання пародонту збільшують ризик серцево-судинних захворювань на 19% у осіб середнього віку та на 44% серед пацієнтів, старших за 65 років. Люди з цукровим діабетом 2 типу з важкою формою захворювання пародонту мають у 3,2 рази

більший ризик смертності порівняно з особами без пародонтиту або з легким пародонтитом [42-58].

Стратегії профілактики захворювань порожнини рота повинні бути включені в ініціативи з профілактики хронічних системних захворювань. Зменшення поширеності та тяжкості пародонтиту може призвести до зниження рівня пов'язаних з ним системних захворювань та мінімізації їх фінансового впливу на системи охорони здоров'я.

Наявність значної кількості способів та методів комплексного лікування хронічного генералізованого пародонтиту не призвела до вирішення питання ефективного лікування патології [23, 40, 151, 153, 169].

Пошук адекватних визначень меті засобів та методів лікування залишається актуальним на сьогоднішній день. Провідним фактором у розвитку хронічних запальних захворювань тканин пародонту вважають вплив пародонтопатогенної мікрофлори. Елімінація патогенної мікрофлори з одночасним стимулюванням місцевого імунітету є одним з перспективних напрямків терапії [169, 174].

Зовнішнє бактеріальне навантаження навіть при відсутності у пацієнта загально соматичної патології негативно впливає на стан кровопостачання тканин пародонту та місцевий імунітет [21, 69, 126]. Загалом, ці складові комплексу тканин пародонту найкраще демонструють стан всієї системи. Препарати, які мають дію на пародонтопатогени, як основний етіологічний чинник, побічно впливають на стан місцевого імунітету та показники гемодинаміки пародонту [144, 160].

Науковцями в останні роки відмічений стрімкий ріст патологічних станів, що викликані умовно патогенною мікрофлорою. Через широке поширення негативного впливу оточуючого середовища мікрофлора має більш сприятливі умови для існування, що супроводжується зниженням імунних спроможностей популяції [68, 76, 106, 108].

Доведено, що найбільш ефективними і широко поширеними лікарськими препаратами, які негативно впливають на пародонтопатогенну

мікрофлору, є поєднання метронідазолу з хлоргексидином [162, 172].

На сьогоднішній день, широке застосування антибактеріальних препаратів призводить до поширення досить тяжких проявів алергічної реакції, що акцентує необхідність пошуку альтернативних засобів [163, 173].

Слід також враховувати, що крім антибактеріального впливу на пародонтопатогени застосовані для лікування пародонтиту препарати можуть негативно діяти на звичну мікрофлору порожнини рота [187]. Стан дисмікробіоценозу, спричинений застосуванням антимікробних препаратів часто призводить до активної колонізації порожнини рота та всього шлунково-кишкового тракту грибами роду *Candida* [188].

Патогенез захворювань пародонту включає послідовну активацію великої кількості компонентів імунної відповіді організму, які в основному діють для захисту тканин пародонту від бактеріальної агресії, але також функціонують як медіатори руйнування тканин. Ступінь тяжкості захворювання є результатом взаємодії господаря, мікробіологічних агентів і чинників навколишнього середовища. Лейкоцити відіграють важливу роль у патогенезі захворювання, за рахунок продукції цитокінів, хемокінів та інших медіаторів, таким чином генеруючи захисну відповідь господаря, а також викликаючи запалення м'яких тканин і руйнування кісткової тканини [21, 59, 113, 188].

Отже, переважна кількість науковців прийшла до висновку, що пародонтит є багатофакторним захворюванням, в основі патогенезу якого знаходяться патологічні процеси, які викликаються мікробіологічними чинниками та пов'язаними з цим імунологічними змінами.

Головну позицію в терапії пародонтиту посідає застосування антимікробних препаратів та антибіотиків в якості етіотропно спрямованої терапії. Однак, на тлі широкого застосування цих препаратів не тільки в медицині, але в побуті, сільському господарстві, ветеринарії резистентність мікроорганізмів все більшого поширюється [183]. Тому все більшої актуальності набуває пошук нових засобів для лікування захворювань

пародонту.

У якості лікарських засобів, що мають комплексну дію при значній ефективності лікарі-стоматологи протягом декількох десятиліть опановують застосування антигомотоксичних (АГТП)/комплексних біорегуляційних препаратів (КБП) [189]. Для впливу на організм потрібні їх малі дози, яких достатньо для активізації та регуляції захисних механізмів, відновлення процесів детоксикації та саморегуляції [190].

АГТП виготовлені за гомеопатичною технологією потенціювання – послідовного розбавлення – з природних компонентів, а саме з рослинних екстрактів, витяжок органів тварин, мінеральних речовин, оброблених культур мікроорганізмів тощо. Активні дози речовин представлені в препаратах в мікродозуванні, тому вони не викликають перенавантаження організму, стимулюючи його системи та органи [191, 192].

Значну історію застосування в медицині має антигомотоксичний препарат Траумель С, що є гомеопатичним, протизапальна дія якого базована на включенні до його складу мінеральних та рослинних компонентів [192-195]. Завдяки компонентам Траумель С має мембраностабілізуючу дію, нормалізує процеси гомеостазу в судинах, зменшує запалення та прояви венозного застою і набряк, позитивно впливає на рівень місцевого імунітету. На відміну від широко поширених нестероїдних протизапальних препаратів Траумель не блокує ЦОГ, що дає можливість уникнути проявів побічної дії в ШКТ.

Комплексне лікування хворих на флегмони щелепно-лицевої ділянки, яке включало крім хірургічного втручання та традиційної медикаментозної терапії додаткове введення препарату Траумель С (2,2 мл в/в 1 раз за добу протягом тижня) сприяло позитивному перебігу раньового процесу, зниженню загальної інтоксикації та скороченню термінів лікування в порівнянні з традиційною терапією [196].

Застосування Траумелю С при лікуванні хвороб пародонту має значну кількість спостережень. Так, за даними клінічного обстеження пацієнтів у

динаміці лікування використання препарату при лікуванні ХГП легкого ступеня тяжкості у вигляді аплікацій на ясна двічі за день 15-20 хвилин, протягом 10 діб, а при середньому ступеню – з додатковим призначенням внутрішньо таблеток Траумель С протягом 14 днів по 1 таблетці 3 рази за день під язик сприяло зменшенню набряку та кровоточивості ясен, що підтверджено достовірним зниженням показників пародонтальних і гігієнічного індексів [197]. У пацієнтів також визначене посилення АОЗ в ротовій рідині – вміст супероксиддисмутази виявлений у 2 рази меншим, ніж до лікування. Також визначено посилення терапевтичного ефекту за умов спільного використання форми місцевої та загальної дії (мазі та таблеток).

Значний ефект продемонстрований при комплексному застосуванні Траумель С з іншими АГТ препаратами у пацієнтів при різній тяжкості перебігу захворювання [198]. Авторами показано, що застосування комплексних біорегуляційних препаратів призупиняє дистрофічно-деструктивні процеси, нівелює запальні процеси в короткі терміни, сприяє стабілізації хвороби до 2-х років без наявності побічних дій.

Використання препарату Траумель С шляхом ін'єкцій у підслизову ділянку щелеп двічі на тиждень та додатково мазевих місцевих аплікацій два рази в день по десять хвилин протягом 3 тижнів довів високу ефективність його застосування при лікуванні пацієнтів з ХГП. Результати застосування препарату демонстрували зменшення індексів запалення, ущільнення ясен, зменшення кровоточивості та болісності при пальпації та вживанні їжі, пацієнти не відмічали побічних дій при використанні препарату. Дослідниками був зроблений висновок щодо значного терапевтичний ефекту при використанні Траумель С при лікуванні ХГП [199].

Існуюча на теперішній час значна кількість методів, способів та засобів, що використовують у терапії захворювань пародонту свідчить про невирішені питання адекватного лікування та стимулює подальший пошук нових лікарських засобів.

1.6 Властивості та застосування нанопрепаратів у медицині

Пародонтит натеper є одним із найпоширеніших стоматологічних захворювань у світі та основним фактором втрати зубів у дорослих. Пародонтит викликається імунологічною реакцією на пародонтопатогенні компоненти зубного нальоту, що призводить до руйнування прикріплювальних структур пародонту. У відповідь на проблему резистентності бактерій деякі дослідники прагнуть знайти альтернативну терапію антибіотикам. Крім того, деякі вчені зосереджуються на пошуку нових матеріалів для створення потужного мікросередовища для регенерації тканин пародонту та сприяння остеогенному відновленню.

Наноматеріали являють собою нанорозмірні структури, які можуть бути як гомогенними, так і гетерогенними за складом з розміром структурної одиниці від 1 до 250-300 нм. Наночастинки володіють відмінними терапевтичними якостями, включаючи виняткові антибактеріальні, протизапальні та антиоксидантні властивості, імуномодулюючі властивості та сприяння здатності до регенерації кісткової тканини, що робить їх потенційно придатним для лікування пародонтиту [200]. Наночастинки (НЧ) поділяють на органічні (Фулерени, дендримери) та неорганічні (металічні і кварцеві наночастинки).

Унікальні біохімічні властивості, через які він здатний виконувати функції оксидоредуктаз та фосфатаз, виявлені у нанокристалічного діоксиду церію. Підтверджена низька токсичність нанокристалічного діоксиду церію при застосуванні його у тварин в експерименті та безпечність його застосування *in vivo* [201, 202]. Позитивний ефект досягнений при включенні нанокристалічного діоксиду церію у комплекс лікування запальних захворювань пародонту у молодих людей з ожирінням [203].

З розвитком наноматеріалів було виявлено, що деякі наноматеріали, такі як оксиди металів, мають ефективну каталітичну активність, подібну до активності природних ферментів. Наноматеріали з ферментними властивостями називаються «наноферментами». З моменту першого звіту про

наноферменти Fe_3O_4 у 2007 році було розроблено багато видів наноферментів, які продемонстрували значний потенціал для застосування в біохімічному тестуванні, екологічному менеджменті та діагностиці захворювань. Наноферменти оксидів металів також демонструють значні перспективи для використання в галузі лікування пародонтиту [204].

Дослідження застосування наноматеріалів оксиду магнію в лікуванні пародонтиту було зосереджено на регенерації тканин пародонту. Результати показали, що додавання наночастинок оксиду магнію (MgONP) до полі(L-молочної кислоти)(PLA)/желатину значно підвищило загальну продуктивність мембран. Це включало підвищення міцності мембран на розрив для збереження структурної стабільності та зміну швидкості їх деградації з урахуванням тканин пародонту. Дослідження *in vitro* показали, що багатофункціональні мембрани мають значні антимікробні та остеогенні властивості та сприяють регенерації тканин. У моделі пародонтальних дефектів у щурів вбудовані MgO мембрани ефективно керували регенерацією тканин пародонту [205].

На теперішній час для неклітинної стратегії тканинної інженерії в лікуванні апікального періодонтиту актуальним є застосування наноносіїв [206]. В ендодонтії використовуються різні розчини, наприклад, 10%, 15%, 40% лимонної кислоти на етапі підготовки корневих каналів шляхом механічного, інструментального та хімічного видалення органічних залишків, некротичних мас і залишків дентину. Підкреслюючи одну з характерних властивостей лимонної кислоти в зв'язку з її взаємодією з твердою тканиною зуба, дослідженням встановлено, що зазначена вище реакція призводить до утворення нанокристалів цитрату кальцію. Лікування хронічного апікального періодонтиту на основі отриманих результатів повинно зосередитися на подальшому дослідженні для широкого впровадження в практичну стоматологію.

У напрямку розробки нових лікарських засобів перспективним є використання наночастинок металів, що мають антибактеріальні властивості,

серед яких найбільшої уваги заслуговують застосування наноматеріалів з включенням міді, срібла, золота, платини, заліза, титану, цинку. Колоїдне золото використовується з лікувальною метою більш ніж сто років, золото завдяки механізмам агрегації і стабілізації колоїдів має унікальні властивості [207].

Доведено, що наночастинки срібла розміром 30 нм та золота розмірами 20-30 нм призводять до значної руйнації бактерій, змінюючи структуру плазмід із штамів *E. Coli*. [208].

Вагоме посилення властивостей антибіотиків та протипухлинних засобів відмічається при поєднанні з наночастинками золота розміром 20–40 нм завдяки їх позитивним впливу на функціональну активність макрофагів [209, 210].

Наночастинки срібла розміром 5–50 нм мають антибактеріальну активність [211], а також широкий спектр противірусної активності, а саме на мікроорганізми родин *Herpadnaviridae*, *Herpesviridae*, *Poxviridae*, *Orthomyxoviridae* *Paramyxoviridae*, *Retroviridae* та ін. Резистентність вірусів до частинок наносрібла розвивається значно довше, ніж при застосуванні інших противірусних лікарських засобів [112-214].

В останні кілька років терапевтичні наночастинки, як розробка інженерного рішення для лікування пародонтиту, привернули значну увагу. НЧ мають відмінну терапевтичну дію, включаючи виняткові антибактеріальні, протизапальні та антиоксидантні і імуномодулюючі властивості та сприяння здатності регенерації кісток. Ці властивості є результатом притаманних характеристик матеріалу та його поєднання з різними ліками. НЧ срібла мають значну антимікробну дію проти збудників пародонтиту. Поєднання наночастинок срібла з протизапальним препаратом ебселеном покращує біобезпеку та забезпечує синергетичну протизапальну та антибактеріальну дію. Існують роботи, присвячені результатам доставки до тканин-цілей міноцикліну гідрохлориду (МН) за допомогою мезопористого кремнезему, функціонального полідопаміну (PDA). Ремодельовання мікрооточення

пародонтиту за допомогою синергічної дії PDA та МН призвело до зниження рівня АФК та перетворення макрофагів на протизапальний фенотип. Згідно з останніми дослідженнями, вважається, що НЧ можуть мати вирішальне значення в майбутньому лікуванні пародонтиту [215-218].

Фулерени представляє собою молекулу вуглецю алотропної форми, що має вигляд сферичних утворень із загальною формулою C_n , де n є кількістю атомів вуглецю від 60 до 84. Найбільш широко поширеним та промислово використовуваним є Фулерен C_{60} [219].

Похідні Фулерена C_{60} мають противірусні та антибактеріальні властивості. Експерименти, проведені на тваринах, свідчать про адаптогенну, регенеративну, антиоксидантну, протизапальну, нейропротекторну, антиатеросклеротичну, мембраностабілізуючу дію Фулерена C_{60} [220].

Вода, що оброблена Фулеренами, нейтралізує вільні радикали та є антиоксидантом, який у декілька разів ефективніший за звичайні антиоксиданти, оскільки має дію на весь організм. Завдяки значній концентрації вуглецю Фулерени можуть представляти себе як стимулюючі препарати, що підтримують активність нейронів головного мозку, сприяють лікуванню розсіяного склерозу [221].

Використання Фулерена у якості добавки при лікуванні хворих з виразками ШКТ сприяло досягненню позитивного ефекту в коротші терміни лікування. Відбулося покращення клінічного стану хворих, про що свідчила позитивна динаміка складових клінічного аналізу крові, ендоскопічно підтверджено загоєння виразок, динамічне спостереження свідчило про відсутність рецидивів після проведеного лікування. Лабораторні дослідження демонстрували зниження вільнорадикальних процесів, покращення функціонального стану гепатоцитів, зупинку протеолітичного нападу та нормалізацію як гуморального, так і клітинного імунітету ШКТ [222]. Препарат позитивно показав себе при лікуванні хронічних гепатитів, застосування препарату нормалізувало показники антиоксидантного захисту, стабілізувало мембрани гепатоцитів, підвищило інтенсивність

відновлювальних, метаболічних процесів та адаптаційно-приспосувальних реакцій в організмі [223].

Також встановлено, що Фулерени мають противірусні, нейропротекторні, протизапальні, МРТ контрастні та антиоксидантні властивості. Незважаючи на те, що Фулерен і похідні широко досліджуються на предмет хімічних модифікацій і терапевтичних переваг, вони також мають величезні перспективи в доставці ліків, особливо до ракових клітин [224.]

Існують дослідження антибактеріальних та цитотоксичних властивостей нового похідного Фулерену, що складається з C60 Фулеренолу та стандартного аміноглікозидного антибіотика - гентаміцину. Успішне введення гентаміцину в Фулеренол було підтверджено рентгенівською фотоелектронною спектроскопією. Біологічні аналізи *in vitro* показали, що отриманий C 60 кон'югат Фулеренол-гентаміцин має таку ж антибактеріальну активність, як і стандартний гентаміцин проти *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Escherichia coli*, що доводить, що комбінація Фулеренолу з гентаміцином не спричиняє втрати антибактеріальних властивостей антибіотику. Крім того, оцінка цитотоксичності показала, що отримане похідне Фулеренолу-гентаміцину не знижувало життєздатність нормальних фібробластів людини порівняно з контрольними фібробластами. Таким чином, беручи до уваги всі результати, можна стверджувати, що це дослідження представляє ефективний спосіб виготовлення кон'югату C 60 Фулеренол-гентаміцин і доводить, що таке похідне має бажані антибактеріальні властивості без несприятливих цитотоксичних ефектів щодо еукаріотичних клітин *in vitro*. Автори припускають, що отриманий Фулеренол можна використовувати як ефективний носій для антибіотика, а розроблений кон'югат Фулеренол-гентаміцин можна наносити локально (тобто на місце рани). Вірогідним є його застосування, зокрема у тканинній інженерії, а саме як компонент ранових пов'язок та імплантованих біоматеріалів [225].

Провідну роль в розвитку деструктивно-запальних процесів в тканинах

пародонту мають мембранні структури судин ясен. Одним з ключових завдань при лікуванні хронічного генералізованого пародонтиту є відновлення нормальної проникності судинної стінки. Активація процесів ліпопероксидації сприяє порушенню цілісності мембран клітин, що, в свою чергу, веде до зміни функціональної активності клітин. В експерименті було доведено, що Фулерен C60 проявляв значну стабілізуючу дію на мембрани. Такі властивості наноматеріалу розкривають можливості його використання в якості ефективного лікувального і профілактичного засобу при лікування запалення пародонту [217, 226].

Аналіз наукової літератури за визначеною темою дозволив підкреслити актуальність даного дослідження, яка базується на наявності невирішених проблем у лікуванні хронічного генералізованого пародонтиту, що і визначило мету і завдання дослідження.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика дослідження

Метою даного дослідження є спроба підтвердити чи спростувати гіпотезу про те, що введення нанопрепарату Фулерен С60 у комплекс лікування хворих на хронічний генералізований пародонтит сприятиме підвищенню ефективності. Для розв'язання визначених завдань було проведено комплексне клініко-лабораторне дослідження пацієнтів, хворих на ХГП I та II ступеню. Набір клінічного матеріалу та лікування проведене на базі кафедри післядипломної освіти лікарів-стоматологів ПДМУ. Лабораторні дослідження були проведені на базі науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики (НДІ ГІОРПФ) під керівництвом директора інституту в складі закладу вищої освіти, кандидата медичних наук, старшого наукового співробітника Шликової Оксани Анатоліївни.

Дослідження проведені на основі дотримання основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.) [227], Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.) [228] та наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009р. [229]. Всі учасники дослідження підписали добровільну згоду на участь у клінічних спостереженнях [230].

Здобувач висловлює щирі слова подяки працівникам кафедри та інституту за допомогу у проведенні даних досліджень.

2.2. Загальна характеристика контингенту

Нами була сформована когорта пацієнтів для подальшого спостереження в кількості 90 осіб віком 25-60 років, що мали ХГП I та II ступеню тяжкості. За статтю - чоловіків 44 (48,9%), жінок 46(51,1%), за ступенем тяжкості - 45 хворих на ХГП I ступеню та 45 хворих II ступеню.

Діагноз хронічний генералізований пародонтит I-II ступеня тяжкості

встановлювали за класифікацією Данилевського М.Ф. (1994), що відповідає пародонтиту stage I-II, grade A-B за класифікацією «The 2018 AAP/EFP Classification of Periodontal & Peri-implant Diseases». Ступінь тяжкості виявляли на основі клініко-анамнестичних, рентгенологічних, мікробіологічних та імунологічних методів дослідження.

За ступенем тяжкості та статтю хворі на хронічний генералізований пародонтит були рівномірно розподілені на 2 групи відповідно до призначеного лікування (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Розподіл контингенту досліджених на групи спостереження за ступенем тяжкості ХГП та статтю

Групи	Ступінь тяжкості	Кількість пацієнтів	Стать	
			Чоловіки	Жінки
Контрольна група	I	23	12	11
	II	22	10	12
Група спостереження	I	22	11	11
	II	23	11	12
Всього		90	44	46

Відповідно до обраних критеріїв включення та виключення проводили відбір пацієнтів.

Критеріями включення в клінічне дослідження були такі:

1. Особистий підпис пацієнтом інформованої згоди.
2. Вік від 36 до 60 років
3. Наявність 20 і більше зубів
3. Діагностований пародонтит (пародонтальні кишені до 5мм).
4. Соматична патологія у стадії компенсації/відсутність соматичної патології.

Критерії виключення з дослідження:

1. Лікування пародонту за попередні 6 місяців, антибіотикотерапія або використання протизапальних препаратів у попередні 6 місяців.

2. Наявність гнійної ексудації з пародонтальних кишень.

3. Наявність декомпенсованих загально соматичних захворювань чи нервово-психічних розладів.

Для дотримання принципів статистичної достовірності всі пацієнти були нами розподілені на групи з використанням методу стратифікованої рандомізації: контингент поділений на підгрупи з однаковими характеристиками, потім проведена випадкова вибірка з стратифікованих груп. З метою нівелювання впливу суб'єктивних факторів на результат лікування була використана методика простого сліпого дослідження [230].

Це дозволило сформувати такі групи пацієнтів:

1 група - хворі ХГП I-II ступеня, що отримували лікування комплексом з включенням до його складу антигомотоксичного препарату Траумель С (45 осіб);

2 група - хворі ХГП I та II ступеня, що отримували лікування комплексом з включенням до його складу нанопрепарату Фулерен С60 (45 осіб).

2.3 Методи обстеження та їх характеристика

2.3.1 Клінічні методи обстеження. Клінічне дослідження було організоване за стандартною схемою, яка передбачала збір скарг, анамнезу життя та захворювання. Зі слів пацієнта визначали тривалість захворювання, час першої маніфестації, попередньо проведене лікування, кількість та частоту загострень, а також наявність соматичної патології, ступінь її компенсації, алергологічний анамнез за допомогою заповнення листа опитування. У листі опитування заповнювали блок питань, що стосувалися засобів гігієни порожнини рота та навичок догляду за порожниною рота.

При опитуванні пацієнта визначали кратність та належність виконання навичок догляду за гігієною порожниною рота, засоби гігієни порожнини рота, якими користується пацієнт.

Зовнішній огляд починали з оцінки виразу обличчя, його форми, пропорційності, кольору; визначали присутність елементів ураження, набряку, асиметрії. Оцінювали вираженість носо-губних і підборідно-губних складок, а також колір, об'єм, симетричність, рельєфність, напруженість червоної облямівки губ, наявність елементів ураження на шкірі; проводили пальпацію лімфатичних вузлів щелепно-лицевої ділянки [231].

Далі також визначали глибину присінку ротової порожнини, структуру та місце фіксації вуздечок губ та язика; колір, вологість, наявність елементів ураження на слизовій оболонці рота; розмір, рельєф язика, стан його сосочків, наявність нальоту.

В карту обстеження вносили данні щодо стану прикусу, розміру та форми зубів; відмічали пломбовані зуби та пломби, що не відповідають вимогам, наявність ортопедичних конструкцій та ортодонтичних апаратів. Визначали рухомість зубів за Д.А.Ентіним у діапазоні 1-4 ступеню.

Стан пародонту оцінювали шляхом огляду, визначаючи наявність гіперемії, набряку, пастозності, кровоточивості ясен, наявність та глибину ясеневих та пародонтальних кишень, розмір втрати епітеліального прикріплення. Для об'єктивізації проводили визначення та розрахунок папілярно-маргінально-альвеолярного індексу (РМА) в модифікації С.Parma, індексу кровоточивості сосочків (РВІ) за Saxer та Muhlemann та пародонтального індексу за А. Russel [232-234]. Якісну оцінку наявності запалення пародонту здійснювали шляхом проведення проби Шиллера-Писарева, інтерпретуючи її з числовим варіантом за Свраковим.

Визначення гігієнічного стану порожнини рота. Із метою визначення гігієнічного статусу використовували індекс гігієни (ІГ) за Грін-Вермільйоном (ОНІ-S, Oral Hygiene Index Simplified, GreenVermillion, 1964 [235]. Досліджували вестибулярні поверхні зубів 11, 16, 26, 31 та язичні - зубів 36, 46. Присутність зубного нальоту (Debris Index. DI-S) визначали в у межах 0-3 бали.

Індекс розраховували за формулою $ГІ = \frac{\sum b_i}{n}$, де

п

b – бал зубного нальоту; n - кількість досліджуваних зубів.

Інтерпретація ІГ проводили таким чином:

<0,6 балів – добра гігієна порожнини рота;

0,7-1,6 балів – задовільна гігієна порожнини рота;

1,7-2,5 балів - незадовільна гігієна порожнини рота;

>2,6 – погана гігієна порожнини рота

Визначення папілярно-маргінально-альвеолярного індексу.

Папілярно-маргінально-альвеолярний індекс (РМА) за Парма [232,233] дозволяє визначити ступінь поширеності та важкість запалення в яснах.

З метою фіксації глікогену, який відкладається в яснах при наявності хронічного запалення розчином Шиллера-Пісарєва фарбували слизову оболонку ясен біля кожного зуба та проводили оцінювання профарбовування ясен (ясенний сосочок чи маргінальна/альвеолярна ділянка ясен).

Користувалися бальною оцінкою від 0 до 3 балів, зараховуючи бали як 0 балів при відсутності запалення, 1 бал - запалення ясенного сосочка (Р), 2 бали – запалення в ділянці вільної частини ясен (М), 3 бали – запалення в ділянці альвеолярної частини ясен(А).

Оцінку стану запалення виражали у відсотках за формулою:

$$PMA = (сума\ балів / 3 \times число\ зубів) \times 100\%$$

При відсутності запалення тканин пародонту індекс РМА визначено на рівні 0 балів. Інтерпретацію ступеня тяжкості гінгівіту проводили відповідно до отриманого значення, при числовому значенні індексу до 25% визначали легкий ступінь тяжкості гінгівіту, при значенні індексу в межах 25-50% визначали середній ступінь гінгівіту, показник вище за 50% свідчив про тяжкий ступінь гінгівіту.

Визначення пародонтального індексу за Russel. Визначення пародонтального індексу за Russel (Russel A., 1956) дозволяє оцінити наявність запалення та інших симптомів патології пародонту - рухомості зубів, глибини зубоясенної кишені. Стан пародонту оцінювали окремо

навколо кожного зуба, фіксуючи найвищу з можливих оцінок при наявності сумніву.

Бальні критерії визначали у проміжку від 0 до 8 залежно від стану тканин пародонту.

Для розрахунків індексу всі визначені оцінки підсумовували та ділили на число досліджених зубів.

Значення індексу інтерпретували як початковий і легкий ступінь пародонтиту при сумі оцінок від 0,1 до 1,0 балу, середньо-важкий ступінь тяжкості пародонтиту – від 1,5 до 4,0 балів та важкий ступінь тяжкості при значеннях у межах 4,0-8,0 балів.

Визначення ступеню кровоточивості ясен.

Частоту виявлення кровоточивості оцінювали на підставі сумарної оцінки двох основних індексів з наступним перерахуванням на кількість пацієнтів: індексу кровоточивості ясенної борозни (SBI - Sulcus Bleeding Index) за H.R.Muhlemann і S.Son (1971) і індексу кровоточивості сосочків (PBI - Papillary Bleeding Index) за Saxer і Muhlemann (1975) [234].

Ступінь кровоточивості ясенної борозни визначали через 20-30 секунд після обережного зондування пародонтальним зондом:

Індекс PBI оцінювали в такий спосіб: при 0 ступені кровотечі не відмічається, 1 ступінь встановлювалася за наявності точкових кровотеч, 2 ступінь характеризувалася значною кількістю точкових кровотеч чи лінійної кровотечі, 3 ступінь - за наявністю помірної кровотеча з зубо-ясеневого сосочка, крововиливу у міжзубний трикутник, 4 ступінь встановлювалася при інтенсивній кровоточивості безпосередньо після зондування.

Показник індексу вираховували для кожного зуба, далі встановлювали його середнє значення.

Визначення глибини пародонтальних кишень. Визначення глибини пародонтальної кишені здійснювали за допомогою методики зондування в міліметрах біля всіх поверхонь кожного зуба з мінімальною «кроковою» відстанню. Проводили не менш 6-8 вимірів з вестибулярної,

язичної та інтерпроксимальної сторін. При цьому зонд тримали паралельно осі зуба. Використовували критерії ступеня тяжкості пародонтиту, встановлені як легкий ступінь при глибині до 4 мм, запалення середнього ступеня тяжкості при глибині до 5 мм та важкий ступінь – при глибині більшій за 5 мм.

При дослідженні пародонтальних кишень в ділянці молярів відзначали поширеність деструктивного процесу на ділянку фуркації.

Визначення йодного числа Свракова. Пробу Шіллера-Писарева для об'єктивізації визначали за бальною системою, враховуючи забарвлення зубо-ясеневого сосочка як 2 бали, маргінального краю - як 4 бали, альвеолярної частини - як 8 балів. Визначали середнє значення, підсумовуючи бали та розділяли їх на число обстежених зубів.

Інтерпретували значення визначеного числа Свракова як слабо виражене запалення при значенні до 2,3 балів, запалення помірного ступеню 2,4-5,0 балів, інтенсивне запалення при значенні від 5,1 до 8,0 балів.

2.3.2 Рентгенологічні методи дослідження. Всім пацієнтам для визначення остаточного діагнозу проводили рентгенологічне дослідження. Для фіксації динаміки рівня запалення в тканинах пародонту і альвеолярного відростка застосовували ортопантограму, яку виконували до початку курсу лікування та через 6 місяців після його завершення. При необхідності для уточнення локального стану кісткової тканини застосовували внутрішньоротові рентгенограми, а саме інтерпроксимальну рентгенографію за Рапером, яка дозволяє одержати більш повну інформацію про вершини кісткових перетинок, їх резорбцію і стан кістки у міжкореневій ділянці, наявність кісткової кишені.

При оцінюванні рентгенограм враховували типи процесу: резорбція альвеолярного краю, горизонтальна резорбція, вертикальна резорбція, вертикальна чашеподібна резорбція, клиноподібна резорбція. Проводили аналіз структури компактної пластинки, цілісність міжальвеолярних перетинок, структуру альвеолярного відростка верхньої щелепи та нижньої

щелепи.

Для об'єктивізації інтерпретації рентгенологічних даних використовували індекс Fush (1964), що вираховували на основі бальної оцінки порушення структури тканин альвеолярного відростка від 4-х до 0 балів:

4 - цілісність кортикальної пластинки за відсутності резорбції альвеолярного відростка та патологічних змін;

3 - резорбція міжальвеолярної кісткової перетинки до третини кореня;

2 - резорбція міжальвеолярної кісткової перетинки до двох третин кореня;

1 - резорбція міжальвеолярної кісткової перетинки більше двох третин кореня;

0 балів - відсутність зуба, якщо причиною є патологія пародонту.

Індекс вираховується за формулою:

$$IF = \frac{\sum c}{n \times 4},$$

де $\sum c$ – сума всіх показників, n – кількість обстежених зубів, враховуючи видалені. Індеси в інтервалі від 0 до 1 характеризують різні прояви патології пародонту, ступінь яких тим вище, чим більше індекс наближається до 0.

Інтактним пародонт вважали у разі збереження безперервності міжальвеолярних перетинок, висота яких майже досягала емалево-цементної межі, відсутності явищ остеопорозу та нормальній ширині періодонтальної щілини в пришийковій ділянці.

Ознаками ураження кісткової тканини вважали наявність: остеопорозу у ділянці міжальвеолярних перетинок, розширення періодонтальної щілини в пришийковій ділянці, пороз верхівки міжальвеолярних перетинок, деструкції кортикальної пластинки.

Реєстрували 4 ступеня деструкції кістки: початковий за відсутності компактною пластинки вершин міжальвеолярних перетинок, наявність остеопорозу, перший ступінь характеризувався деструкцією міжальвеолярних перетинок до третини довжини кореня, 2 ступінь - при деструкції

міжальвеолярних перетинок до половини кореня та третя ступінь - при деструкції більшій, ніж половина довжини кореня.

Для визначення впливу запропонованих лікувальних комплексів на щільність кісткової тканини в процесі лікування використовували аналіз даних конусно-променевої комп'ютерної томографії, проведеною за допомогою апарата фірми «PICASSO» («Vatech», Південна Корея) [236].

Всього обстежених було 30 осіб, з них 19 жінок та 11 чоловіків віком від 35 до 60 років. Пацієнтів розподілили на групи відповідно до проведеного лікування. Першу групу з 10 осіб склали пацієнти, які отримували АГТ препарат Траумель С. Другу групу склали 9 осіб, що отримували нанопрепарат Фулерен С60. Ще 11 осіб без патології зубів та пародонту складала групу контролю.

Сканування поводити при знаходженні пацієнта сидячи з фіксацією обличчя на опорі та цент рації променем світла. Оберт навколо голови датчика та рентген трубки складав 194°. Час сканування до 20 с з випроміненням до 6 с, загальна кількість знімків до 3000 [237]. Генеруючий промінь площинного сенсор діаметром 24/19 см коливався у вигляді конуса здійснюючи конусно-променеве сканування із товщиною зрізу 0,01 мм обох щелеп. На томограмах виділяли 4-6 зон обстеження та обробляли інформацію за допомогою операційної системи «Windows XP7» у програмі «EzD2009». Далі зріз представляли як наступний шар товщиною 0,01 мм файлом DICOM [238, 239].

Щільність кісткової тканини вивчали методом денситометрії з застосуванням шкали Хаунсфілда. За допомогою функції «Profile» будували графік, аналізуючи який вираховували середньо арифметичний показник щільності.

2.3.3. Молекулярно-біологічний (ПЛР) метод дослідження хворих на хронічний генералізований пародонтит

Бактеріальну мікрофлору вмісту пародонтальних кишень у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом (ХГП) I та II ступеня досліджували

методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Для цього було проаналізовано наявність п'яти ключових пародонтопатогенних мікроорганізмів: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia* та *Treponema denticola*. Дослідження проводилося у форматі ПЛР у реальному часі із використанням системи CFX96™ Real-Time PCR Detection System (BIO-RAD), застосовуючи набір реагентів PeriodontScreen Real-TM від Sacace Biotechnologies Srl (Італія) за прийнятою стандартною методикою [240].

Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) — це метод, що включає багаторазове проведення циклів ампліфікації конкретної ділянки ДНК-мішені. Цей процес здійснюється за участі термостабільної ДНК-полімерази, дезоксинуклеотидтрифосфатів (дНТФ), спеціального сольового буфера та олігонуклеотидних праймерів. Праймери визначають межі ДНК-фрагмента, який підлягає ампліфікації, забезпечуючи точність процесу. Цикли синтезу повторюються багаторазово для досягнення необхідної кількості копій.

Мета ПЛР-визначення основних пародонтопатогенних бактерій полягала у встановленні етіологічних чинників хронічного пародонтиту та їх ерадикації у під впливом лікувальних комплексів у динаміці спостереження.

Матеріал для проведення визначення наявності пародонтопатогенів методом ПЛР відбирали матеріал з пародонтальних карманів шляхом введення в них стерильного паперового штифта до просочування вмісту в штифт. Далі штифт поміщали в епендорф із стерильним забуференим фізіологічним розчином та транспортували відібраний матеріал протягом не більш ніж 1 година у термосі з кригою в лабораторію. При заборі матеріалу ретельно уникали контакту штифта із ротовою рідиною, яснами та коронкою зуба. Виділення геномної ДНК проводили з використанням набору реагентів DNeasy Blood&Tissue Kit (QIAGEN, Germany).

Реакцію ампліфікації проводили за допомогою набору реагентів PeriodontScreen Real-TM (SacaceBiotechnologies Srl, Italy), ампліфікацію - за допомогою CFX96™ Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, USA) при

наступному режимі: 80°C – 2 хв. (1 цикл); 95°C – 90 сек. – 1 цикл, 95°C – 15 сек., 60°C – 30 сек., 72°C – 40 сек. (40 циклів). Детекцію продуктів ампліфікації проводили у режимі реального часу за каналами флюорисценції FAM, HEX, результат вважали позитивним при показниках $C_t < 35$ циклів ампліфікації.

Принцип методу. Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) є циклічним процесом синтезу, що спрямований на ампліфікацію специфічної ділянки ДНК-мішені. Цей процес відбувається за умови наявності термостабільної ДНК-полімерази, дезоксинуклеотидтрифосфатів (дНТФ), спеціального сольового буферу та олігонуклеотидних праймерів, які визначають межі цільової ділянки для ампліфікації. Кожен цикл ПЛР включає три основні фази, що відбуваються за різних температур. На етапі денатурації, що проводиться при температурі 94°C, відбувається розділення подвійного ланцюга ДНК на окремі нуклеотидні ланки. Наступний етап – відпал праймерів при температурі 57–62°C, у ході якого праймери комплементарно зв'язуються з гомологічними послідовностями ДНК-мішені. На заключному етапі, що відбувається при 72°C, здійснюється синтез нових ланок ДНК шляхом подовження праймерів у напрямку 5'-3'. У кожному циклі кількість копій ампліфікованої ділянки подвоюється, що дозволяє за 35 повторень отримати значну кількість цільового фрагмента ДНК. Це забезпечує можливість його візуалізації за допомогою електрофорезу.

Визначали наявність п'яти основних пародонтопатогенних мікроорганізмів на момент звернення пацієнта, на п'ятий день лікування та через 3, 6 місяців, рік після завершення лікування.

2.3.4. Імунологічний метод дослідження хворих на хронічний генералізований пародонтит

Для оцінки стану місцевого імунітету органів порожнини рота проведено визначення sIgA з використанням імуноферментного аналізу, що проводився за допомогою імуноферментної тест-системи для кількісного визначення секреторного IgA (sIgA) у випорожненнях та слині людини

виробництва Monocent Inc., USA [240]. За норму вважали значення показників змішаної слини здорових дорослих донорів 115,3 мг/л-299,7 мг/л. Зниження концентрації sIgA в слині визначали при хронічних запальних захворюваннях порожнини рота, дефіцит його призводить до рецидивів захворювання, реінфекцій, алергій. Нами було проведене визначення концентрації секреторного імуноглобуліну А в ротовій рідині пацієнтів першої (45 осіб) та другої (45 осіб) груп до призначення лікувальних комплексів та через 3 місяці після початку лікування.

2.4 Методи лікування хворих па ХГП I та II ступенів тяжкості

2.4.1 Апробація методики застосування нанопрепарату Фулерен С60

Ефективності методики застосування нанопрепарату Фулерен С60 визначалася шляхом дослідження 33 пацієнтів з ХГП I-II ст. тяжкості віком 35-55 років, серед яких було 20 жінок та 13 чоловіків. Пацієнтам першої групи в кількості 16 осіб нанопрепарат Фулерен С60 для обробки тканин пародонту використовували за допомогою іригатора шляхом застосовування пародонтологічної насадки з тонким гумовим кінчиком, для полегшення доступу розчину в ясенну борозенку і пародонтальну кишеню. Проводили іригацію міжзубних проміжків, пародонтальних карманів, зубів при розміщенні насадки під кутом 45° від дистальної частини щелепи до фронтальної 5-7 хвилин, курс іригації складав 5 днів. Друга група (17 осіб) застосовувала Фулерен С60 шляхом інстиляцій або аплікацій на турундах у кожен пародонтальний карман протягом 5 хвилин у 5 відвідувань. Кожен з пацієнтів після закінчення курсу спльовував ротову рідину у стерильний епендорф. Піпеткою або шприцем вміст епендорфу безпосередньо після збору наносився на предметне скло, велика крапля рідини висушувалась методом прямої клиноподібної дегідратації не менше ніж 2-3 години.

Обґрунтування обраної методики проводили шляхом визначення кількісних параметри кристалографічних структур завдяки проведенню

мікроскопічної кристалографії. В подальшому проводили інтерпретацію даних показників площі білкових фракталів згідно із завданнями дослідження.

Наявність розбіжностей у групах визначали при співставленні нульової й альтернативної гіпотез. Нульовою гіпотезою вважали відсутність відмінностей між групами, альтернативною - наявність значимої відмінності між групами.

2.4.2. Склад лікувальних комплексів та методики їх застосування.

Усім пацієнтам проводилося комплексне лікування, яке передбачало чітку послідовність лікувальних заходів. На першому етапі санували порожнину рота шляхом усунення місцевих травматизуючих факторів – незапломбованих каріозних порожнин, неадекватно виконаних реставрацій, ортопедичних конструкцій, зубних відкладень. У перше відвідування проводили професійну гігієну порожнини рота за допомогою ультразвукового скейлера та ручних інструментів з обробкою абразивним порошком апаратом Air-Flow фірми EMS.

Контроль ефективності гігієни порожнини рота, підбір для пацієнта засобів гігієнічного догляду, мотивація до щоденної індивідуальної гігієни порожнини рота було першим етапом курації пацієнта. Кожному пацієнту залежно від стану пародонту була запропоновано схему індивідуальної гігієни:

- Рекомендовано використання м'якої зубної щітки з вираженим активним пучком. Слід слідкувати за індикатором цілісності щетини, рекомендована заміна зубної щітки раз на 3 місяці. За необхідності рекомендували використання монопучкової щітки, зубних йоршиків, флосів, зубних ниток.
- Проводили навчання методу чистки зубів за Басс.
- Рекомендовано використання протягом 3 місяців зубної пасти з антисептичною дією (хлоргексидину та чи триклозану), наступні 3 місяці

пасту, що базується на вмісті рослинних компонентів протизапальної дії.

- Після кожного прийому їжі полоскати порожнину рота, для нормалізації рН ротової рідини і стимуляції кровотоку в яснах використовувати жувальну гумку із фітодобавками.

Акцентували увагу пацієнтів на необхідності регулярного ретельного догляду за порожниною рота.

Всі пацієнти були поділені на 2 групи відповідно до застосованого методу лікування (підрозділ 2.2).

Перша група (45 осіб) у перший день після зняття зубних відкладень полоскання 0,05% р-ном хлоргексидину, в пародонтальні кишені інстиляції гелем Метрогіл Дента®, аплікація гелю на ясна. Тривалість аплікації – 30 хвилин. Ін'єкції Траумель С 2,2 мл по перехідній складці верхньої та нижньої щелеп.

Другий - п'ятий день – після контролю за навичкам гігієни порожнини рота та полоскання 0,05% р-ном хлоргексидину, інстиляції гелем Метрогіл Дента® в пародонтальні кишені, аплікація гелю на ясна на 30 хвилин. Ін'єкції Траумель С 2,2 мл по перехідній складці верхньої та нижньої щелеп.

Рекомендовано надалі пацієнту вранці та ввечері після чистки зубів та полоскання 0,05% р-ном хлоргексидину самостійно проводити аплікації гелю Метрогіл Дента® - наносити на ділянку ясен впродовж 5 днів.

Призначено Траумель С по 1 таблетці під язик на день протягом 2 тижнів.

Друга група (45 осіб) - у перший день після зняття зубних відкладень полоскання 0,05% р-ном хлоргексидину біглюконату, в пародонтальні кишені інстиляції гелем Метрогіл Дента®, аплікація гелю на ясна. Тривалість аплікації – 30 хвилин. Аплікації на ясна нанопрепарату Фулерен С60 на 3 хвилини.

Другий - п'ятий день – після контролю за навичками гігієни порожнини рота та полоскання 0,05% р-ном хлоргексидину біглюконату, інстиляції гелем

Метрогіл Дента® в пародонтальні кишені, аплікація гелю на ясна на 30 хвилин. Аплікації на ясна нанопрепарату Фулерен С60 на 3 хвилини.

В подальшому пацієнту рекомендували двічі на день після чистки зубів та полоскання 0,05% р-ном хлоргексидину наносити гель Метрогіл Дента® у вигляді аплікації на ясна впродовж 5 днів. Між цими процедурами призначали полоскання розчином нанопрепарату Фулерен С60 протягом 5 днів і в подальшому продовжити полоскання двічі на день протягом двох тижнів.

Ефективність проведеного лікування клінічно оцінювали шляхом аналізу динаміки гігієнічного стану порожнини рота, пародонтальних індексів, глибини зубо-ясеневих кишень, вираженості набряку та кровоточивості, рухливості зубів, показника щільності кісткової тканини щелеп.

2.5. Статистичні методи обробки матеріалу досліджень

Результати клінічних і лабораторних досліджень обробляли методами варіаційної статистики. Кількісні показники, зібрані під час обстеження пацієнтів, заносили до таблиць у програмі Microsoft Excel і далі аналізували за допомогою методів математичної статистики. Зокрема, обчислювали середні вибіркові значення (M), стандартні відхилення (σ) та стандартні помилки середніх значень (m) у групах досліджуваних. Напівкількісні й якісні показники піддавали аналізу шляхом побудови частотного розподілу. Для оцінювання статистичної значимості відмінностей між результатами окремих груп застосовувався непараметричний критерій U Манна-Уїтні. Водночас перевірка достовірності відмінностей між групами здійснювалася методом дисперсійного аналізу (ANOVA) [242]. Відмінності вважали статистично значущими, якщо ймовірність помилки не перевищувала загальноприйнятого у медико-біологічних дослідженнях рівня $p < 0,05$. Обчислення виконували з використанням програмного забезпечення Microsoft Excel 2007 та SPSS for Windows, версії 13.0.

Статистичний аналіз даних рентгенологічного обстеження здійснювався із застосуванням ліцензованого програмного забезпечення «STATISTIKA v.6.0». В рамках аналізу були визначені мінімальні та максимальні значення у вибірці, середнє арифметичне, медіана та мода як показники центральної тенденції; розмах і вибіркового інтервал як показники варіабельності; а також коефіцієнт асиметрії. Для виявлення відмінностей між групами дослідження застосовувалася перевірка гіпотез. Нульова гіпотеза передбачала відсутність значущих відмінностей між групами, тоді як альтернативна гіпотеза стверджувала наявність таких відмінностей. Рівень статистичної значущості було встановлено на рівні 0,05, що відповідає допустимій імовірності помилки 5%, забезпечуючи тим самим достовірність висновків на рівні 95% ($p = 0,95$). Для порівняння статистичних розподілів у групах використовувався критерій Вілкоксона-Манна-Уїтні.

РОЗДІЛ 3. АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ КЛІНІЧНИХ ТА ЛАБОРАТОРНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ХВОРИХ НА ХГП І ТА ІІ СТУПЕНЮ ТЯЖКОСТІ

3.1. Результати клінічних методів дослідження пацієнтів з ХГП І та ІІ ступеню

Для вирішення визначених завдань, що були сформовані для досягнення мети, на першому етапі нами було проведене комплексне дослідження клінічних індексів та показників, що допомогли провести оцінку пародонтального статусу пацієнтів та визначати динаміку лікування.

Попередньо при формуванні груп дослідження ми враховували дані про соматичну патологію в анамнезі. Одним з критеріїв відбору пацієнтів до груп слугувала відсутність у них ендокринних захворювань, в тому числі щитоподібної залози, виразки шлунку та/чи дванадцятипалої кишки, ревматизму, аутоімунних захворювань.

Пацієнти були випадково розділені на групи спостереження з рівномірною кількістю пацієнтів відповідно до ступеня тяжкості ХГП (Табл.2.1). Такий характер розподілу між групами дослідження дає змогу констатувати рандомізованість виділених груп обстежених за даним показником для наступних клініко-лабораторних спостережень.

За результатами аналізу опитувальника, який був заповнений пацієнтами перед дослідженнями, ми з'ясували, що серед пацієнтів з першим ступенем тяжкості хронічного генералізованого пародонтиту 10 осіб (22,2%) мали захворювання ШКТ в стадії ремісії, а саме хронічний гастрит – 4 пацієнта, дискінезія жовчовивідних шляхів – 5, хронічний панкреатит – 1. Ще 9 осіб (20%) мали захворювання серцево-судинної системи, а саме гіпертонію 1 ступеня; 6 пацієнтів - 13,3% - мали ЛОР-патологію (2 – хронічний гайморит, 4 – хронічний риніт). Хронічний пієлонефрит в анамнезі мав один пацієнт, і також один – хронічний цистит. Захворювання дихальної

системи в анамнезі мали 5 пацієнтів (11%) з I ступенем тяжкості хронічного генералізованого пародонтиту - 4-ро хронічний бронхіт, 1 – хронічну пневмонію. Не мали виявленої хронічної соматичної патології зі слів пацієнтів 13 осіб (28,9%).

Всі 45 пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом другого ступеня важкості мали в анамнезі хронічну соматичну патологію. Серед пацієнтів з другим ступенем важкості хронічного генералізованого пародонтиту захворювання ШКТ в анамнезі виявлено у 14 осіб - 31,2% (хронічний гастрит - 9, дискінезія - 4, хронічний панкреатит – 1). 26,7% пацієнтів (12 осіб) вказали на наявність захворювання судин та серця, а саме гіпертонічна хвороба 1-2 ст. в анамнезі була у 8 осіб, на ішемічну хворобу серця хворіли 2 пацієнтів, аритмію та стенокардію вказали по 1 пацієнту. Лор-патологію стверджували 7 пацієнтів (15,6%) – хронічний гайморит та хронічний риніт по 3 особи і 1 – хронічний отит. 15,6% (7) пацієнтів мали в анамнезі захворювання сечовидільної системи: хронічний пієлонефрит - 3, хронічний цистит - 2, хронічний гломерулонефрит – 2. Також 15,6% пацієнтів відмітили в анамнезі захворювання дихальної системи – хронічний бронхіт – 4 особи, хронічна пневмонія – 2, бронхіальна астма – 1.

Основними симптомами захворювань пародонту є запалення ясен, для якого характерні наявність гіперемії, ціанозу, набряку, що найчастіше розвиваються на тлі неадекватної гігієни порожнини рота. Найчастіше пацієнти акцентували, що такі симптоми пародонтиту, як кровоточивість та рецесія ясен, неприємний запах з порожнини рота, рухливість зубів викликають у них найбільшу стурбованість. Пацієнти відмічали зниження якості життя за рахунок негативного впливу запалення пародонту на відчуття комфорту, появу скутості в спілкуванні через неприємний запах, неправильну артикуляцію.

За даними проведеного дослідження пацієнти з I ступенем тяжкості ХГП мали задовільний стан гігієни порожнини рота за індексом Гріна-Вермільйона в обох групах ($1,074 \pm 0,056$ балів та $1,259 \pm 0,058$ бали

відповідно). Результати індексної оцінки гігієнічного стану порожнини рота у обстежених пацієнтів представлені у таблиці 3.1.1.

У пацієнтів з II ступенем важкості значення індексу було в середньому вище - $2,045 \pm 0,052$ бали та $2,1 \pm 0,045$ балів і інтерпретувалося нами як незадовільна гігієна порожнини рота. При аналізі стану гігієни порожнини рота за цим індексом загалом за групами дослідження її можна було охарактеризувати як задовільну на верхній межі показника.

Таблиця 3.1.1

Стан гігієни порожнини рота у пацієнтів за даними індексу Гріна-Верміліона до лікування, бали, $M \pm m$

Контингент	Підгрупи/загалом	Індекс, $M \pm m$
Група 1	I ступінь	$1,074 \pm 0,056$
	II ступінь	$2,045 \pm 0,052$
	Загалом	$1,549 \pm 0,083$
	p_{I-II}	$<0,05$
Група 2	I ступінь	$1,259 \pm 0,058$
	II ступінь	$2,1 \pm 0,045$
	Загалом	$1,688 \pm 0,073$
	$p_{2\ I-II}$	$<0,05$
	p_{I-I}	$>0,05$
	p_{II-II}	$>0,05$
	p_{I-2}	$>0,05$

Примітка: порівняння проведене між: p_{I-II} всередині 1 групи;
 $p_{2\ I-II}$ всередині 2 групи;
 p_{I-I} - між пацієнтами з I ст.ХГП;
 p_{II-II} - між пацієнтами з II ст.ХГП
 p_{I-2} - між пацієнтами 1 та 2 груп

Ступінь запалення тканин пародонту пацієнтів обох груп нами визначався за результатом аналізу індексів РМА за Парма, пародонтального індексу за Russel та вирахування йодного числа Свракова (Таблиця 3.1.2).

У пацієнтів обох груп з 1 ст. важкості ХГП показники індексу РМА були в межах 20% ($20,14 \pm 0,46\%$ та $21,23 \pm 0,51\%$), що інтерпретувалося нами як запалення легкого ступеня. При 2 ст. тяжкості ХГП у пацієнтів обох груп середні показники індексу РМА визначені в межах 35% ($35,77 \pm 0,74\%$ та $38,61 \pm 0,42$ відповідно) та були вірогідно вищі, ніж у осіб з 1 ст. тяжкості.

Таблиця 3.1.2

Стан запалення пародонту у пацієнтів за даними індексів до лікування, бали, $M \pm m$

Контингент	Підгрупи/загалом	Показники		
		Індекс РМА, %	Індекс за Russel	Йодне число Свракова
Група 1	I ступінь	$20,14 \pm 0,46$	$2,252 \pm 0,04$	$1,981 \pm 0,025$
	II ступінь	$35,77 \pm 0,74$	$3,578 \pm 0,073$	$3,963 \pm 0,076$
	Загалом	$27,78 \pm 1,25$	$2,896 \pm 0,107$	$2,950 \pm 0,154$
	p_{I-II}	$<0,05$	$<0,05$	$<0,05$
Група 2	I ступінь	$21,23 \pm 0,51$	$2,25 \pm 0,340$	$2,045 \pm 0,024$
	II ступінь	$38,61 \pm 0,42$	$3,678 \pm 0,053$	$4,1 \pm 0,053$
	Загалом	$30,11 \pm 1,35$	$2,98 \pm 0,112$	$3,095 \pm 0,157$
	$p_{2\ I-II}$	$<0,05$	$<0,05$	$<0,05$
	p_{I-I}	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$
	p_{II-II}	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$
	p_{I-2}	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$

Примітка: порівняння проведене між: p_{I-II} всередині 1 групи;
 $p_{2\ I-II}$ всередині 2 групи;
 p_{I-I} - між пацієнтами з I ст.ХГП;
 p_{II-II} - між пацієнтами з II ст.ХГП
 p_{I-2} - між пацієнтами 1 та 2 груп

Такий стан запалення підтверджується при визначенні пародонтального індексу за Russel (Russel A., 1956). Так, пацієнти обох груп, що мали 1 ступінь ХГП індексувалися однаково ($2,252 \pm 0,04$ балів $2,25 \pm 0,34$ бали) та могли бути оцінені, як такі, що мають середньо-тяжкий ступінь патології. Пацієнти з 2 ст. тяжкості обох груп мали вищі показники цього індексу, що були ближчі до верхньої межі параметру.

При аналізі отриманих даних при визначенні йодного числа Свракова, пацієнти обох груп з 1 ст. важкості ХГП мали значення в межах 2 балів ($1,981 \pm 0,025$ бали та $2,045 \pm 0,024$ бали), що інтерпретується як слабо виражений запальний процес. Особи з 2 ст. тяжкості характеризувалися вищими показниками індексу ($3,963 \pm 0,076$ балів та $4,1 \pm 0,053$ балів), що характерні для помірно вираженого процесу запалення.

Одним із найбільш ранніх та високоспецифічних симптомів запальних захворювань пародонту, першою клінічною ознакою запалення ясен є кровоточивість (Таблиця 3.1.3).

Таблиця 3.1.3

**Стан кровоточивості ясен у пацієнтів за даними індексу за
H.R.Muhlemann до лікування, бали, $M \pm m$**

Контингент	Підгрупи/загалом	Показник
Група 1	I ступінь	$1,780 \pm 0,017$
	II ступінь	$2,503 \pm 0,028$
	Загалом	$2,654 \pm 0,533$
	p_{I-II}	$<0,05$
Група 2	I ступінь	$1,840 \pm 0,060$
	II ступінь	$2,530 \pm 0,014$
	Загалом	$2,192 \pm 0,060$
	$p_{2\ I-II}$	$<0,05$
	p_{I-I}	$>0,05$
	p_{II-II}	$>0,05$
	p_{I-2}	$>0,05$

Примітка: порівняння проведене між: p_{I-II} всередині 1 групи;
 $p_{2\ I-II}$ всередині 2 групи;
 p_{I-I} - між пацієнтами з I ст.ХГП;
 p_{II-II} - між пацієнтами з II ст.ХГП
 p_{I-2} - між пацієнтами 1 та 2 груп

Показник, що характеризує кровоточивість у пацієнтів з 1 ст. тяжкості пародонту знаходився у межах 1,8 балів ($1,780 \pm 0,017$ та $1,840 \pm 0,060$), у осіб з 2 ст. тяжкості – в межах 2,5.

Середній показник загалом за групами свідчив про середню ступінь кровоточивості з появою тонкої лінії крові або кількох точкових кровотеч, які стають видимими у вигляді лінійної кровотечі по маргінальному краю до заповнення кров'ю міжзубного ясенного трикутника.

Глибину пародонтальних кишень ми визначали за допомогою градуйованого пародонтального зонда WHO CPI та після занесення показників до пародонтальної карти вираховували середні їх значення. За отриманими нами даними глибина пародонтальних кишень характеризувала стан запалення пародонту від легкого до середнього (Таблиця 3.1.4.).

Таблиця 3.1.4.

Глибина пародонтальних кишень у пацієнтів до лікування, мм, $M \pm m$

Контингент	Підгрупи/загалом	Показник
Група 1	I ступінь	$2,054 \pm 0,045$
	II ступінь	$3,60 \pm 0,072$
	Загалом	$2,810 \pm 0,012$
	p_{I-II}	$<0,05$
Група 2	I ступінь	$2,145 \pm 0,031$
	II ступінь	$3,852 \pm 0,039$
	Загалом	$3,017 \pm 0,131$
	$p_{2\ I-II}$	$<0,05$
	p_{I-I}	$>0,05$
	p_{II-II}	$>0,05$
	p_{I-2}	$>0,05$

Примітка: порівняння проведене між: p_{I-II} всередині 1 групи;
 $p_{2\ I-II}$ всередині 2 групи;
 p_{I-I} - між пацієнтами з I ст.ХГП;
 p_{II-II} - між пацієнтами з II ст.ХГП
 p_{I-2} - між пацієнтами 1 та 2 груп

Пацієнти обох груп з пародонтитом 1 ст. тяжкості мали вірогідно меншу глибину пародонтальних кишень, ніж пацієнти з 2 ст. тяжкості ($p < 0,05$).

Різниця показників пацієнтів першої та другої груп з однаковим ступенем тяжкості була невірогідна.

Визначена нами односпрямована характеристика стану пародонту за індексною оцінкою, проведене співставлення її між групами дослідження підтверджує проведену рандомізацію груп обстежених за даними показниками для подальших клінічних спостережень у динаміці лікування.

3.2. Рентгенологічна характеристика пацієнтів з ХГП I та II ступеню

Найсучаснішим і найбільш об'єктивним методом отримання тривимірного зображення кісткових структур на сьогодні є комп'ютерна томографія. Ця методика базується на обробці рентгенівських даних за допомогою комп'ютера та аналізі нерівномірного поглинання рентгенівських променів тканинами під час їх проходження крізь організм. До основних переваг комп'ютерної томографії належать можливість денситометричного дослідження, створення дво- й тривимірних зображень, а також оцінка показників щільності кісткової та сполучної тканин на заданій ділянці (гістографічний аналіз). Томографія дозволяє окремо оцінювати щільність губчастої та кортикальної речовини, при цьому результати дослідження не залежать від навколишніх тканин.

Для порівняння об'єктивності результатів дослідження щільності кістки альвеолярного відростка за допомогою панорамної рентгенографії та комп'ютерної томографії було проаналізовано 34 панорамні рентгенограми і комп'ютерні томограми одних і тих самих пацієнтів. Обстеження виконувались на комп'ютерному томографі «PICASSO» (3D) від компанії «Vatech». У дослідженні взяли участь пацієнти віком 40-45 років, які були

розділені на три групи. Перша група включала 12 осіб із генералізованим пародонтитом I ступеня, друга — 15 осіб із генералізованим пародонтитом II ступеня, а третя контрольна група складалася з 7 осіб без будь-яких патологій зубо-щелепної ділянки.

Для аналізу резорбції кісткової тканини з усіх поверхонь (медіальної, дистальної, вестибулярної, оральної) зубів було використано режим крос-секції, який дозволяв отримувати панорамну томограму в трьох вимірах. У подальшому за допомогою інструмента "рулетка" в основній опції мультипланарної візуалізації проводилося вимірювання відстані від коронкової частини зуба до кісткової тканини альвеолярного відростка з кожного боку (медіального, вестибулярного, орального). За такою методикою було проаналізовано стан кісткової тканини навкруги 60 зубів.

При проведенні статистичного аналізу даних використовували показники центральної тенденції, такі як середнє значення (mean), медіана (median) і мода (mode), а також заходи варіативності, зокрема: нижній і верхній квартилі (lower and upper quartiles), максимальне і мінімальне значення (maximum and minimum), середнє квадратичне відхилення (standard deviation) та стандартна похибка середнього (standard error).

Оцінюючи резорбцію кістки за результатами КПКТ, у пацієнтів першої групи отримано такі дані: Середнє значення (mean) резорбції кісткової тканини з медіальної сторони становило 1,84 мм (St.Err. 0,23) при медіані 1,2 мм. Мінімальне значення цього показника склало 0,9 мм, тоді як максимальне досягало 9,3 мм. Для дистальної сторони середній показник резорбції (mean) дорівнював 1,48 мм (St.Err. 1,16), медіана становила 0,9 мм, мінімум — 0,7 мм, а максимум — 7,1 мм.

Середнє значення резорбції кістки з вестибулярної ділянки складало 2,86 мм (стандартна помилка 0,2). Мінімальне значення цього показника було зафіксовано на рівні - 0,3 мм, тоді як максимальне досягло 7,7 мм. Медіана складала 1,3 мм. Для оральної сторони середнє значення резорбції кістки складало 2,87 мм (стандартна помилка 0,22), а медіана становила 0,7 мм. У

пацієнтів другої групи мінімальний показник резорбції складав 0,6 мм, тоді як максимальний досягав 9,2 мм.

У пацієнтів другої групи спостерігалися підвищені показники резорбції кісткової тканини. Середнє значення (mean) резорбції на медіальній стороні склало 2,93 мм (St.Err. 0,31), при медіанному значенні 2,2 мм. Мінімальне значення становило 1,8 мм, а максимальне -12,5 мм. Для дистальної сторони середній показник резорбції кістки складав 2,57 мм (St.Err. 1,24). При цьому медіана становила 1,6 мм, мінімальний показник — 1,1 мм, а максимальний — 9,2 мм. Середнє значення (mean) резорбції кісткової тканини на вестибулярній стороні було найвищим і становило 6,98 мм (St.Err. 0,6), із мінімальним значенням 0,9 мм та максимальним — 9,6 мм. Медіане значення при цьому складало 2,4 мм.

Середнє значення показника резорбції кісткової тканини у оральній ділянці складало 4,36 (St.Err. 0,56) при медіані в 1,6 мм. У пацієнтів другої дослідної групи мінімальне значення склало 1,1 мм, тоді як максимальне досягало 10,8 мм.

Отримані нами дані свідчать про нерівномірну резорбцію кісткової тканини з різних поверхонь зуба як при 1, так і при 2 ступені тяжкості ХГП, що переважає при тяжчому ступеню запалення.

3.3.Результати молекулярно-біологічних досліджень хворих на ХГП I та II ступеню

Досить часто клінічні та рентгенологічні ознаки ступеню тяжкості пародонтиту менш виражені, ніж поширеність інфікування його тканин, що може бути визначена за допомогою спеціальних тестів. Для формування ефективної лікувальної тактики захворювань пародонту та загального стану організму пацієнта в нагоді стає мікробіологічна діагностика. Особливо важливо комплексно досліджувати клінічні прояви, навантаженністі мікроорганізмами та загальний стан організму пацієнта.

Попри те, що хронічний генералізований пародонтит традиційно вважається захворюванням із багатофакторною етіологією, сучасні дослідження демонструють, що певні специфічні грамнегативні мікроорганізми в складі біоплівки під'ясенного нальоту мають ключове значення у розвитку та прогресуванні пародонтиту. *P.gingivalis*, *Tr.denticola* та *T.forsythia* утворюють консорціум у під'ясенній біоплівці та вважаються основними пародонтопатогенними бактеріями. Інші мікроорганізми, які були визначені як переважні види в процесі захворювання, це: *A. actinomycetemcomitans*, *F.nucleatum*, *Pr.intermedia*, *C.r rectus*, *P.migros*, *E. corrodens*. При пародонтиті початком захворювання є колонізація тканин цими патогенними видами.

Доведено, що розвиток патологічного процесу в пародонті та його прогресування з персистенцією в тканинах пародонту грамнегативних анаеробних бактерій так званого червоного комплексу, а саме *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*Acninobacillus actinomycetem comitans*), *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*.

Бактерії червоного комплексу – пародонтопатогени - мають значну вірулентність, яка сприяє розвитку тривалого та стійкого запалення в тканинах ясен і альвеолярного відростка щелеп, зниження щільності стінок судин та порушення мікроциркуляції крові, підвищеній кровоточивості та, в подальшому, до дистрофічних змін. Пародонтопатогени призводять до інтоксикації макроорганізму, знизують відповідь імунної системи, активізують перебіг атеросклеротичних процесів в судинах серця та головного мозку [15,16, 243].

За допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у режимі реального часу було проведено ідентифікацію бактеріальної мікрофлори «червоного комплексу» у пародонтальних кишнях пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом (ХГП) I та II ступеня.

За результатами проведеного дослідження з'ясовано, що присутність

усіх п'яти пародонтопатогенів не є обов'язковою у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом (ХГП) I та II ступеня. У 17% хворих із I ступенем ХГП виявлено *Prevotella intermedia*, у 42,2% - *Tannerella forsythia*, у 26,6% - *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, у 24,4% - *Treponema denticola*, а *Porphyromonas gingivalis* зафіксовано у 40% випадків як окремо, так і у асоціації з іншими пародонтопатогенами.

Серед пацієнтів цієї групи *Pr.intermedia* у вигляді монокультури була визначена у 15,6 % пацієнтів (7 осіб), аналогічний показник встановлений для *T.forsythia*. Наявність *A. actinomycetemcomitans* зафіксована у 6 пацієнтів (13,3%), а *P. gingivalis* — у 15,6%. *Tr.denticola* не виявлено у жодного з пацієнтів. У 60% випадків (27 осіб) з хронічним генералізованим пародонтитом (ХГП) I ступеня важкості виявлено бактерії лише одного виду. У майже третини пацієнтів (28,9%) у вмісті ясенних кишень було виявлено два види пародонтопатогенів.

Treponema denticola й *Porphyromonas gingivalis* зафіксовані у 4 пацієнтів (8,9%), тоді як асоціація *Tannerella forsythia* та *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* спостерігалась частіше — у 5 пацієнтів (11,1%). У 11,1% випадків (5 пацієнтів) визначено одночасну присутність *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* та *Porphyromonas gingivalis*.

У пацієнтів з II ступенем хронічного генералізованого пародонтиту визначена вища кількість пародонтопатогенів, найчастіше виявлялася *Tannerella forsythia* - у 71,1%, у 60% - *Prevotella intermedia*, в 53,3% - *Treponema denticola*, у 44,4% - *A. actinomycetemcomitans* та *Porphyromonas gingivalis*.

У цій групі пацієнтів у 8 осіб (17,8%) виявлено пародонтопатогени одного виду, зокрема *Prevotella intermedia*. У 9 пацієнтів (20%) виділили два види мікроорганізмів. Найбільш поширені асоціації включали *Tannerella forsythia* та *Prevotella intermedia*, що спостерігалися у 8,9% випадків (4 пацієнти).

У трьох пацієнтів (6,7%) виявлено поєднання *Prevotella intermedia* та

A. actinomycetemcomitans. Один пацієнт (2,2%) мав асоціацію *Treponema denticola* і *Tannerella forsythia*, а ще один – *Treponema denticola* і *Prevotella intermedia*. У пацієнтів із ХГП II ступеня тяжкості значно частіше виявляли три види мікроорганізмів – у 15 осіб (33,3%) порівняно із 5 пацієнтами (11,1%) з I ступенем тяжкості. Найбільш поширеною була асоціація *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia* та *A. actinomycetemcomitans*, яка траплялася у 11,1% хворих (5 осіб). Окрім цього, реєструвалися по одному випадку комбінації *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia* і *Treponema denticola*, а також *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola* та *A. actinomycetemcomitans*.

Чотири види мікроорганізмів були виявлені у 13 пацієнтів (28,9% від загальної кількості досліджених). Асоціація чотирьох пародонтопатогенів — *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* та *Actinomyces actinomycetemcomitans* — була встановлена у 2 пацієнтів (4,4%).

Комбінації *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia*, *Porphyromonas gingivalis*, а також *Treponema denticola* і *Porphyromonas gingivalis* спостерігалися у 3-х пацієнтів (6,7%). Найчастіше, у 8 осіб (17,8%), виявляли поєднання *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Actinomyces actinomycetemcomitans* і *Porphyromonas gingivalis*. Водночас ні в жодного пацієнта з хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня важкості не було виявлено повного набору з п'яти досліджуваних пародонтопатогенів.

У ході проведення кореляційного аналізу встановлено, що хронічний пародонтит асоціюється з наявністю мікробних комплексів у пародонтальних кишнях, які включають *Tannerella forsythia*. Було виявлено позитивну кореляцію між присутністю *P. intermedia* та *Tannerella forsythia* (коефіцієнт кореляції Kendall Tau = 0,410681, $p = 0,040608$).

Проведені дослідження свідчать, що склад пародонтопатогенів впливає на ступінь тяжкості запального процесу в пародонті. У пацієнтів із запаленням I ступеня асоціації пародонтопатогенів виявлені у 40% випадків, тоді як при II ступені цей показник зростає до 82,2%. Найчастіше фіксувалася наявність *Tannerella forsythia*: при запаленні I ступеня її виявлено у 42,2%

пацієнтів, із них у 15,6% випадків — як моноінфекція.

У пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом (ХГП) II ступеня *Tannerella forsythia* виявлено у 71,1%, причому в 48,9% випадків вона входила до складу асоціацій разом із *Treponema denticola*. Визначення спектра пародонтопатогенів із урахуванням їх властивостей і факторів вірулентності є важливим для розробки диференційованого підходу до лікування.

3.4. Результати імунологічного методу дослідження хворих на хронічний генералізований пародонтит

Основною причиною виникнення та подальшого розвитку запалення пародонту є мікробна складова біоплівки зубного нальоту [18]. В ділянках найбільш вираженого запалення виявляють мікроорганізми «червоного комплексу» - *A.actinomycetemcomitans*, *Pr.intermedia*, *T.forsythia*, *E.corrodens*, *F.nucleatum*. [108, 243, 244].

Під час проникнення в тканини пародонтопатогени виділяють різні сполуки, що призводять до зниження, а в деяких випадках і до повного блокування імунних здатностей організму. Саме здатністю організму опиратися їхній дії визначається тяжкість перебігу запалення у відповідь на вплив пародонтопатогенів при розвитку пародонтиту.

Важливою патогенетичною ланкою в процесі виникнення та прогресування хронічного пародонтиту є зниження секреції sIgA. Крім зменшення рівня пародонтопатогенів сучасна концепція терапії пародонту передбачає вплив на імунну відповідь.

Відомо, що відбувається зменшення секреції sIgA у ротовій рідині при розвитку хронічного запалення у порожнині рота [245].

Для визначення однієї з патогенетичних ланок процесу запалення пародонту нами визначена концентрація секреторного імуноглобуліну А в ротовій рідині пацієнтів з ХГП I-II ступеня тяжкості.

В якості норми ми користувалися літературними даними, виходячи з чого вважали нормальною концентрацію sIgA ротової рідини у межах 115,3-299,7 мг/л [246].

Отримані нами в результаті проведеного дослідження дані представлені в таблиці 3.4.1.

Таблиця 3.4.1

Концентрація SIgA ротової рідини пацієнтів з ХГП, мг/л ($M \pm m$)

Контингент	Підгрупи/загалом	Показник
Група 1	I ступінь	98,52±0,89
	II ступінь	61,59±0,94
	Загалом за групою	80,47±2,86
p_{I-II}		<0,05
Група 2	I ступінь	95,41±0,71
	II ступінь	62,74±0,75
	Загалом за групою	78,71±2,51
$p_{2\ I-II}$		<0,05
p_{I-I}		>0,05
p_{II-II}		>0,05
p_{I-2}		

Примітка: порівняння проведене між: p_{I-II} всередині 1 групи;
 $p_{2\ I-II}$ всередині 2 групи;
 p_{I-I} - між пацієнтами з I ст.ХГП;
 p_{II-II} - між пацієнтами з II ст.ХГП
 p_{I-2} - між пацієнтами 1 та 2 груп

Отримані нами дані свідчать про те, що рівень концентрації sIgA в ротовій рідині у пацієнтів обох груп нижчий за межі норми (80,47±2,86мг/л та 78,71±2,51мг/л). Середні значення рівня концентрації секреторного

імуноглобуліну А у пацієнтів з II ступенем ХГП були вірогідно нижчими, ніж у пацієнтів з I ступенем як в першій групі ($61,59 \pm 0,94$ мг/л та $98,52 \pm 0,89$ мг/л), так і в другій групі ($p < 0,05$).

Отже, вихідний рівень концентрації в ротовій рідині секреторного імуноглобуліну А у пацієнтів обох груп знаходився на рівні, що був значно нижчим за нормальний рівень, а відсутність вірогідної різниці між отриманими результатами пацієнтів кожної групи до призначення лікування свідчить про однорідність груп ($p > 0,05$).

РОЗДІЛ 4. ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИГОМОТОКСИЧНОГО ПРЕПАРАТУ ТРАУМЕЛЬС ТА НАНОПРЕПАРАТУ ФУЛЕРЕН C60 В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХГП I та II СТУПЕНЯ

4.1 Обґрунтування застосування запропонованих лікувальних комплексів.

Попри значні досягнення у вивченні патогенезу захворювання та впровадження нових методів його лікування, хронічний генералізований пародонтит (ХГП) залишається однією з провідних причин втрати зубів і погіршення загальної якості життя. Мультифакторна етіопатогенетична модель уражень пародонтальних тканин вимагає застосування комплексного підходу до терапії, що включає використання фармакотерапевтичних засобів із антимікробною дією [22, 247].

Поряд з безсумнівно позитивними результатами в лікуванні, масоване застосування антибіотикотерапії сприяє розвитку резистентності до протимікробних препаратів (ПМП) становить серйозну проблему для фахівців системи охорони здоров'я, ветеринарії та ін.[20, 248]

За даними ВООЗ, тільки в державах Євросоюзу на лікування пацієнтів з хворобами, що викликані резистентними збудниками, витрачається до 1,5 млрд євро на рік, що робить антибіотикорезистентність серйозною фінансовою загрозою [249].

На глобальному рівні в нашій державі була запропонована концепція «Єдине здоров'я», в якій пропонувалися заходи подолання стійкості до антимікробних засобів, в тому числі за рахунок мінімізації показів до призначення антибіотиків для терапії ряду захворювань [250]. Тим більш актуальним для вирішення проблеми антибіотикорезистентності залишається пошук нових препаратів та схем їх використання.

Широке застосування у стоматологічній практиці синтетичних антисептиків стало щоденною практикою через їх здатність до коагуляції білків мікробних клітин, що веде до загибелі. У порівнянні з антибіотиками

синтетичні антисептики мають переваги, а саме значну бактерицидну дію на мікроорганізми, що знаходяться на поверхні тканин, обмежена поверхнева проникність, відсутність алергічних реакцій [251].

За рішенням American Dental Association, США використання для місцевої впливу на пародонтальні кишені 0,01–0,05% розчину хлоргексидину біглюконату вважається за «золотий стандарт» за рахунок його бактерицидної дії проти широкого спектру грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів. Механізм дії хлоргексидину ґрунтується на підвищенні проникності клітинної стінки бактерій, що забезпечує його проникнення у цитоплазму бактеріальної клітини та сприяє її загибелі. Препарат демонструє високу ефективність щодо широкого спектра вегетативних форм грамнегативних мікроорганізмів, включаючи *Treponema* spp., *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas* spp., *Chlamydia* spp., *Ureaplasma* spp. та *Bacteroides fragilis*, а також грампозитивних мікроорганізмів, дріжджів і дерматофітів. Важливо зазначити, що хлоргексидин не порушує функціональну активність лактобацил. У разі випадкового проковтування надлишкової кількості хлоргексидину, наприклад, при місцевому застосуванні в складі стоматологічного гелю, речовина абсорбується з травного тракту лише приблизно на 1 % від дози, яка потрапила до шлунку. Характерною рисою хлоргексидину є відсутність його кумуляції в організмі та мінімальний метаболізм. Вважається, що хлоргексидину біглюконат з наявних антисептичних препаратів є найефективнішим щодо пародонтопатогенної мікрофлори [252].

Однак, масоване застосування препаратів на основі хлоргексидину як в медицині і стоматології, так і в побуті викликають питання щодо розвинення резистентності у деяких бактерій [253].

В останні роки різними дослідниками робилися спроби модифікувати дію хлоргексидину [254]. Так, задля посилення дії препарату створювалися комбінації 0,12% хлоргексидину з 0,5% хлориду цетилперидину у складі гелю «Dentaid Perio-Aid Gel» та 0,2% хлоргексидину, 0,2% гіалуронової

кислоти, 5% пантенолу (провітамін B5) у складі гелю «Perio-Aid Protect» [252].

Одним з позитивно зарекомендованим препаратом у комплексному лікуванні захворювань пародонту є Метрогіл дента гель для ясен. До складу гелю як активні інгредієнти входять метронідазол та хлоргексидин. Кожен грам гелю містить 16 мг метронідазолу бензоату, що еквівалентно 10 мг чистого метронідазолу, та 2,5 мг розчину хлоргексидину глюконату (20%), що відповідає 0,5 мг чистого хлоргексидину глюконату. Метронідазол належить до похідних нітроїмідазолу і демонструє активність проти найпростіших організмів та бактерій, проявляючи протипаразитарні й антимікробні властивості. Він також активний проти пародонтопатогенів *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella denticola*, *Fusobacterium fusiformis*, *Wolinella recta*, *Eikenella corrodens*, *Borrelia vincenti*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Selenomonas*.

Мінімальна інгібуюча концентрація метронідазолу щодо анаеробів встановлена на рівні до 1 мкг/мл. При місцевому нанесенні препарату на ясна концентрація метронідазолу у цій ділянці значно перевищує ту, яка досягається при пероральному прийомі, тоді як системна абсорбція при місцевому застосуванні є суттєво нижчою. Метронідазол ефективно всмоктується у шлунково-кишковому тракті й вже через годину після прийому визначається у крові та слині в бактерицидній концентрації. Основний метаболічний процес відбувається у печінці, а виведення препарату та його метаболітів здійснюється переважно через нирки. Зниження функції нирок не впливає на фармакокінетику одноразової дози метронідазолу.

Одним із способів підвищення ефективності хлоргексидину є використання лікарських засобів пролонгованої дії, які містять цю речовину, для лікування захворювань пародонту [255]. До таких засобів належить препарат PERIOCOL CG, що містить 2,5 мг хлоргексидину з 20% розчину у колагеновій мембрані розміром 4-5 мм і товщиною 0,25–0,32 мм. Подібним за

дією є препарат CHLO-SITE, що включає 1,5% хлоргексидину у ксантановий гель, що є біологічно сумісним з хлоргексидином [256]. Також запропоновано застосування саморозчинної полімерної плівки із вмістом хлоргексидину для лікування пародонтиту [257].

Існують дані про позитивні результати використання чіпу PERIOCHIP, до складу якого входить розчинна гідролізована желатинова матриця з глутаральдегідом та 2,5 мг глюконату хлоргексидину. Вивільнення хлоргексидину відбувається двоетапно, протягом перших 24 годин до 40 % препарату, залишок – наступні 7–10-ти днів. Використання чипа PERIOCHIP на тлі SRP сприяло достовірному зменшенню глибини кишені у порівнянні тільки з SRP [258, 259]. Однак, є і негативні відгуки про застосування цього методу лікування. В ході проведеного дослідження не було виявлено достовірної різниці за клінічними показниками між групою SRP та групою SRP + PERIOCHIP [260].

Перспективним напрямом у комплексному підході до лікування захворювань пародонту є застосування препаратів, створених із використанням нанотехнологій, зокрема для підсилення ефективності хлоргексидину. Такі засоби здійснюють комплексний вплив на ключові ланки патогенезу хвороби, наприклад, препарати на основі нанокристалічного діоксиду церію [261].

Доведена ефективність системного та місцевого застосування поєднання хлоргексидину біглюконату та нанокристалічного діоксиду церію при лікуванні хронічного гінгівіту у осіб з надвірною вагою.[262].

Посилення протимікробної дії 2% розчину хлоргексидину досягали шляхом поєднання з наночастками срібла [263]. В свою чергу, для збільшення ефективності антимікробної дії наночастинок срібла додавала до складу препарату наночастинки золота під час комплексної терапії гнійно-запальних захворювань, що давало протизапальний та регенераторний вплив [264].

Значними антиоксидантними, імуномодулюючими, мембраностабілізуючими, репаративними, антимікробними помірними

протизапальними властивостями володіє препарат на основі наночасток вуглецю Фулерен C60 [219-221].

Фулерен представляє собою унікальну молекулу вуглецю, з загальною формулою C_n , де кількість атомів вуглецю може варіюватися від 60 до 84 з сферичним розташуванням. Доклінічні дослідження біологічно активної добавки (БАД) Фулерен, у склад якої входить Фулерен C60, показали відсутність генотоксичності, а також гострої і хронічної токсичності при її використанні. Під час численних досліджень в експерименті продемонстрована низка позитивних ефектів препарату – від антиоксидантного та мембраностабілізуючого до протизапального і протипухлинного [223-225].

У контексті вирішення проблеми антибіотикорезистентності та підвищення ефективності лікування захворювань пародонту особливої актуальності набуває дослідження можливостей застосування антигомотоксичних і комплексних біорегуляційних препаратів [189]. Ця тема залишається важливим напрямком у сучасній стоматології, що потребує поглибленого вивчення. Одним із найбільш поширених у стоматологічній практиці препаратів цього типу є "Траумель С". Цей засіб характеризується багатогранною терапевтичною дією, до якої належать протизапальний, аналгетичний, протиексудативний, імунокоригуючий та регенеративний ефекти. Механізм активності препарату ґрунтується на стимулюванні захисних реакцій організму та відновленні порушених функцій завдяки комплексу біологічно активних речовин рослинного та мінерального походження. Важливо зазначити, що "Траумель С" у своїй дії не впливає на пригнічення активності ферменту циклооксигенази, уникаючи таким чином характерних для традиційних нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) побічних ефектів. Серед останніх найчастіше спостерігаються гастрит, виразкова хвороба шлунково-кишкового тракту, шлункові кровотечі та перфорації, а також порушення функціонування нирок і печінки. Завдяки цьому "Траумель С" розглядається як перспективна альтернатива для терапії в

стоматологічній практиці, знижуючи ризики, пов'язані із застосуванням НПЗЗ.

За даними дослідників, включення до комплексу місцевої дії ін'єкцій «Траумель-С» сприяло зменшенню рівня запалення в пародонті (РМА $63,24 \pm 1,56\%$, через 14 днів - $15,06 \pm 1,2$, через 1 міс - $6,7 \pm 2,06\%$), кровоточивості ясен (SBI – $5,48 \pm 0,52$, через 14 днів – $1,42 \pm 0,4$), стимулювало обмінні процеси в тканинах пародонту та елімінацію патогенної мікрофлори, що позитивно вплинуло на перебіг генералізованого пародонтиту [265].

У нещодавньому дослідженні продемонстровано, що при гострому періоститі щелеп включення в комплексне лікування Траумель С сприяє як місцевого так і загального стану, пришвидшує настання репаративної фази запалення, зменшує термін перебування пацієнта на лікарняному на 2-3 дні, скорочує період тяжкого стану до 3х днів [286]/

Застосування антигомотоксичної терапії із використанням «Траумель С» крема місцево над зоною інфільтрату двічі на день у комплексному лікуванні гострого гнійного періоститу щелеп сприяло покращенню загального і місцевого статусу, пришвидшеному переходу запалення у репаративну фазу, зменшенню терміну непрацездатності хворого до 2–3 днів [267]. За рахунок, на думку авторів, здатності активізувати процеси місцевого і загального імунітету, зменшувати набряк, стимулювати очищення й загоєння рани, знеболювати і мінімізувати ризик ускладнень у післяопераційному періоді. Фонофорез антигомотоксичного лікарського засобу «Traumeel® S» апаратом низькочастотного ультразвукового току АУТн-01 «Ретон®» позитивно діяв при введенні в терапевтичні заходи пацієнтів з м'язово-суглобовою дисфункцією скронево-нижньощелепного суглобу. Дослідниками показано значну ефективність запропонованого методу терапії, про що свідчить ліквідація функціональних порушень у жувальних м'язах та у скронево-нижньощелепному суглобі, а також скорочення термінів лікування та довготривала стійка ремісія [268].

Попередньо нами була проведена апробація методики застосування нанопрепарату Фулерен С60 для місцевого впливу на тканини пародонту у пацієнтів з ХГП I-II ступеня тяжкості для чого визначали площу білкових фракталів (розділ 2.4.1).

Показник площі білкових фракталів у першій групі до іригації становив в середньому 58,16% (St.Егг. 0,98), причому найнижчий показник у групі дорівнював 40,79%, а найвищий – 68,79%. Показник нижнього квартилю склав 57,17%, а у верхньому – 61,66%. У другій групі перед першим сеансом інстиляції/аплікації середнє значення було на 4,26% вищим і складало 62,35%. Найменший показник складав 55,49%, а найвищий – 79,28% (St.Егг. 0,95). При цьому нижній та верхній квартилі мали показники 58,63% та 64,28% відповідно.

Після першої іригації було констатоване зменшення площі білкових фракталів у пацієнтів обох груп. У першій групі середній показник площі знизився до 40,36% (St.Егг. 0,78), а в другій групі – до 41,89%. Нами визначено, що показник зниження площі білкових фракталів розташований у проміжку від 17,80% в першій групі до 20,46% у другій групі.

Контроль перед повторною іригацією продемонстрував середнє значення площі білкових фракталів у першій групі на рівні 53,77% (St.Егг. 1,45), з коливанням між 36,54% та 68,26%. Нижній та верхній квартилі в цій групі відповідали мінімальному й максимальному значенням – 36,54% і 68,26%. У другій групі середнє значення цього показника становило 58,46% (St.Егг. 1,21). Мінімальне і максимальне значення перебували в межах 42,09% і 68,18%, а нижній та верхній квартилі відповідали цим же значенням – 42,09% і 68,18%.

Після проведення повторного сеансу іригації в першій групі середнє значення площі білкових фракталів складало 37,88% (St. Err. 0,91) із мінімальним значенням 30,05% та максимальним – 48,57%. Показник нижнього та верхнього квартилів становив 33,92% та 43,19% відповідно. Визначено, що середня площа білкових фракталів у першій групі зменшилася

на 15,89%.

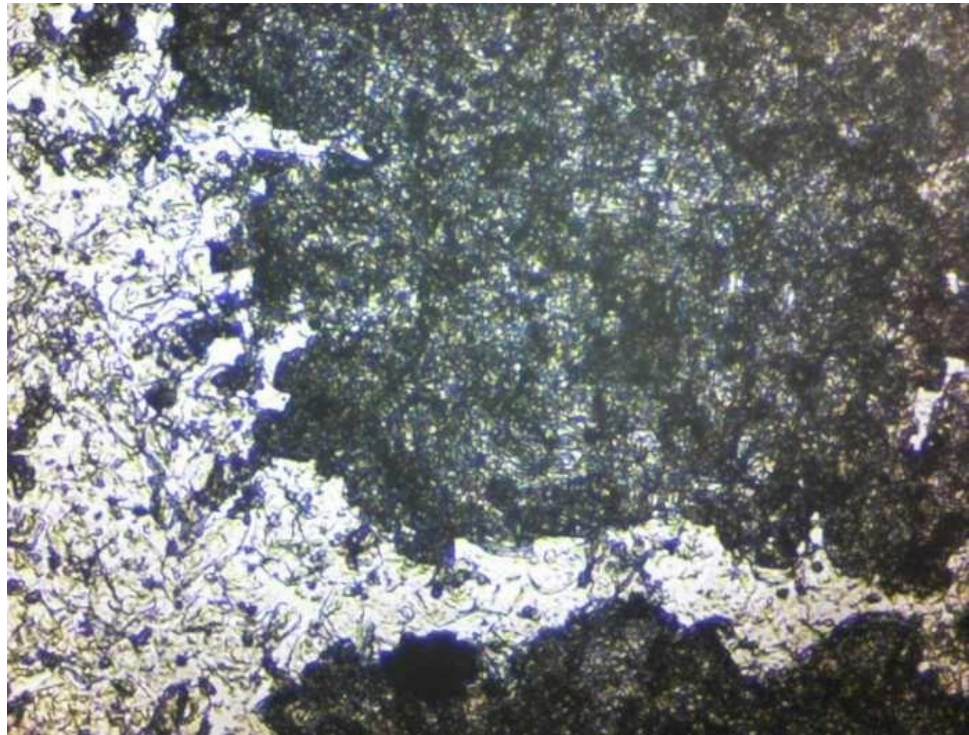


Рис.4.1.1. Площа білкових фракталів до використання препарату Фулерен C60.

У другій групі середнє значення цього показника також знизилося до 39,41% (St. Err. 1,17) у межах 28,66% - 56,73%. Показники нижнього та верхнього кuartилів у цій групі становили 34,69% та 44,47% відповідно. Проведення повторної іригації призвело до зниження площі білкових фракталів у другій групі в середньому на 19,05%.

Особливе зацікавлення викликає виявлена тенденція до зниження значення показників площі білкових фракталів у період між першим і другим сеансами іригації.

Зокрема, у першій групі спостерігалось зниження значень із 40,36% до 37,88%, тоді як у другій групі показник знизився з 41,89% до 39,41%. Загалом, середнє зниження площі білкових фракталів у двох досліджуваних групах становило 2,48%.

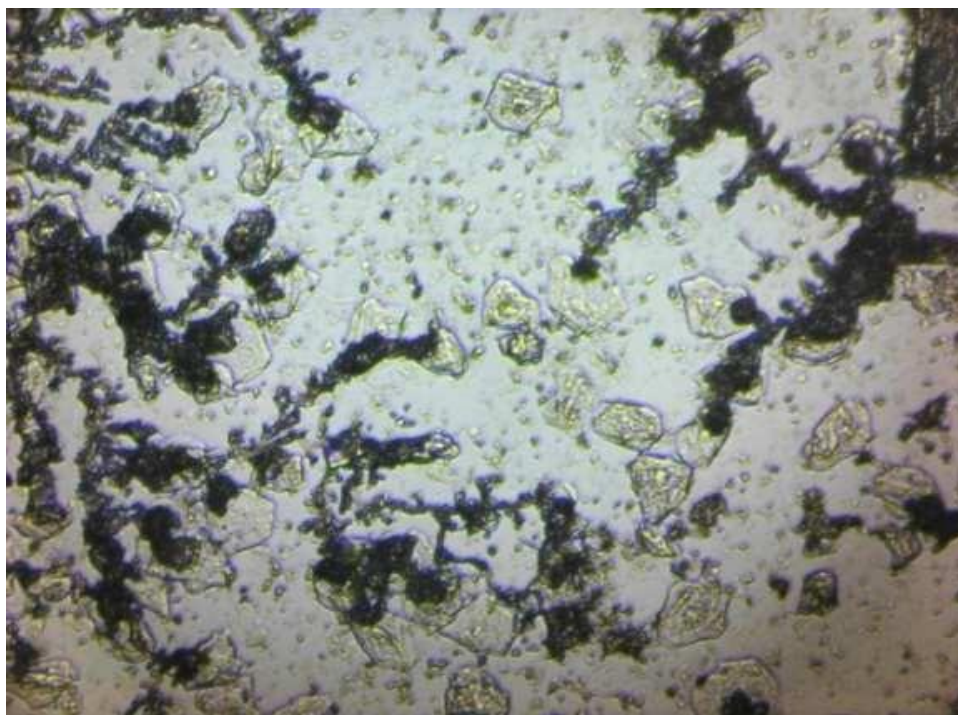


Рис.4.1.2. Площа білкових фракталів після використання препарату Фулерен C60.

Застосування препарату Фулерен C60 у формі іригацій, інстиляцій або аплікацій при лікуванні хронічного генералізованого пародонтиту (ХГП) демонструє очевидне зниження площі білкових фракталів, що демонструє позитивний ефект застосування цього нанопрепарату. Скорочення зазначених показників сприяє зменшенню умов для утворення біоплівки, яка є одним із ключових чинників, що провокують розвиток ХГП.

З метою глибшого розуміння механізмів розвитку генералізованого пародонтиту, а також для підвищення ефективності профілактичних і терапевтичних заходів, було проведено дослідження впливу комплексів, до складу яких входять антигомотоксичний препарат Траумель С та нанопрепарат Фулерен C60 динаміку змін стану тканин пародонту в процесі лікування.

Нами сформовано дві групи пацієнтів, в першу увійшли хворі ХГП I-II ступеня, що отримували лікування комплексом з включенням до його складу антигомотоксичного препарату Траумель С (45 осіб).

В другу групу увійшли хворі ХГП I та II ступеня, що отримували лікування комплексом з включенням до його складу нанопрепарату Фулерен C60 (45 осіб).

Усім пацієнтам проводилося комплексне лікування, яке передбачало чітку послідовність лікувальних заходів. Пацієнти були розподілені нами на 2 групи дослідження згідно з застосованого методу лікування (підрозділ 2.2).

Перша група (45 осіб). Кожному пацієнту під час першого візиту, після видалення зубних відкладень і полоскання ротової порожнини 0,05% розчином хлоргексидину, проводили інстиляцію гелю Метрогіл Дента® у пародонтальні кишені та аплікацію гелю на ясна протягом 30 хвилин. Для ін'єкційного лікування застосовувався препарат Траумель С (2,2 мл), який вводили в ділянку перехідної складки верхньої та нижньої щелепи. Курс тривав 5 днів. Після цього пацієнтам рекомендували самотійно, вранці та ввечері після чищення зубів і полоскання 0,05% розчином хлоргексидину, протягом 5 днів наноситигель Метрогіл Дента® на ясна. Крім того, було призначено прийом препарату Траумель С по 1 таблетці під язик щодня протягом 2 тижнів.

Друга група (45 осіб). У перший день після зняття зубних відкладень та полоскання 0,05% розчином хлоргексидину біглюконату проводили інстиляцію гелю Метрогіл Дента® у пародонтальні кишені й аплікацію гелю на ясна тривалістю 30 хвилин. Окрім цього, додатково виконували аплікації нанопрепарату Фулерен C60 на ясна тривалістю 3 хвилини. Курс складав 5 днів. Надалі пацієнтам було рекомендовано самотійно, два рази на добу (вранці та ввечері), після чищення зубів і полоскання ротової порожнини 0,05% розчином хлоргексидину, наноситигель Метрогіл Дента® на ясна протягом 5 днів. Також призначалося дворазове щоденне полоскання розчином нанопрепарату Фулерен C60 протягом наступних 2 тижнів.

Вплив лікувальних комплексів на стан пародонту у пацієнтів визначали аналізуючи динаміку клінічних індексів до початку лікування, через 3 місяці, 6 місяців та рік після проведення комплексу лікування.

4.2 Вплив запропонованих лікувальних комплексів на клінічні показники у динаміці лікування.

Результати аналізу даних стоматологічного обстеження, проведеного через три місяці після використання запропонованих лікувальних комплексів, демонструють позитивний вплив обох методів на гігієнічний стан порожнини рота (табл. 4.2).

Показники індексу Гріна-Вермільйона в обох групах дослідження демонструють вірогідне ($p < 0,05$) покращення рівня гігієни порожнини рота із задовільного до доброго, а саме з $1,549 \pm 0,083$ балів до $0,619 \pm 0,029$ балів в першій групі та з $1,688 \pm 0,073$ балів до $0,672 \pm 0,028$ балів в другій. Як до лікування, так і через 3 місяці після нього ми не визначили розбіжностей між показниками індексу гігієни між групами обстеження.

Під час наступного обстеження, яке було проведене через 6 місяців, констатоване незначне зниження показників гігієнічного індексу в обох групах, але воно було невірогідним при порівнянні з показниками за 3й місяць і між групами ($p > 0,05$).

Стан гігієни порожнини рота через 12 місяців після проведених курсів лікування в обох досліджуваних групах значно погіршився у порівнянні з даними обстеження через 3 та 6 міс ($p < 0,05$). Показники індексу Гріна-Вермільйона знизилися майже до вихідного рівня в першій групі ($1,549 \pm 0,083$ балів та $1,451 \pm 0,072$ бали, $p > 0,05$) та другій групі ($1,688 \pm 0,073$ бали та $1,457 \pm 0,064$ балів, $p > 0,05$) повернулися до задовільного в обох групах. Така динаміка, на наш погляд свідчить про те, що, можливо, пацієнти не набули сталих гігієнічних навичок, а також погіршення стану гігієни може бути взаємопов'язане з рівнем запалення тканин пародонту.

Таблиця 4.2.1

Показники гігієни порожнини рота за даними індексу Гріна-Вермільйона у динаміці лікування, бали, $M \pm m$

Груп и	До лікування	Через 3 місяця	Через 6 міс	Через 12 міс	P ₃₋₆	P ₆₋₁₂	P ₃₋₁₂
I ст	1,074±0,056	0,468±0,025 *	0,520±0,026 *	1,028±0,055	>0,05	<0,05	<0,05
II ст	2,045±0,052	0,777±0,022 *	0,838±0,028 *	1,894±0,032	<0,05	<0,05	<0,05
1 гр	1,549±0,083	0,619±0,029 *	0,675±0,031 *	1,451±0,072	>0,05	<0,05	<0,05
<i>p</i> _{1-I-II}	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05			
I ст	1,259±0,058	0,517±0,024 *	0,537±0,032 *	1,063±0,047	>0,05	<0,05	<0,05
II ст	2,10±0,045	0,820±0,019 *	0,797±0,016 *	1,835±0,036	>0,05	<0,05	<0,05
2	1,688±0,073	0,672±0,028 *	0,67±0,026 *	1,457±0,064	>0,05	<0,05	<0,05
<i>P</i> _{2-I-II}	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05			
<i>P</i> ₁₋₂	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05			
<i>P</i> _{I-I}	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05			
<i>p</i> _{II-II}	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05			

Примітка: * - різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування, $p < 0,05$; порівняння проведене між: *p*_{1-I-II} всередині 1 групи;
*p*_{2-I-II} всередині 2 групи;
*p*_{I-I} - між пацієнтами з I ст.ХГП;
*p*_{II-II} - між пацієнтами з II ст.ХГП
*p*₁₋₂ - між пацієнтами 1 та 2 груп

Слід відмітити, що лише через три місяці після використання лікувального комплексу ми відмітили різницю в показниках між пацієнтами з різною тяжкістю захворювання першої та другої групи, так, стан гігієни

порожнини рота за даними індексу у пацієнтів 2-ї групи з II ступенем тяжкості хронічного пародонту був краще, ніж у таких же пацієнтів 1-ї групи ($p<0,05$).

Для визначення оцінки динаміки інтенсивності запального процесу в тканинах пародонту у пацієнтів груп дослідження під впливом лікувальних

Таблиця 4.2.2

Рівень запалення тканин пародонту за даними індексу РМА у динаміці лікування, %, $M \pm m$

Групи /стадії	До лікування	Через 3 місяця	Через 6 міс	Через 12 міс	P_{3-6}	P_{6-12}	P_{3-12}
I ст	20,14±0,46	7,04±0,03	7,49±0,05	11,60±0,12	<0,05	<0,05	<0,05
II ст	35,77±0,74	8,95±0,06	9,63±0,11	12,86±0,13	<0,05	<0,05	<0,05
1	27,78±1,25	7,98±0,15 *	8,54±0,17 *	12,20±0,26 *	<0,05	<0,05	>0,05
p_{I-II}	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05			
I ст	21,23±0,51	7,39±0,07	7,39±0,07	7,94±0,10	<0,05	>0,05	<0,05
II ст	38,61±0,42	8,24±0,06	8,34±0,07	9,08±0,13	<0,05	<0,05	<0,05
2	30,11±1,35	7,82±0,03 *	7,88±0,09 *	8,52±0,12 *	>0,05	<0,05	<0,05
P_{I-II}	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05			
P_{1-2}	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05			
P_{I-I}	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05			
p_{II-II}	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05			

Примітка: * - різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування, $p<0,05$; порівняння проведене між: p_{I-II} всередині 1 групи;
 $p_{2\ I-II}$ всередині 2 групи;
 p_{I-I} - між пацієнтами з I ст.ХГП;
 p_{II-II} - між пацієнтами з II ст.ХГП
 p_{I-2} - між пацієнтами 1 та 2 груп

комплексів нами були проаналізовані дані індексу РМА через 3 місяці, півроку та через рік після проведення лікування (Таблиця 4.2).

До початку лікування у пацієнтів сформованих груп стан запалення був на одному рівні - індекс РМА вірогідно не відрізнявся ($27,78 \pm 1,25\%$ та $30,11 \pm 1,35\%$, $p > 0,05$) і характеризував запалення середнього ступеня. Дещо нижче індекс РМА був у пацієнтів з I ступенем ХГП в обох групах ($20,14 \pm 0,46\%$ та $21,23 \pm 0,51\%$, $p > 0,05$), ніж у осіб з II ступенем тяжкості ХГП ($35,77 \pm 0,74\%$ та $38,61 \pm 0,42\%$, $p > 0,05$). Індекс РМА був вищим при II ступені запалення, ніж при I ступені приблизно на 15%.

Через 3 місяці після проведеного лікування індекс РМА значно зменшився у порівнянні з вихідними даними ($p < 0,05$), та досяг рівних показників в обох групах ($7,98 \pm 0,15\%$ та $7,82 \pm 0,03\%$, $p > 0,05$), що відповідало легкому запаленню тканин пародонту. У пацієнтів другої групи з II ступенем тяжкості ХГП, яким до складу лікувального комплексу був введений Фулерен С60 індекс РМА був вірогідно меншим, ніж у пацієнтів з II ступенем тяжкості з 1 групи (Траумель С), $p < 0,05$.

Обстеження, проведене через півроку після проведення курсу лікування, виявило збільшення індексу РМА в обох групах до показників 8,54% і 7,88%, що відповідає запаленню легкого ступеня. В групі пацієнтів, які отримували Фулерен С60 у складі комплексного лікування, рівень запалення залишався достовірно нижчим ($p < 0,05$). У цих пацієнтів із ХГП II ст. тяжкості і через пів року рівень запалення був меншим порівняно з пацієнтами 1 групи з аналогічним ст. тяжкості. Через півроку після проведення курсу лікування стан запалення ясен у пацієнтів першої групи, за даними індексу РМА, знизився у 3,2 рази відносно початкових показників, тоді як у другої групи цей показник впав у 3,5 рази.

На основі аналізу значення індексу РМА через рік після проведення лікування було зафіксовано значне підвищення рівня запальних процесів у пацієнтів першої групи – у 1,43 рази (з 8,54% до 12,2%). У пацієнтів другої групи, яким було призначено застосування Фулерену 60, рівень запалення

зріс меншою мірою – у 1,08 рази (з 7,88% до 8,52%, $p < 0,05$). В обох групах стан запалення пародонту залишався статистично суттєво меншим порівняно з початковими показниками до лікування. Схожу динаміку, характерну для змін індексу РМА, спостерігали при оцінці показника йодного числа Свракова. Відповідні результати дослідження подано в таблиці 4.2.3.

Таблиця 4.2.3

Рівень запалення тканин пародонту за даними числа Свракова у динаміці лікування, %, $M \pm m$

Групи/стадії	До лікування	Через 3 місяця	Через 6 міс	Через 12 міс	P_{3-6}	P_{6-12}	P_{3-12}
І ст	$1,981 \pm 0,025$	$0,684 \pm 0,026$ *	$0,785 \pm 0,032$ *	$1,21 \pm 0,034$ *	$>0,05$	$<0,05$	$<0,05$
ІІ ст	$3,963 \pm 0,077$	$1,023 \pm 0,044$ *	$1,071 \pm 0,043$ *	$1,432 \pm 0,049$ *	$>0,05$	$<0,05$	$<0,05$
1	$2,95 \pm 0,154$	$0,85 \pm 0,036$ *	$0,925 \pm 0,034$ *	$1,319 \pm 0,034$ *	$>0,05$	$<0,05$	$<0,05$
p_{I-II}	$<0,05$	$<0,05$	$<0,05$	$<0,05$			
І ст	$2,045 \pm 0,024$	$0,55 \pm 0,027$ *	$0,608 \pm 0,027$ *	$0,786 \pm 0,027$ *	$>0,05$	$<0,05$	$<0,05$
ІІ ст	$4,1 \pm 0,053$	$0,873 \pm 0,036$ *	$0,88 \pm 0,034$ *	$1,086 \pm 0,052$ *	$>0,05$	$<0,05$	$<0,05$
2	$3,095 \pm 0,158$	$0,715 \pm 0,033$ *	$0,747 \pm 0,029$ *	$0,939 \pm 0,037$ *	$>0,05$	$<0,05$	$<0,05$
P_{I-II}	$<0,05$	$<0,05$	$<0,05$	$<0,05$			
P_{1-2}	$>0,05$	$<0,05$	$<0,05$	$<0,05$			
P_{I-I}	$>0,05$	$<0,05$	$<0,05$	$<0,05$			
p_{II-II}	$>0,05$	$<0,05$	$<0,05$	$<0,05$			

Примітка: * - різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування, $p < 0,05$; порівняння проведене між: p_{I-II} всередині 1 групи;
 p_{2-I-II} всередині 2 групи;
 p_{I-I} - між пацієнтами з І ст.ХГП;
 p_{II-II} - між пацієнтами з ІІ ст.ХГП
 p_{I-2} - між пацієнтами 1 та 2 груп

Під час первинного обстеження у пацієнтів обох груп стан запалення пародонту був на одному рівні - показник числа Свракова вірогідно не відрізнявся ($2,95 \pm 0,154$ балів та $3,095 \pm 0,158$ бали, $p > 0,05$) і характеризував помірно виражений процес запалення. Дещо нижче показник був у пацієнтів з I ступенем ХГП в обох групах ($1,981 \pm 0,025$ балів та $2,045 \pm 0,024$, $p > 0,05$), ніж у осіб з II ступенем тяжкості ХГП ($3,963 \pm 0,077$ бали та $4,1 \pm 0,053$ бали, $p > 0,05$).

Через 3 місяці після проведеного лікування показник йодного числа значно зменшився у порівнянні з вихідними даними ($p < 0,05$), досягнувши показників в обох групах ($0,85 \pm 0,036$ балів та $0,715 \pm 0,033$ балів, $p < 0,05$), що відповідало слабо вираженому запаленню тканин пародонту. У пацієнтів другої групи, яким до складу лікувального комплексу був введений Фулерен С60 показники йодного числа Свракова був вірогідно меншим, ніж у пацієнтів з I групи (Траумель С), $p < 0,05$.

Обстеження, проведене через півроку після застосування запропонованих схем лікування, показало зростання індексу в обох групах загалом до показників $0,925 \pm 0,034$ балів і $0,747 \pm 0,029$ балів, які характеризували запалення на рівні легкого ступеня, однак у пацієнтів, яким введений у комплекс лікування Фулерен С60 рівень запалення залишався вірогідно нижчим ($p < 0,05$).

За результатами аналізу показника йодного числа через рік після проведення лікування ми визначали його зростання в обох групах рівня, однак у пацієнтів другої групи, що отримували Фулерен 60, воно було вірогідно нижчим ($p < 0,05$).

Вплив на стан запалення пародонту запропонованої схеми лікування з включенням нанопрепарату Фулерен С60 ілюструється позитивною динамікою пародонтального індексу за Russel (Таблиця 4.2.4).

Пародонтальний індекс за Russel у пацієнтів першої групи демонструє покращення через три місяці після проведення лікування ($p < 0,05$), залишається майже незмінним через шість місяців, але повертається до

початкового рівня через рік спостереження ($>0,05$). У пацієнтів другої групи спостерігається стійке поліпшення стану пародонту, причому через рік показник був значно нижчим порівняно з початковими даними ($p<0,05$).

Таблиця 4.2.4

**Запалення у тканинах пародонту за даними пародонтального
індексу за Russel у динаміці лікування, бали, $M\pm m$**

Групи	До лікування	Через 3 місяця	Через 6 міс	Через 12 міс	P_{3-6}	P_{6-12}	P_{3-12}
1	$2,89\pm 0,11$	$2,26\pm 0,10$ *	$2,38\pm 0,10^*$	$2,74\pm 0,10$	$>0,05$	$<0,05$	$<0,05$
2	$2,98\pm 0,11$	$1,97\pm 0,16$ *	$2,05\pm 0,11$ *	$2,30\pm 0,15$ *	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$
P_{1-2}	$>0,05$	$<0,05$	$<0,05$	$<0,05$			

Примітка:

* - різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування, $p<0,05$

Обидва лікувальні комплекси сприяють нормалізації щільності капілярів тканин пародонту, про що можна судити за даними індексу кровоточивості за Muhlemann (Таблиця 4.2.5). Через 3 міс після проведеного лікування показники індексу зменшилися в першій групі до 6 разів, в другій – в 8,8 разів та залишалися стабільними і до 6 місяця спостереження. Через рік після проведеного лікування відмічається зростання індексу кровоточивості у пацієнтів обох груп, однак він залишається вірогідно нижчими за вихідні значення ($p<0,05$).

Значення показника індексу кровоточивості за H.R.Muhlemann протягом періоду спостереження у пацієнтів другої групи, які проліковані комплексом, до складу якого введений нанопрепарат Фулерен C60, було на

вірогідно нижчому рівні, ніж у пацієнтів 1 групи у всі періоди спостереження ($p < 0,05$).

Таблиця 4.2.5.

Кровоточивості ясен за показником індексу за Н.Р.Мuhlemann у динаміці лікування, бали, $M \pm m$

Гр уп и	До лікування	Через 3 місяця	Через 6 міс	Через 12 міс	P_{3-6}	P_{6-12}	P_{3-12}
1	$2,65 \pm 0,53$	$0,44 \pm 0,01$ *	$0,47 \pm 0,02$ *	$0,84 \pm 0,01$ *	$>0,05$	$<0,05$	$<0,05$
2	$2,19 \pm 0,06$	$0,25 \pm 0,02^*$	$0,29 \pm 0,02$ *	$0,48 \pm 0,02$ *	$>0,05$	$<0,05$	$<0,05$
P1 -2	$>0,05$	$<0,05$	$<0,05$	$<0,05$			

Примітки:

* - різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування, $p < 0,05$

Позитивна дія нанопрепарату Фулерен C60 у складі лікувального комплексу на стан пародонту підтверджується також змінами в динаміці глибини пародонтальних кишень (Табл. 4.2.6).

Через три місяці після проведеного курсу лікування нами спостерігалось суттєве зменшення глибини кишень, а саме: у пацієнтів 1 групи на 24% (з $2,81 \pm 0,11$ мм до $2,13 \pm 0,12$ мм), у пацієнтів другої групи на 28% (від $3,01 \pm 0,13$ мм до $2,17 \pm 0,12$ мм).

Через шість місяців після проведення курсу лікування глибина пародонтальних кишень залишалася практично незмінною у порівнянні з попереднім результатом ($p > 0,05$).

Обстеження, проведене через рік після початку лікування, показало, що у першій групі спостерігався регрес до початкових показників ($2,81 \pm 0,11$ мм

та $2,64 \pm 0,11$ мм, $p > 0,05$). У пацієнтів другої групи, які отримували нанопрепарат Фулерен С60 у складі лікувального комплексу, результати залишалися достовірно кращими порівняно з початковими даними ($p < 0,05$).

Таблиця 4.2.6

**Показник глибини пародонтальних кишень у динаміці лікування, мм,
M $\pm$ m**

Групи	До лікування	Через 3 місяця	Через 6 міс	Через 12 міс	P ₃₋₆	P ₆₋₁₂	P ₃₋₁₂
1	$2,81 \pm 0,11$	$2,13 \pm 0,12$ *	$2,28 \pm 0,12$ *	$2,64 \pm 0,11$	$>0,05$	$<0,05$	$<0,05$
2	$3,01 \pm 0,13$	$2,17 \pm 0,12$ *	$2,2 \pm 0,11$ *	$2,36 \pm 0,10$ *	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$
P1-2	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$	$<0,05$			

Примітки:

* - різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування, $p < 0,05$

Таким чином, отримані в результаті проведеного дослідження клінічні показники свідчать про значну ефективність розроблених лікувальних комплексів на перебіг ХГП I-II ступеня важкості.

У пацієнтів, які отримували в комплексі лікування нанопрепарат Фулерен С60, спостерігався кращий гігієнічний стан ротової порожнини, нижчий рівень запалення в тканинах пародонту протягом 3, 6 і 12 місяців спостереження та стійкіша ремісія. На основі отриманих даних рекомендується повторювати призначення лікувального комплексу з інтервалом у 9–12 місяців для профілактики рецидивів.

4.3 Вплив запропонованих лікувальних комплексів на спектр пародонтопатогенів у динаміці лікування.

З метою оцінки впливу схеми лікування хронічного генералізованого пародонтиту із застосуванням нанопрепарату Фулерен С60 на окремі ланки патогенезу було проведено аналіз динаміки змін спектру пародонтопатогенної мікрофлори в процесі терапії.

Визначалася якісна наявність присутності п'яти основних пародонтопатогенних мікроорганізмів за стандартною методикою на момент звернення пацієнта до початку лікування, на 5й день лікування та через 3, 6 місяців, рік після завершення лікування.

До початку лікування за даними проведеного нами аналізу пацієнти обох груп мали майже однаковий спектр пародонтопатогенів. Найчастіше у пацієнтів першої групи у вигляді моноінфекції виявлена *Prevotella intermedia*, а саме у 9 осіб, що складало 20%. (Таблиця 4.3.1).

Цей же пародонтопатоген зустрічався у дещо меншій кількості осіб другої групи – у 6, але також його виділено частіше, а саме у 13,3% (Таблиця 4.3.2). Один з визначаємих пародонтопатогенів виявлений у половини пацієнтів першої групи (24 особи - 53%) та третини другої (16 осіб - 35,3%).

Найбільш часто як моноінфекція, а також у складі асоціацій пародонтопатогенів у пацієнтів обох груп виявлено *T. forsythia* - відповідно у 57,8% та 55,6%. У майже однакової кількості пацієнтів обох груп визначений в якості моноінфекції *P.gingivalis* у 44% пацієнтів першої групи та у 40% - другої, *P. intermedia* – у 42% першої та 36% - другої.

Більш ніж у третини обстежених (у 40% та у 37,8%) в складі асоціацій виділена *T. denticola*, однак вона не визначалася ні в одному випадку як моноінфекція.

Таблиця 4.3 1

**Пародонтопатогени, які визначені у динаміці спостереження у пацієнтів
першої групи, абс/%**

Пародонто- патоген	Визначено як	Кількість пацієнтів, абс/%				
		Термін спостереження				
		До лікуван ня	5 днів	3 міс	6 міс	1 рік
	2	3	4	5	6	7
Prevotella intermedia	моно	9/20	4/8,9	2/4,4	9/20	8/17,8
	загалом	19/42,2	7/15,6	2/4,4	17/37,8	18/40
	в асоц.	10/22,2	3/6,7	0	8/17,8	10/22,2
Porphyromonas gingivalis	моно	4/8,9	2/4,4	3/6,7	4/8,9	4/8,9
	загалом	20/44,4	9/20	12/26, 7	20/44,4	19/42,2
	в асоц.	16/35,6	7/15,6	9/20		
Aggregatibacter actinomycetemcomit ans	моно	2/4,4	2/4,4	2/4,4	2/4,4	2,4/4
	загалом	14/31,1	7/15,6	9/20	14/31,1	14/31,1
	в асоц.	12/26,7	5/11,1	7/15,6	12/26,7	12/26,7
Tannerella forsythia	моно	4/8,9	3/6,7	3/6,7	2/4,4	2/4,4
	загалом	26/57,8	10/22, 2	11/24, 4	24/53,3	25/55,6
	в асоц.	22/48,9	7/15,6	8/17,8	22/48,9	23/51,1
Treponema denticola	моно	0	0	1/2,2	0	0
	загалом	18/40	7/15,6	7/15,6	15/33,3	16/35,6
	в асоц.	18/40	7/15,6	6/13,3	15/33,3	16/35,6
Не виявлено		0	21/46, 7	21/46, 7	2/4,4	0

Щодо *Tannerella forsythia*, то вона визначалася найбільш часто в складі асоціацій мікроорганізмів у пацієнтів - у 48,9% обстежених. *Prevotella intermedia* в складі асоціацій визначена у 42% пацієнтів першої групи та 35,6% другої, *Porphyromonas gingivalis* у 35,6% пацієнтів 1 групи та у 40% - другої. Серед пацієнтів двох груп нами не визначено таких, у кого б не виявлено наявності пародонтопатогенів в ясеневих кишнях. Асоціації пародонтопатогенів визначені у 25 осіб першої групи та 29 пацієнтів з другої групи, переважали двокомпонентні асоціації.

В результаті аналізу визначення спектру пародонтопатогенів безпосередньо після проведення маємо підстави констатувати значну ерадикацію мікроорганізмів у пацієнтів обох груп, краще виражену при призначенні в комплексі лікування Фулерену С60.

У 46,7% пацієнтів (21 особи) першої групи не виділили ні одного пародонтопатогена. *Prevotella intermedia* визначена всього у 15,6% пацієнтів, що майже в 3 рази менше за вихідні дані, а як моноінфекція – лише у 9% пацієнтів, що вдвічі менше за дані до лікування. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* визначена у вдвічі меншій кількості пацієнтів ніж до лікування (у 7 та 14 відповідно), як і *Porphyromonas gingivalis* - у 9-ти та 20-ти відповідно. *T.forsythia* через 5 днів після початку лікування визначена у значно меншій кількості пацієнтів першої групи, а саме в 2,5 рази (у 10 та 26 відповідно). *T.denticola* була визначена тільки у складі асоціацій у значно меншій кількості пацієнтів (у 7 та 18 відповідно).

Загалом у 12 пацієнтів першої групи визначили асоціації пародонтопатогенів – по два у 9 осіб, з трьох – у двох осіб и 4 пародонтопатогени – у 1 пацієнта.

Введення в склад лікувального комплексу нанопрепарату Фулерен С60 в 2 групі призвів до більш позитивного результату на п'ятий день після початку лікування. (Табл.4.3.2). Так, у двох третин пацієнтів, а саме у 34 пацієнтів (75,6%) не визначено ні одного з вивчаємих пародонтопатогенів. Значно скоротилася кількість виявлених асоціацій пародонтопатогенів, а саме

Таблиця 4.3.2

**Пародонтопатоген, що визначені у динаміці спостереження у пацієнтів
другої групи, абс/%**

Пародонто- патоген	Визначе но як	Кількість пацієнтів, абс/%				
		Термін спостереження				
		До лікування	5 днів	3 міс	6 міс	1 рік
Prevotella intermedia	моно	6/13,3	2/4,4	1/2,2	7/15,6	7/15,6
	загалом	16/35,6	2/4,4	1/2,2	9/20	11/24,4
	в асоц.	10/22,3	0	0	2/4,4	4/8,9
Porphyromonas gingivalis	моно	3/6,7	0	0	4/8,9	4,8,9
	загалом	18/40	2/4,4	2/4,4	9/20	9/20
	в асоц.	15/33,3	2/4,4	2/4,4	5/11,1	5/11,1
Aggregatibacter actinomycetemco mitans	моно	4/8,9	3/6,7	4/8,9	5/11,1	5/11,1
	загалом	14/31,1	3/6,7	4/8,9	9/20	10/22,2
	в асоц.	10/22,3	0	0	4/6,9	5/11,1
Tannerella forsythia	моно	3/6,7	3/6,7	3/6,7	5/11,1	5/11,1
	загалом	25/55,6	3/6,7	3/6,7	12/26,7	13/28,9
	в асоц.	22/48,9	0	0	7/15,6	8/17,8
Treponema denticola	моно	0	1/2,2	1/2,2	1/2,2	1/2,2
	загалом	17/37,8	3/6,7	3/6,7	9/20	12/26,7
	в асоц.	17/37,8	2/4,4	2/4,4	8/17,8	11/24,2
Не виявлено		0	34/75,6	34/75,6	11/24,4	11/24,4

Prevotella intermedia, A.actinomycetemcomitans і Tannerella forsythia відповідно у 4,4%, 6,7% та 6,7% пацієнтів виявлені як монокультури. У двох пацієнтів визначені асоціації пародонтопатогенів з двох мікроорганізмів, а саме P.

gingivalis та *T.denticola*, остання виявлена як монокультура ще у одного пацієнта.

Слід відмітити, що у значної меншості пацієнтів другої групи на 5-й день лікування було визначено наявність асоціації пародонтопатогенів у порівнянні з пацієнтами другої групи.

Через 3 місяці після курсу лікування нами було проведене ще одне визначення спектру пародонтопатогенів у вмісті ясеневих кишень пацієнтів. Визначено, що залишилося незмінною в обох групах кількість осіб, у кого не було визначено ні одного пародонтопатогену, а саме 21 пацієнт (46,7%) у першій групі та 34 (75,6%) у другій. В 1 групі зареєстроване подальше падіння кількості *Prevotella intermedia* у порівнянні з вихідним рівнем в чотири рази у порівнянні з рівнем до лікування та у два з показниками через 5 днів лікування. Інші пародонтопатогени визначалися незначно частіше - *Porphyromonas gingivalis* на 1 особу, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* та *Tannerella forsythia* – на 2 особи. У такої ж кількості пацієнтів була визначена *Treponema denticola*.

Серед пацієнтів цієї групи двох компонентні асоціації пародонтопатогенів визначені у 8 осіб, трьох компонентні пародонтопатогенів - у 3 осіб, 4-х - у 1 особи. Найчастіше з пародонтопатогенів, що визначалися, в складі асоціацій визначали *Tannerella forsythia*.

Подальше зниження рівня пародонтопатогенів через 3 місяці відмітили у пацієнтів другої групи у порівнянні з вихідними даними та з безпосередніми результатами, визначеними на 5-й день від початку проведення лікувальних заходів. У поодиноких випадках та тільки у вигляді монокультури визначені *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. *Porphyromonas gingivalis* і *Treponema denticola* у вигляді асоціації визначені тільки у 2-х пацієнтів.

Проведене через півроку після проведення курсу лікування вивчення спектру пародонтопатогенів у пацієнтів 1 групи свідчить про зниження

показників до початкового рівня. У такої ж кількості пацієнтів визначені *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, як і до початку лікування (4 особи, 8,9% та 2 особи, 4,4% відповідно), а зменшення фіксації *P.intermedia* та *T.forsythia* визначено у двох пацієнтів порівняно з початковим рівнем. Звертає на себе увагу збільшення кількості асоціацій мікроорганізмів - у 10 пацієнтів виявлені асоціації з двох пародонтопатогенів, у 8 пацієнтів – трьох, у 7 пацієнтів визначені чотири пародонтопатогени. Як і до початку лікування найчастіше у складі асоціацій виявлені *P.gingivalis* та *T.forsythia*.

Визначення спектру пародонтопатогенів, яке було проведене через 12 місяців після проведення курсу лікування свідчило про різке падіння ефекту дії лікувального комплексу у пацієнтів 1 групи. Нами не визначено у одного з пацієнтів цієї групи таких, у кого б не були виділені пародонтопатогени. Також ситуація в цій групі була і до початку лікування. В порівнянні з результатом, отриманим через 6 місяців після проведення лікування кількість асоціацій з 4 пародонтопатогенів виросла з семи до десяти, у кожній з них визначена *Tannerella forsythia*, а *Porphyromonas gingivalis* у восьми. Отримані результати дають підстави для призначення комплексу, до складу якого входить Траумель С, раз у півроку.

Виявлене нами зростання в період з 6 міс до року частоти виявлення саме *T.forsythia* характеризує не значну ефективність призначеного лікування, відповідно до досліджень, якими визначено, що цей пародонтопатоген виявляється у пацієнтів з пародонтитом, які не відреагували на лікування [269].

Вплив лікувального комплексу, до складу якого був введений Фулерен С60 (2 група), виявився значно стабільнішим за спектром пародонтопатогенів, через півроку та рік після проведення лікувальних заходів. У період з 6 місяців до року залишилась стабільної кількості пацієнтів, у яких не визначений жоден з пародонтопатогенів, а саме у 11 пацієнтів (24,4%).

Prevotella intermedia виявлена у меншій кількості пацієнтів через півроку - на 15,6% та через рік - на 11,2%, *A. actinomycetemcomitans* - на 11,1% та 8,9%, *P. gingivalis* - на 20% як через півроку, так і через рік та *Tannerella forsythia* – на 17,8% та 11,1%. Асоціації з більшої кількості пародонтопатогенів були виявлені у пацієнтів другої групи рідше як через півроку (по 3 у 3-х пацієнтів, по 4 не виявлено), так і через рік (по 3 у 6 пацієнтів, по 4 у одного).

Запальні захворювання пародонту найчастіше мають хронічний перебіг з періодами ремісій, що обумовлює призначення повторного курсу лікування [270]. Вважаємо, що для досягнення стабільного результату бажано повторно призначення лікувального комплексу, до складу якого входить нанопрепарат Фулерен C60 у період від 9 до 12 місяців.

4.4 Вплив запропонованих лікувальних комплексів на концентрацію секреторного імуноглобуліну А в ротовій рідині пацієнтів у динаміці лікування.

Пародонтопатогени виділяють ферменти, які мають руйнівну дію на імуноглобуліни. Найбільш активними є мікробні протеази, які призводять до зниження продукції імуноглобулінів А та G, що погіршує бар'єрну функцію слизової оболонки ротової порожнини та сприяє подальшому проникненню в тканини токсичних продуктів [271-272].

Для визначення впливу призначених лікувальних комплексів на стан місцевого імунітету нами було проведене визначення концентрації секреторного імуноглобуліну А в ротовій рідині пацієнтів першої (45 осіб) та другої (45 осіб) груп до призначення лікування та через 3 місяці після початку лікування.

За норму концентрації sIgA змішаної слини брали літературні дані (115,3-299,7 мг/л). Зменшення концентрації sIgA у ротовій рідині

супроводжує розвиток хронічних запальних процесів у порожнині рота і призводить до виникнення рецидивів та загострень [245].

Таблиця 4.4.1

Концентрація SIgA ротової рідини пацієнтів з ХГП до та через 3 міс. після лікування, мг/л ($M \pm m$)

Група	До лікування	Після лікування	p
I ст.т.	98,52±0,89	144,69±1,67	< 0,05
II ст.т.	61,59±0,94	118,73±1,11	< 0,05
1 група	80,47±2,86	132,0±2,2	< 0,05
p_{I-II}	>0,05	<0,05	
I ст.т.	95,41±0,71	195,73±1,81	< 0,05
II ст.т.	62,74±0,75	141,13±1,20	< 0,05
2 група	78,71±2,51	167,82±4,25	<0,05
p_{2I-II}	>0,05	<0,05	
p_{1-2}	>0,05	<0,05	
p_{I-I}	>0,05	<0,05	
p_{II-II}	>0,05	<0,05	

Примітка: * - різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування, $p < 0,05$;

порівняння проведене між:

p_{I-II} всередині 1 групи;

p_{2I-II} всередині 2 групи;

p_{I-I} - між пацієнтами з I ст.ХГП;

p_{II-II} - між пацієнтами з II ст.ХГП

p_{1-2} - між пацієнтами 1 та 2 груп

Вихідний рівень у пацієнтів обох груп знаходився на досить низькому рівні, який був значно нижчим за фізіологічний рівень. Показники концентрації sIgA в ротовій рідині у пацієнтів з I ступенем тяжкості ХГП 1=ї

групи вірогідно не відрізнялися від таких пацієнтів другої групи ($98,52 \pm 0,89$ мг/л та $95,41 \pm 0,71$ мг/л, відповідно, $p > 0,05$). Вірогідно не розрізнялися і показники концентрації у пацієнтів з II ступенем тяжкості обох груп ($61,59 \pm 0,94$ мг/л та $78,71 \pm 2,51$, відповідно, $p > 0,05$). Відсутність статистично значущої різниці у рівнях концентрації S IgA серед пацієнтів обох груп до початку терапії ($p > 0,05$) свідчить про їхні рівні вихідні умови перед початком лікування (Таблиця 4.4.1).

Через три місяці від початку лікувальних заходів визначене зростання рівня sIgA в ротовій рідині пацієнтів обох груп у порівнянні з даними до початку призначення комплексу. Визначено, що у пацієнтів другої групи його концентрація в середньому була на 27% вище. У пацієнтів 1 групи з I ступенем тяжкості хронічного генералізованого пародонтиту концентрація sIgA становила $144,69 \pm 1,67$ мг/л, тоді як у пацієнтів 2 групи цей показник досягав $195,73 \pm 1,81$ мг/л. Зростання рівня sIgA серед пацієнтів другої групи з II ступенем тяжкості перебігу суттєво переважало відповідні показники у пацієнтів першої групи ($141,13 \pm 1,20$ мг/л проти $118,73 \pm 1,11$ мг/л; $p < 0,05$).

Загалом, у пацієнтів першої групи через три місяці після проведеного лікування концентрація sIgA зросла на 64%, а у пацієнтів другої групи, до складу лікувального комплексу яким додавали Фулерен C60 – на 113%. Отримані нами результати свідчать про позитивний вплив на стан місцевого імунітету обох комплексів, але комплекс, до складу якого входив нанопрепарат Фулерен C60, мав більшу ефективність.

4.5. Оцінка стану кісткової тканини фронтальної ділянки щелеп у пацієнтів під впливом запропонованих лікувальних комплексів у динаміці лікування.

З метою визначення характеру та сили впливу запропонованих лікувальних комплексів на щільність кісткової тканини в динаміці лікування проводили аналіз даних конусно-променевої комп'ютерної томографії,

проведеною за допомогою апарата фірми «PICASSO» («Vatech», Південна Корея). Проведений аналіз томограм 30 осіб, що були розподілені на три групи: в першу увійшли 10 пацієнтів, яким у лікувальний комплекс був введений антигомотоксичний препарат Траумель С, до другої групи увійшли 10 пацієнтів, яким в лікувальний комплекс введений нанопрепарат Фулерен С60, третя група – контрольна, до якої увійшли особи без патологій зубів та пародонту в кількості 11 осіб. Дослідження проводили на момент звернення до проведення лікувальних заходів та через 6 місяців після проведення лікування.

		1
		I група дослідження
1		451
2		435
3		437
4		439
5		453
6		444
7		447
8		399
9		429
10		512
MEDIAN case 1-10		441,5

Рис. 4.5.1. Середня щільність кісткової тканини у пацієнтів першої групи до початку лікування з використанням препарату Траумель С.

Середнє значення показника щільності кісткової тканини у групі 1 до використання антигомотоксичного препарату Траумель С становило 441,5 одиниць HU (рис. 4.5.1).

Через 6 місяців після проведення курсу лікування із введенням в лікувальний комплекс антигомотоксичного препарату Траумель повторно дослідження за допомогою конусно-променевої комп'ютерної томографія виявило його позитивний вплив, а саме ми зафіксували збільшення щільності кісткової тканини до показника 499 одиниць, тобто, середня щільність збільшилась на 58 одиниць HU (рис. 4.5.2).

	1
	I група дослідження
1	465
2	456
3	523
4	499
5	535
6	499
7	499
8	499
9	510
10	523
MEDIAN case 1-10	441,5
MEDIAN case 1-10	499

Рис. 4.5.2. Середня щільність кісткової тканини у пацієнтів першої групи через півроку після проведення лікування з використанням препарату Траумель С.

У пацієнтів другої групи середні початкові показники щільності кісткової тканини на момент звернення для лікування нанопрепаратом Фулерен С60 статистично не відрізнялися від аналогічних показників у пацієнтів першої групи (рис. 4.5.3).

	1
	II група дослідження
1	501
2	429
3	437
4	439
5	453
6	440
7	447
8	399
9	431
10	512
MEDIAN case 1-10	439,5

Рис. 4.5.3. Середня щільність кісткової тканини у пацієнтів другої групи до початку лікування з використанням нанопрепарату Фулерен С60.

Після застосування нанопрепарату Фулерен С60 були виявленні значне зростання показника щільності кісткової тканини (рис. 4.5.4).

	1
	II група дослідження
1	522
2	543
3	622
4	566
5	515
6	633
7	520
8	560
9	610
10	622
MEDIAN case 1-10	439,5
MEDIAN case 1-10	563

Рис. 4.5.4. Середня щільність кісткової тканини через півроку після проведення лікування з використанням нанопрепарату Фулерен С60.

Так, до проведення лікування середній показник щільності кісткової тканини щелеп в групі пацієнтів, яким був до лікувального комплексу уведений Фулерен С60, складав 439,5 одиниць, тоді як через півроку після проведення лікування він збільшився на 123,5 одиниці і досяг 563 одиниць.

Зростання щільності кісткової тканини фронтальної ділянки верхньої щелепи у пацієнтів, в лікувальний комплекс яким ввели Фулерен С60 було в 2,15 рази більшим, ніж у пацієнтів, у лікувальний комплекс яким включили антигомотоксичний препарат Траумель С.

При порівнянні отриманих результатів з показниками щільності здорових людей визначено, що зростання щільності кісткової тканини під впливом лікувальних комплексів у пацієнтів обох груп не досягнуло рівня щільності, яке притаманне щільності кісткової тканини здорових осіб, а саме 709,5 одиниць НУ (рис. 4.5.5.)

1	
II група дослідження	
1	733
2	578
3	699
4	720
5	733
6	634
7	688
8	766
9	577
10	733
MEDIAN case 1-10	709,5

Рис. 4.5.5 Середня щільність кісткової тканини пацієнтів контрольної групи з здоровим пародонтом.

Для порівняння результатів двох груп, до лікувального комплексу яких було включено препарат Траумель С (1 група) та Фулерен С60 (2 група), було побудовано графік Лілієфорса (рис. 4.5.6.) на основі статистичних даних і використанням програмного забезпечення STATISTICA v.6.0.

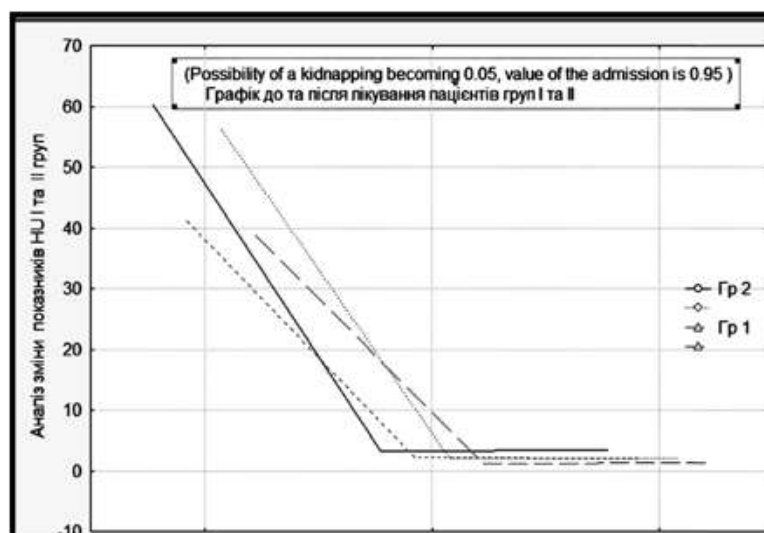


Рис. 4.5.6. Графік порівняння результатів двох груп до та після проведеного лікування.

При порівнянні даних, отриманих у результаті лікування пацієнтів із ХГП I-II ступеня, було зафіксовано підвищення щільності кісткової тканини у

фронтальній ділянці верхньої щелепи як у групі 1 (пацієнти, які отримували антигомотоксичний препарат Траумель С у складі лікувального комплексу), так і в групі 2 (де до комплексу додавали нанопрепарат Фулерен С60). Однак більш виражені позитивні результати спостерігалися у пацієнтів другої групи, що підтверджено даними конусно-променевої комп'ютерної томографії.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Хронічний генералізований пародонтит значно погіршує якість життя пацієнтів середнього та похилого віку, призводячи до часткової або повної втрати зубів. За даними численних досліджень, поширеність запально-дистрофічних захворювань пародонту зростає, досягаючи в деяких популяціях майже 100%. [29, 273]. Обґрунтування мультифакторної етіопатогенетичної моделі розвитку цих уражень тканин пародонту дозволило розробити комплексну стратегію лікування, яка включає застосування фармакотерапевтичних препаратів з антимікробною дією [22, 274, 275].

Крім безсумнівно позитивних результатів при лікуванні, масоване застосування антибіотикотерапії призводить до розвинення резистентності до протимікробних препаратів, що стає серйозною проблемою сьогодення [248]. Застосування препаратів, створених на основі нанотехнологій, в терапевтичних схемах захворювань пародонту виглядає перспективним з точки зору запобігання розвитку резистентності. Ці засоби демонструють комплексний вплив на ключові механізми патогенезу, сприяючи більш ефективному лікуванню [202, 203, 276]. Окрім того, вони мають здатність посилювати дію антисептичних компонентів завдяки антиоксидантним властивостям та мембраностимулюючому ефекту, що потенційно розширює їх терапевтичний спектр [203]. Водночас актуальним залишається питання використання антигомотоксичних та комплексних біорегуляційних препаратів (КБП) у стоматологічній практиці, що потребує подальших досліджень для визначення їхньої ефективності та механізмів дії [189].

Нашу увагу привернула можливість застосування у лікуванні ХГП препарату на основі наночасток вуглецю Фулерен C60, що має виражені антиоксидантні, помірні протизапальні, імуномодельючі, репаративні, мембраностабілізуючі, та антимікробні властивості [277].

Саме такий стан проблеми ліг в основу нашої роботи – підвищення ефективності лікування хворих на генералізований пародонтит на основі

вивчення патогенезу та шляхом розробки лікувального комплексу із застосуванням нанопрепарату Фулерен C60

Для вирішення визначених завдань на першому етапі нами було проведене комплексне дослідження клінічних індексів та показників для оцінки вихідного пародонтального статусу пацієнтів відповідно до ступеню тяжкості запалення та в подальшому визначати динаміку лікування.

За результатами аналізу опитувальника, який був заповнений пацієнтами перед дослідженнями, ми з'ясували, що більша кількість пацієнтів з другим ступенем тяжкості ХГП мали різного роду соматичну патологію, ніж особи з I ступенем тяжкості (100% та 71,1%, відповідно). Найбільше пацієнтів мали проблеми з ШКТ (31,2% та 22,2%) та серцево-судинною системою (26,7% та 20%, відповідно)

За даними проведеного дослідження пацієнти з I ступенем тяжкості ХГП мали задовільний стан гігієни порожнини рота за індексом Гріна – Вермільйона, тоді як у пацієнтів з II ступенем тяжкості значення індексу інтерпретувалося нами як незадовільний стан гігієни порожнини рота.

Ступінь запалення тканин пародонту пацієнтів обох груп був визначений за результатом аналізу індексів РМА за Парма, пародонтального індексу за Russel та вираховування йодного число Свракова як слабкий у пацієнтів з I ступенем тяжкості та помірний у осіб з II ступенем тяжкості.

Показник, що характеризує кровоточивість у пацієнтів з I ст. тяжкості пародонту знаходився у межах 1,8 балів, у осіб з II ст. тяжкості – в межах 2,5 балів, що є проявом середнього ступеня кровоточивості.

За отриманими нами даними глибина пародонтальних кишень характеризувала стан запалення пародонту від легкого до середнього (Таблиця 3.4). Пацієнти обох груп з пародонтитом I ст. тяжкості мали вірогідно меншу глибину пародонтальних кишень (2,05-2,1 мм), ніж пацієнти з II ст. тяжкості (3,6-3,9 мм, $p<0,05$).

Наступний етап нашого дослідження полягав у визначенні бактеріальної мікрофлори червоного комплексу в пародонтальних кишнях у

пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом I та II ступеня методом полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі. До пародонтопатогенів, віднесених до червоного комплексу, належать *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* і *Treponema denticola*. Вони були виділені згідно з низкою досліджень [15, 16, 243]. Водночас існують дані, що ці патогени, зокрема *P. gingivalis* і *T. forsythia*, можуть бути присутніми навіть у здорових тканинах ясен. Це свідчить про те, що наявність патогенних бактерій не завжди веде до розвитку пародонтиту. Додаткові фактори, як-от вплив навколишнього середовища, генетична схильність і поведінкові особливості, також відіграють важливу роль у патогенезі цього захворювання [278]. Ї дума, що пародонтит ініціюється порушенням симбіозу між під'ясневою мікробіотою та хазяїном, утворенням дисбіотичних біоплівки і порушенням регуляції відповіді хазяїна, що викликає значне вивільнення прозапальних цитокінів і хемокінів [144]. Прогресуюче пародонтальне запалення пов'язане зі збільшенням бактеріальної біомаси та вищою відносною кількістю різних бактерій, включаючи *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* та *Fusobacterium nucleatum* [83, 91, 279]

Незважаючи на загальну низьку поширеність, *Porphyromonas gingivalis* здатний створювати дисбактеріоз між хазяїном і мікробіомом ротової біоплівки, перешкоджаючи або модулюючи механізми пародонтальної імунної відповіді, що призводить до класифікації його як основного патогена [82, 91]. *Tannerella forsythia*, яка разом із *Porphyromonas gingivalis* і *Treponema denticola* є частиною «червоного комплексу» грамнегативних анаеробів, також критично залучена до розвитку пародонтиту. Було показано, що його глікозильований поверхневий S-шар послаблює імунну відповідь хазяїна, уникаючи розпізнавання бактерії вродженою імунною системою на ранній стадії інфекції і впливає на її поведінку в конгломераті оральної біоплівки, особливо його коагрегація з *Porphyromonas gingivalis*. *Tannerella forsythia* та *Fusobacterium nucleatum* можуть утворювати мутуалістичні стосунки, забезпечуючи один одного поживними речовинами [279]. *Fusobacterium*

nucleatum є одним із видів, які найчастіше відновлюються у здоровій бляшці, але його навантаження значно зростає під час прогресування захворювання. Бактерія, яку також називають «містковим видом», вважається важливим компонентом структури біоплівки завдяки її здатності коагредувати з іншими видами за допомогою адгезинів [279].

Виконане нами дослідження дало змогу встановити, що у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом (ХГП) II ступеня важкості виявляється значно ширший спектр пародонтопатогенних мікроорганізмів. Асоціації таких збудників (наявність більш ніж одного патогену) були визначені нами у зразках, узятих у 18 пацієнтів (40%) із ХГП I ступеня важкості та у 37 пацієнтів (82,2%) із ХГП II ступеня. У разі запальних процесів I ступеня у пацієнтів найчастіше фіксувалась наявність мікроорганізму *Tannerella forsythia*, який був визначений у 42,2% випадків, причому в 15,6% із них він зустрічався як моноінфекція. Водночас цей самий патоген виявлявся у 71,1% пацієнтів із ХГП II ступеня важкості, але переважно в складі мікробних асоціацій. Найбільш поширеною комбінацією була *Tannerella forsythia* разом із *Treponema denticola* (48,9%). *Tannerella forsythia* виявляє тенденцію до тіснішої асоціації або більшого поширення при різних формах пародонтальних захворювань, серед яких гінгівіт, хронічний і агресивний пародонтит. Цей мікроорганізм має вплив на прогресування клінічної втрати прикріплення тканин, що супроводжує пародонтит. *Tannerella forsythia*, згідно з отриманими результатами, була виявлена як ключовий компонент більшості етіологічних мікробних асоціацій при розвитку хронічного пародонтиту. Це свідчить про її можливу опосередковану роль у запуску та прогресуванні патологічної резорбції тканин, а також виникненні колатерального набряку. Таким чином, своєчасна діагностика спектру основних пародонтопатогенних мікроорганізмів є важливим етапом у визначенні оптимальної терапевтичної тактики для пацієнтів із хронічним пародонтитом. Такий підхід сприяє індивідуалізації лікування та підвищенню його ефективності. При розвитку хронічних

запальних процесів у порожнині рота відбувається зниження концентрації sIgA у ротовій рідині [245, 246,].

Для висвітлення однієї з патогенетичних ланок процесу запалення пародонту була проведене визначення концентрації секреторного імуноглобуліну А в ротовій рідині пацієнтів з ХГП I-II ступеня тяжкості. Визначені нами середні значення рівня концентрації SIg A у пацієнтів з II ступенем ХГП (61,6 - 62,74 мг/л) були вірогідно нижчими, ніж у пацієнтів з I ступенем (95,4-98,5 - мг/л, $p < 0,05$). Отже, вихідний рівень концентрації в ротовій рідині секреторного імуноглобуліну А у всіх пацієнтів був на рівні, значно нижчим за норму.

Пародонтит є запальним захворюванням, яке вражає тканини, що утворюють пародонтальний апарат. Це викликано імунологічною реакцією ясен на місцевий мікробіом, що призводить до руйнування прикріплювальних структур пародонта. Основний напрямок сучасного шляху лікування пародонтиту, що базується на видаленні біоплівки та антибіотикотерапії є недостатнім через вірулентність бактерій і їх резистентність до ліків. У відповідь на проблему стійкості бактерій деякі дослідники прагнуть знайти альтернативні методи лікуванню антибіотиками.

На сьогодні хлоргексидину біглюконат з наявних антисептичних препаратів є найефективнішим щодо пародонтопатогенної мікрофлори.

Науковцями в останні роки робилися спроби модифікувати дію хлоргексидину, наприклад, для посилення дії препарату створювалися комбінації 0,12% хлоргексидину з 0,5% хлориду цетилперидину у складі гелю «Dentaid Perio-Aid Gel» та 0,2% хлоргексидину, 0,2% гіалуронової кислоти, 5% пантенолу (провітамін B5) у складі гелю «Perio-Aid Protect» [252].

Також з метою посилення дії хлоргексидину застосовані медикаментозні засоби тривалої дії з його вмістом для лікування захворювань пародонту - PERIOCOL CG, (включення 2,5 мг хлоргексидину із 20 %

розчину в колагенову мембрану розміром: 4-5 мм, товщиною 0,25–0,32 мм) [255].

Одним із позитивно зарекомендованих засобів у комплексному лікуванні захворювань пародонту є гель для ясен Метрогіл Дента. До складу препарату входять активні речовини хлоргексидин та метронідазол, що є похідним нітроїмідазолу, який має протипротозойну та антибактеріальну дію. Ці компоненти ефективно борються з пародонтопатогенами, такими як *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella denticola*, *Fusobacterium fusiformis*, *Wolinella recta*, *Eikenella corrodens*, *Borrelia vincenti*, *Bacteroides melaninogenicus* і *Selenomonas*.

Деякі вчені зосереджуються на пошуку нових матеріалів для створення потужного мікросередовища для регенерації тканин пародонту та сприяння остеогенному відновленню [280, 281].

Локальна доставка ліків у пародонтальні кишені є корисною для лікування пацієнтів із глибокими кишнями або рецидивуючим пародонтитом, а варіанти введення включають системи доставки наночастинок, гідрогелю, порошку та волокон [282, 283.]

Наночастинки мають високі терапевтичні властивості, включаючи виняткові антибактеріальні, протизапальні та антиоксидантні властивості, імуномодуючі властивості та здатність сприяти регенерації кісткової тканини, що робить їх потенційним засобом лікування пародонтиту [284]. Нанотерапевтичні засоби забезпечують стабільне націлювання на клітини, тривалу фіксацію в порожнині рота та поступове вивільнення завдяки гнучкості хімічного складу або фізичних характеристик наночастинок. [285]. Між тим, захисна здатність і високе співвідношення площі поверхні до об'єму наночастинок забезпечують високе завантаження ліків, забезпечуючи значну терапевтичну ефективність. В даний час поєднання передових наночастинок і нових терапевтичних стратегій є найбільш активним напрямком досліджень у лікуванні пародонтиту [286]. Сучасні нанотерапевтичні стратегії засновані на потрійній дії антибактеріальної

активності, імуномодуляції та регенерації пародонту, особливо зосереджуючись на терапевтичному механізмі та дизайні нанопрепаратів [218].

Значними антиоксидантними, імуномодулюючими, мембраностабілізуючими, репаративними, антимікробними помірними протизапальними властивостями володіє препарат на основі наночасток вуглецю Фулерен C60 [287, 288].

Також з точки зору подолання проблем антибіотикорезистентності та підвищення ефективності лікування захворювань пародонту є актуальним та потребує подальшого вивчення питання застосування комплексних біорегуляційних препаратів, таких як Траумель С [189].

З метою розширення уяви про ланки патогенезу генералізованого пародонтиту та підвищення ефективності профілактичних та лікувальних заходів нами було проведене дослідження впливу запропонованих лікувальних комплексів, що містять антигомотоксичний препарат Траумель С та нанопрепарат Фулерен C60 на стан тканин пародонту в динаміці лікування.

Під спостереженням протягом року знаходилися 2 групи пацієнтів з I-II ступеня, одна з яких отримувала лікування комплексом з включенням до його складу антигомотоксичного препарату Траумель С (45 осіб); пацієнти другої отримували лікування комплексом з включенням до його складу нанопрепарату Фулерен C60 (45 осіб). Вплив лікувальних комплексів на стан пародонту у пацієнтів визначали аналізуючи динаміку клінічних індексів до початку лікування, через 3 місяці, 6 місяців та рік після проведення комплексу лікування.

Аналіз даних стоматологічного обстеження, яке було проведене через 3 місяці після проведення лікувальних заходів свідчить про їх позитивний вплив на гігієнічний стан порожнини рота у пацієнтів обох груп (рис.1).

Рівень гігієни порожнини рота в обох групах обстежених вірогідно ($p < 0,05$) покращився із задовільного до доброго при обстеженні через 3 місяці, був таким же при обстеженні через півроку. Через рік після

проведення лікування гігієнічний стан порожнини рота в обох досліджуваних групах значно погіршився у порівнянні з даними обстеження через 3 та 6 міс ($p < 0,05$) і повернувся до задовільного в обох групах. На нашу думку це може бути пов'язане із відсутністю у пацієнтів сталих навичок гігієни порожнини рота та можливим зменшенням мотивації до її проведення. Тому слід приділяти значну увагу навчанню пацієнтів правильній гігієні порожнини рота, рекомендувати до застосування за необхідності монопучкові зубні щітки, міжзубні йоршики, флоси. Важливу роль у нормалізації стану пародонту відіграють правильно підібрані зубні пасти та обраний пацієнтом метод чищення зубів. Нашим пацієнтам ми рекомендували м'яку зубну щітку та навчали їх методу чистки зубів за Басс.

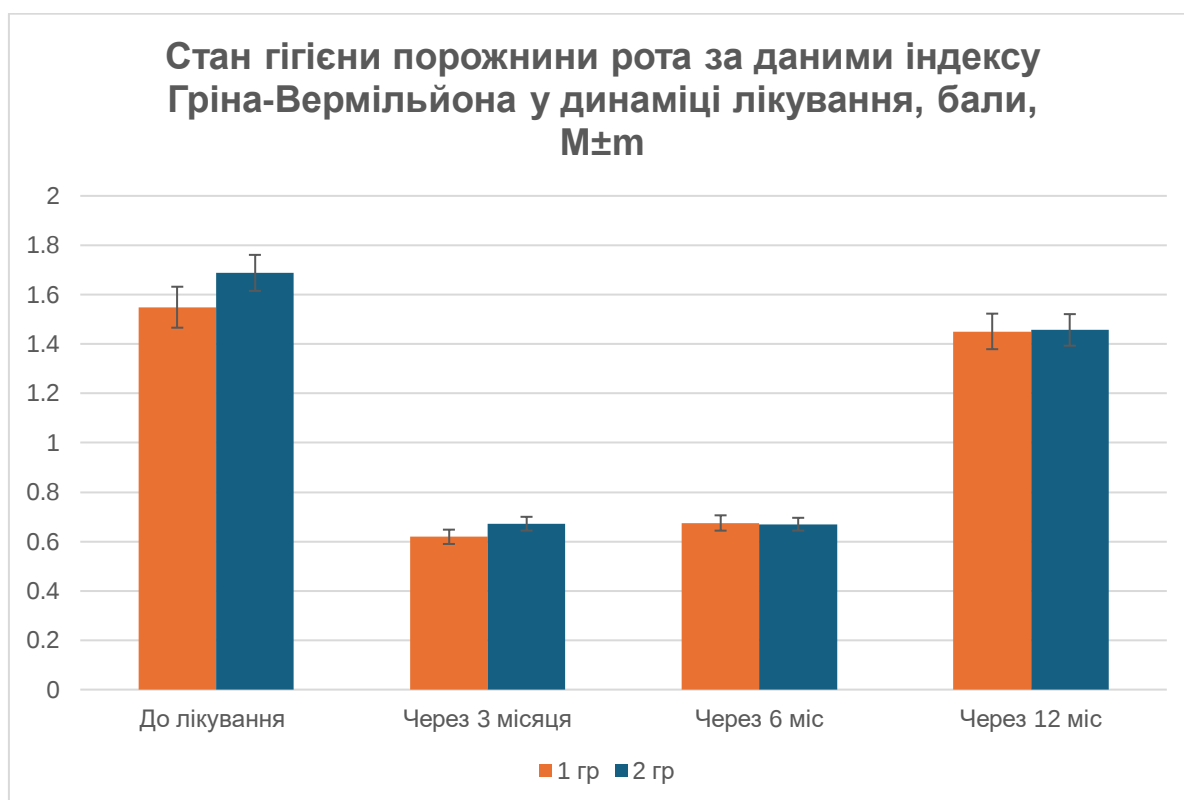


Рис. 1. Динаміка стану гігієни порожнини рота за даними індексу Грін-Вермільйона

Більш позитивна динаміка клінічних індексів під дією лікувального комплексу, до складу якого введений Фулерен С60 ілюструється даними індексу РМА і показника йодного числа Свракова (Рис 2, 3).

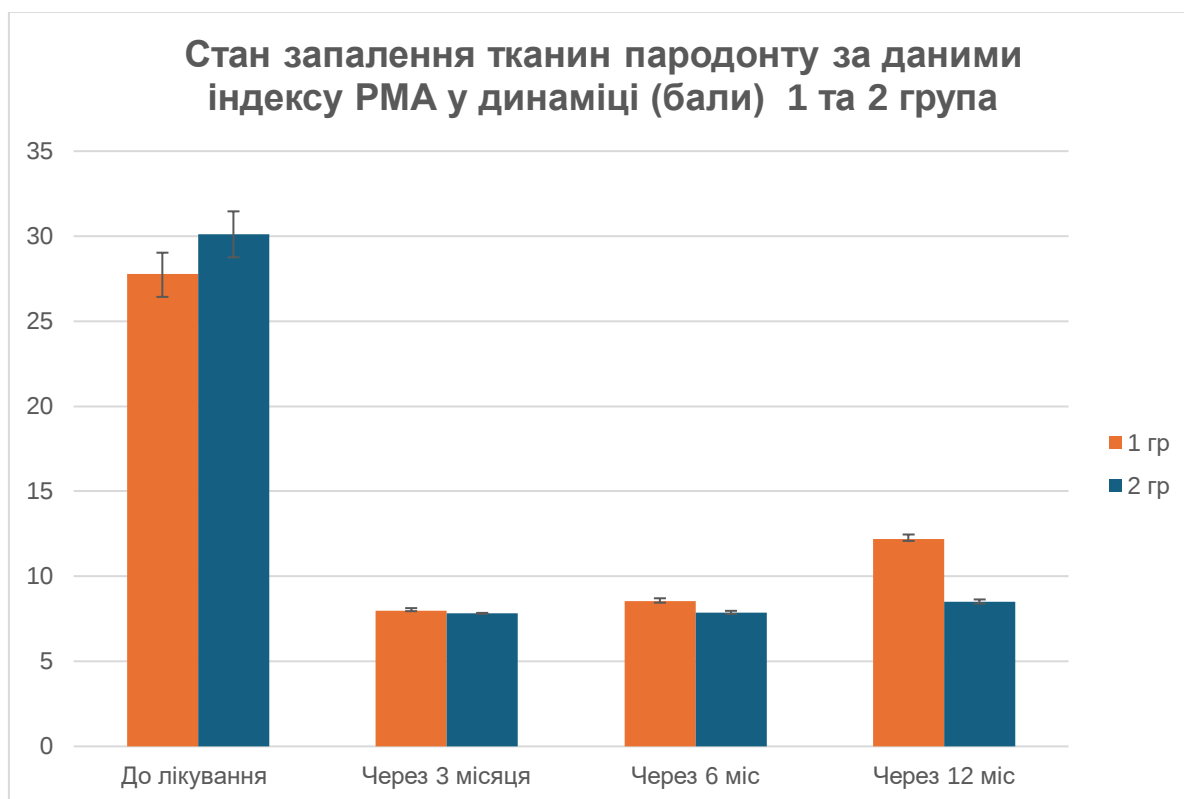


Рис. 2. Динаміка стану запалення пародонту за даними індексу РМА

Вихідний стан запалення у пацієнтів сформованих груп був на рівні запалення середнього ступеня, індекс РМА був вищим при II ступені запалення, ніж при I ступені приблизно на 15%. За три місяці після проведеного лікування індекс РМА відповідав легкому запаленню тканин пародонту.

У пацієнтів другої групи з II ступенем тяжкості ХГП, яким до складу лікувального комплексу був введений Фулерен С60 індекс РМА був вірогідно меншим, ніж у пацієнтів з II ступенем тяжкості з 1 групи (Траумель С), $p < 0,05$. Через півроку після застосування комплексів у пацієнтів першої групи стан запалення ясен за даними індексу РМА був в 3,2 разів нижче вихідного, а у пацієнтів другої групи – в 3,5 разів; через рік після проведення лікування ми визначали суттєве зростання рівня запалення – в 1,43 рази в першій групі,

тоді як у пацієнтів другої групи, що отримували Фулерен 60 в 1,08 рази. Стан запалення пародонту в обох обстежених групах був вірогідно меншим, ніж вихідний.

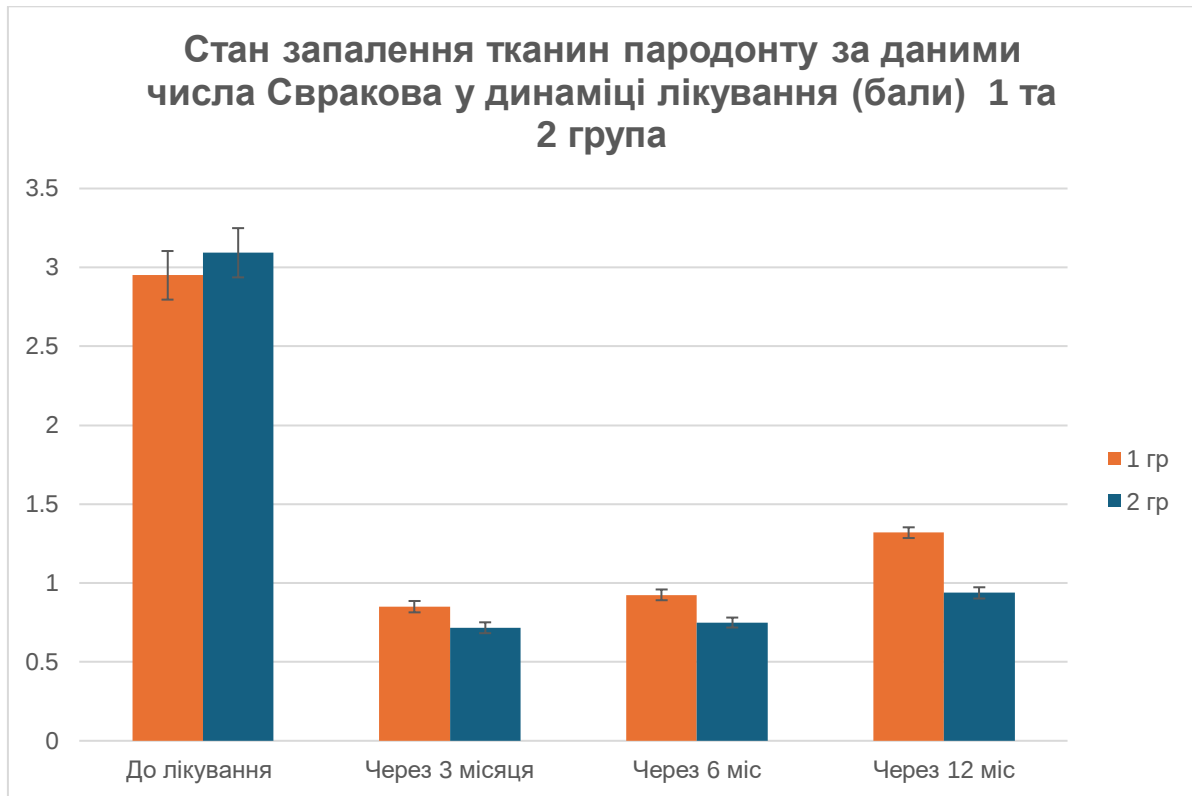


Рис.3.Динаміка стану запалення пародонту за даними числа Свракова

Зниження рівня запалення тканин пародонту під дією запропонованих комплексів підтверджується результатами аналізу показників йодного числа Свракова (Рис.3).

Про ефективний вплив на процес запалення в тканинах пародонту запропонованої схеми лікування з включенням нанопрепарату Фулерен С60 свідчить позитивна динаміка пародонтального індексу за Russel (Рис.4). Показник пародонтального індексу за Russel у пацієнтів першої групи покращується через три місяці від проведеного лікування ($p < 0,05$), залишається майже на такому ж рівні через півроку та повертається до вихідного рівня через рік спостереження ($> 0,05$). У пацієнтів другої групи реєстрували значно більш позитивну динаміку, так, за даними індексу

відмічається стійке покращення стану пародонту – через рік спостереження показник був вірогідно нижчим за вихідні дані ($p<0,05$).

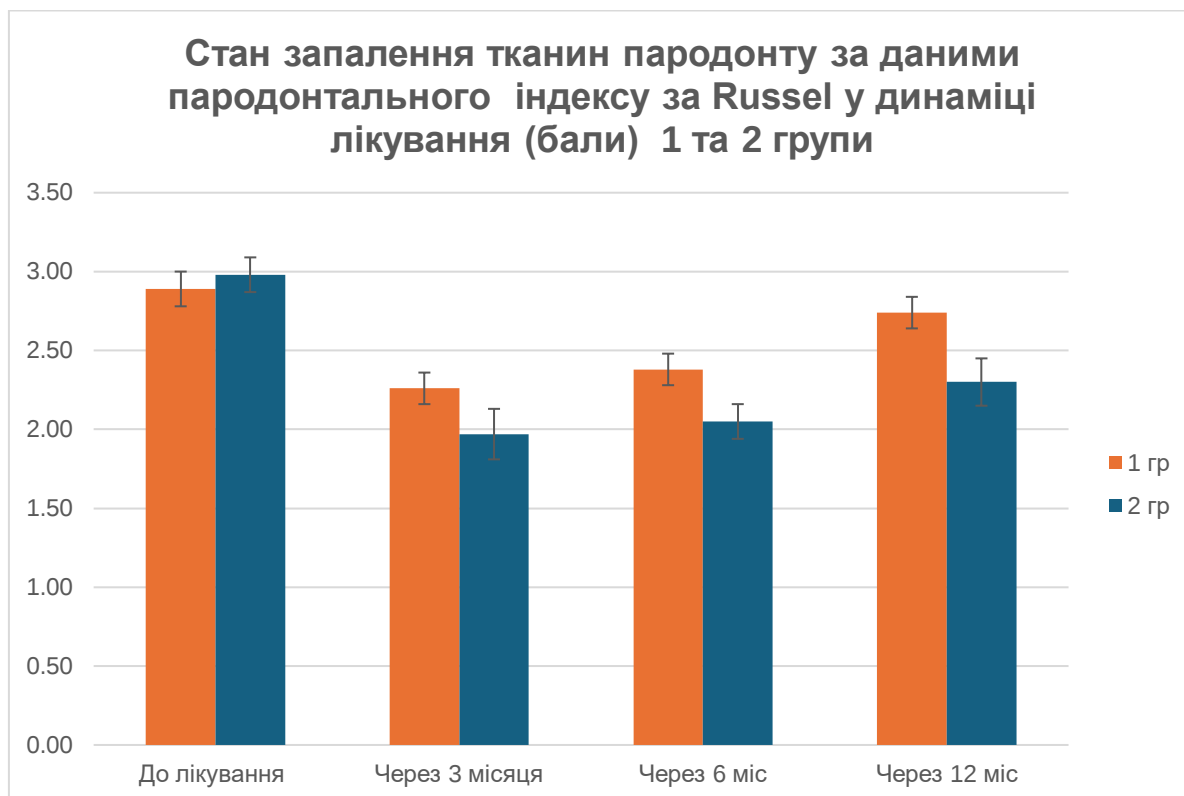


Рис.4. Динаміка стану запалення пародонту за даними індексу за Russel

Обидва лікувальні комплекси сприяють нормалізації щільності капілярів тканин пародонту, про що свідчить динаміка індексу кровоточивості за Muhlemann (Рис.5.).

Через 3 міс після проведеного лікування показники індексу зменшилися в першій групі майже у 6 разів, в другій – в 8,8 разів та залишалися на такому ж рівні і до 6 місяця спостереження.

Через рік після проведеного лікування відмічається зростання індексу кровоточивості у пацієнтів обох груп, однак він залишається вірогідно нижчими за вихідні значення та у пацієнтів 2 групи, які отримували комплекс з нанопрепаратом Фулерен С60 був вірогідно нижчим, ніж у пацієнтів 1 групи у всі періоди спостереження ($p<0,05$).

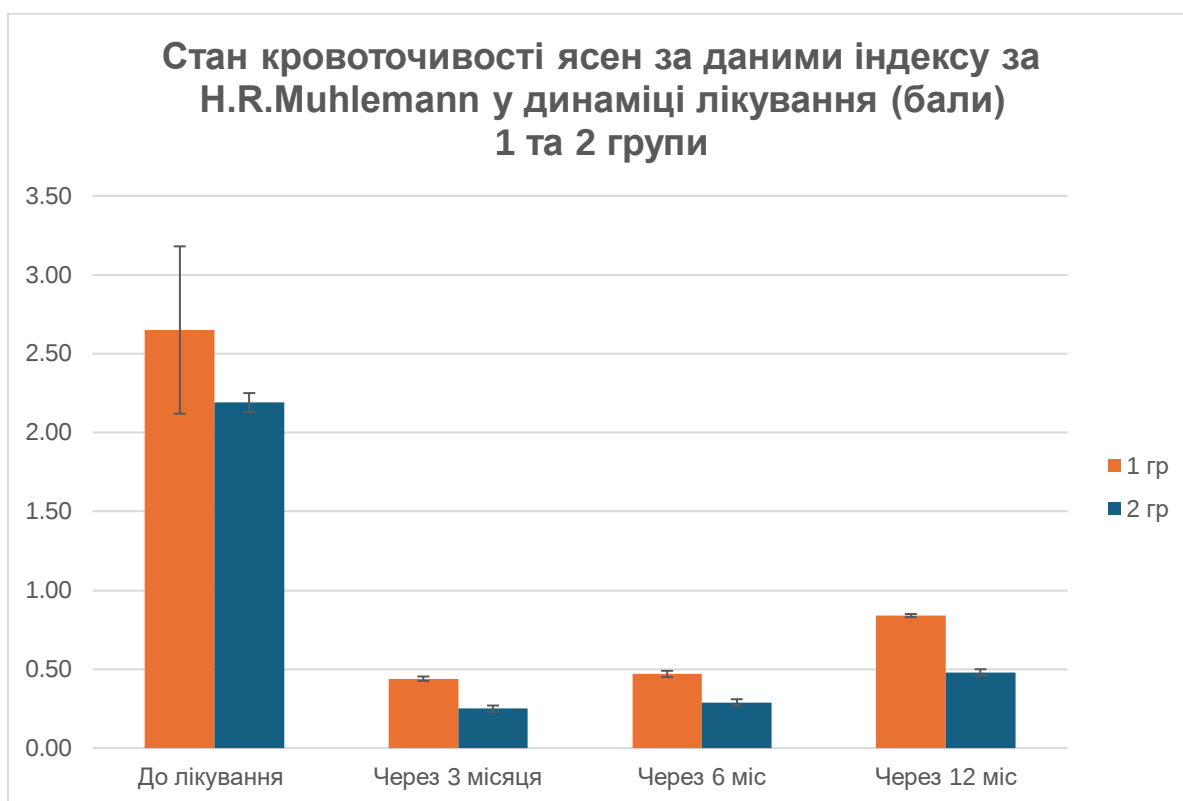


Рис.5. Динаміка стану запалення пародонту за даними індексу за Muhlemann

Позитивний вплив нанопрепарату Фулерен С60, включеного до складу лікувального комплексу, на стан пародонту відображається у динаміці зменшення глибини пародонтальних кишень (Рис.5).

Через 3 місяці після лікування глибина кишень суттєво знизилася: у першій групі на 24%, у другій – на 28%. Через півроку цей показник залишався майже незмінним ($p > 0,05$).

Через рік після початку лікування в першій групі спостерігався значне погіршення середніх результатів показників, тоді як у пацієнтів другої групи, яким додатково вводили нанопрепарат Фулерен С60, результати залишалися достовірно кращими порівняно з початковими даними ($p < 0,05$).

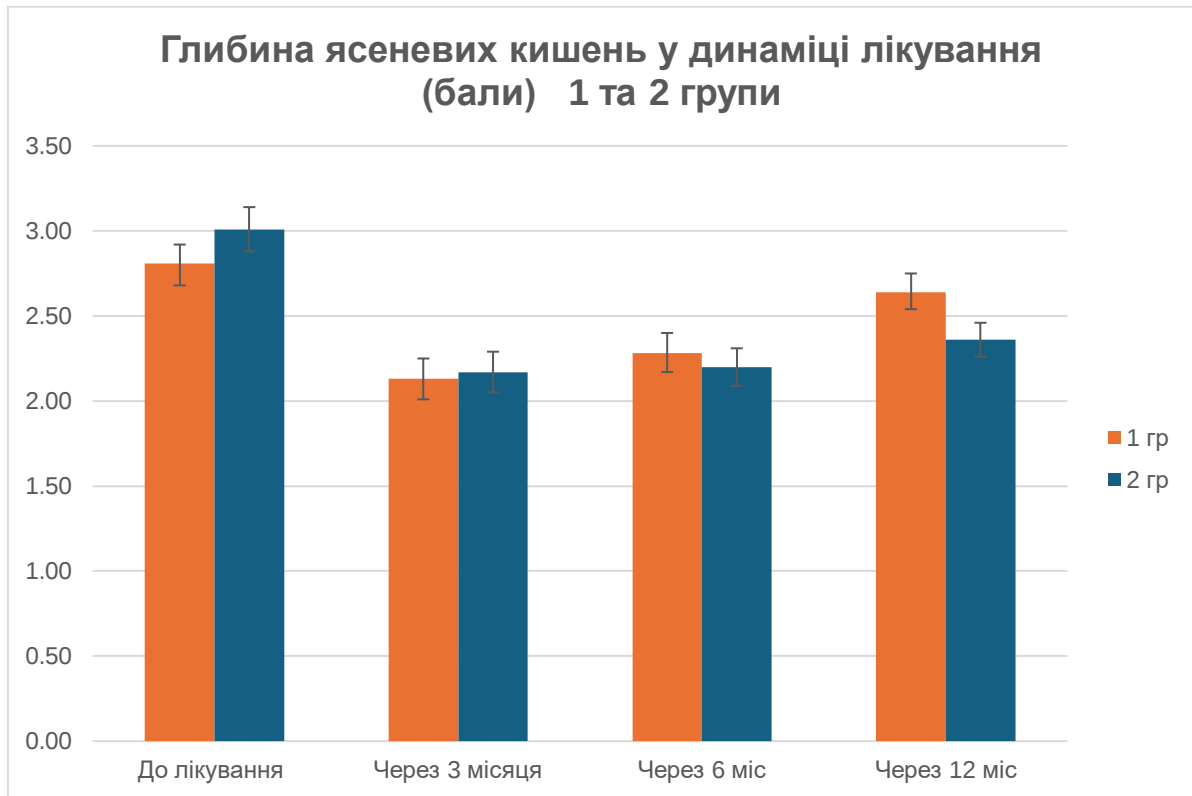


Рис.6. Динаміка стану запалення пародонту за даними глибини пародонтальних кишень

У результаті проведеного дослідження було підтверджено позитивний вплив запропонованих схем лікування на перебіг хронічного генералізованого пародонтиту I-II ступеня важкості. Особливо значні результати спостерігалися у пацієнтів, у чиєму лікувальному комплексі був використаний нанопрепарат Фулерен С60. Ці пацієнти демонстрували вірогідно покращений гігієнічний стан порожнини рота протягом усього періоду спостереження та мали нижчий рівень запалення в тканинах пародонту в порівнянні з пацієнтами іншої групи, що підтверджувалося у терміни 3, 6 та 12 місяців після початку лікування. Крім того, у них була відзначена більш стійка ремісія захворювання, що свідчить про ефективність обраного підходу. Ґрунтуючись на отриманих результатах можна рекомендувати повторне застосування даного лікувального комплексу приблизно раз на 9-12 місяців з метою профілактики рецидивів і покращення довготривалих результатів терапії.

Механізм токсичності стійких у воді C_{60} Фулеренів щодо бактерій був запропонований ще Lyon DY, Alvarez PJJ., 2008, які припускають, що стійкий у воді C_{60} викликає незалежний від активних форм кисню окислювальний стрес із ознаками окислення білка, змін потенціалу клітинної мембрани і переривання клітинного дихання. Крім того, вони стверджують, що стійкий до води C_{60} є унікальним серед наноматеріалів тим, що він не руйнує клітину і не вивільняє активні форми кисню чи токсичні продукти, а натомість виявляє токсичність як частинка через хімічну взаємодію при прямому контакті.

Проведений нами аналіз спектру пародонтопатогенів в пародонтальних кишнях через 5 днів від початку лікування дає можливість констатувати значну ерадикацію мікроорганізмів у пацієнтів обох груп, більш виражену при призначенні в комплексі лікування Фулерену C_{60} . У 21 пацієнта (46,7%) першої групи не було визначено наявності ні одного пародонтопатогена., тоді як у другій групі - у 34 пацієнтів (75,6%) Загалом у 12 пацієнтів першої групи визначили асоціації пародонтопатогенів – по два у 9 осіб, з трьох – у двох осіб и 4 пародонтопатогени – у 1 пацієнта. У пацієнтів другої групи введення в склад лікувального комплексу нанопрепарату Фулерен C_{60} призвів до більш позитивного результату - тільки у 2-х пацієнтів визначені двокомпонентні асоціації пародонтопатогенів, а саме *Porphyromonas gingivalis* у складі асоціації з *Treponema denticola*, яка ще у одного пацієнта виявлена у вигляді монокультури.

Через 3 місяці після початку лікування в обох групах кількість осіб, у кого не було визначено ні одного пародонтопатогену, залишилося незмінною – 21 пацієнт (46,7%) у 1-й групі та 34 (75,6%) у другій. У пацієнтів першої групи визначене подальше падіння виявлення *Prevotella intermedia* – майже у 4 рази у порівнянні з вихідним рівнем та у 2 – з результатами через 5 днів лікування. Інші пародонтопатогени визначалися незначно частіше - *Porphyromonas gingivalis* на 1 особу, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* та *Tannerella forsythia* – на 2 особи. Залишилася такою ж загальна кількість

пацієнтів, у кого визначена *Treponema denticola*, асоціації 2 пародонтопатогенів визначені у 8 осіб, 3-х пародонтопатогенів - у 3 осіб, 4-х - у 1 особи. Найчастіше з пародонтопатогенів, що визначалися, в складі асоціацій визначали *Tannerella forsythia*.

У пацієнтів другої групи через 3 місяці відмітили подальше зменшення кількості пародонтопатогенів у порівнянні з початковими даними та з результатами, визначеними на 5-й день від початку проведення лікувальних заходів. У поодиноких випадках та тільки у вигляді монокультури визначені *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Асоціації пародонтопатогенів, а саме *Porphyromonas gingivalis* і *Treponema denticola*, визначені тільки у 2-х пацієнтів.

Через півроку після проведення курсу лікування спектр пародонтопатогенів у пацієнтів першої групи майже повернувся до показників вихідного рівня. У такої ж кількості пацієнтів визначені *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, як і до початку лікування, зменшення *Prevotella intermedia* та *Tannerella forsythia* зафіксовано всього у 2-х пацієнтів. станом. Збільшується кількість асоціацій мікроорганізмів - у 10 пацієнтів виявлені асоціації з двох пародонтопатогенів, у 8 пацієнтів – трьох, у 7 пацієнтів визначені чотири пародонтопатогени. Як і до початку лікування найчастіше у складі асоціацій виявлені *Porphyromonas gingivalis* та *Tannerella forsythia*.

Через рік після початку лікування контрольне визначення спектру пародонтопатогенів свідчить про нестійкий ефект призначення лікувального комплексу у пацієнтів першої групи. У порівнянні з результатом, отриманим через півроку кількість асоціацій з чотирьох пародонтопатогенів виросла з семи до десяти, у кожній з них визначена *Tannerella forsythia*. Виявлене нами зростання частоти виявлення *Tannerella forsythia* характеризує невисоку ефективність призначеного лікування, відповідно до досліджень, якими визначено, що цей пародонтопатоген виявляється у пацієнтів з пародонтитом,

які не відреагували на лікування [269]. Такі результати дають підстави для повторного призначення вищезгаданого комплексу раз у півроку.

Дія лікувального комплексу, що був призначений пацієнтам 2 групи, виявилась більш стабільною за аналізом спектру пародонтопатогенів, як через 6 місяців, так і через рік після його призначення. У період з 6 місяців до року залишилась стабільної кількість пацієнтів, у яких не визначений жоден з пародонтопатогенів, а саме у 11 пацієнтів (24,4%). У меншій кількості були виявлені у пацієнтів другої групи асоціації з пародонтопатогенів як через півроку (по 3 у 3-х пацієнтів, по 4 не виявлено), так і через рік (по 3 у 6 пацієнтів, по 4 у одного).

Запальні захворювання пародонту найчастіше мають хронічний перебіг з періодичними ремісіями, що зумовлює необхідність своєчасного призначення повторного курсу лікування [270]. Виходячи з отриманих результатів вважаємо за доцільне повторне призначення для набуття стабільного результату лікувального комплексу, що вміщує нанопрепарат Фулерен С60, у період від 9 до 12 місяців. Лікувальний комплекс, до складу якого введений Траумель С може бути призначений повторно через 6 міс. Виконані дослідження демонструють позитивний вплив на стан місцевого імунітету обох комплексів зі значним превалюванням того, до складу якого був ведений нанопрепарат Фулерен С60.

Хоча бактеріальна інфекція є необхідною умовою для розвитку пародонтиту, імунна відповідь хазяїна є вирішальною для розвитку та руйнування тканин пародонтиту [289]. Клінічний консенсус припускає, що 80% руйнування тканин викликано запальною активацією через імунітет господаря [175, 270, 291, 292].

Вихідний рівень у пацієнтів обох груп знаходився на рівні, значно нижчому за фізіологічний, виходячи з літературних даних про норму концентрації sIgA змішаної слини (115,3-299,7 мг/л).

Показники концентрації sIgA в ротовій рідині у пацієнтів з першим ступенем тяжкості ХГП були на рівні 95,4 - 98,52 мг/л, у осіб з другим

ступенем тяжкості обох груп 61,6 - 78,7 мг/л (Рис.7). Дослідження, проведене через 3 міс після проведення лікування показало значне зростання рівня концентрації sIgA в ротовій рідині пацієнтів обох груп у порівнянні з вихідними даними. Однак, пацієнти другої групи мали його концентрацію на 27% вище. Загалом, у пацієнтів першої групи через три місяці після проведеного лікування концентрація секреторного імуноглобуліну А зросла на 64%, а у пацієнтів другої групи, до складу лікувального комплексу яким додавали Фулерен С60 – на 113%. Це свідчить про

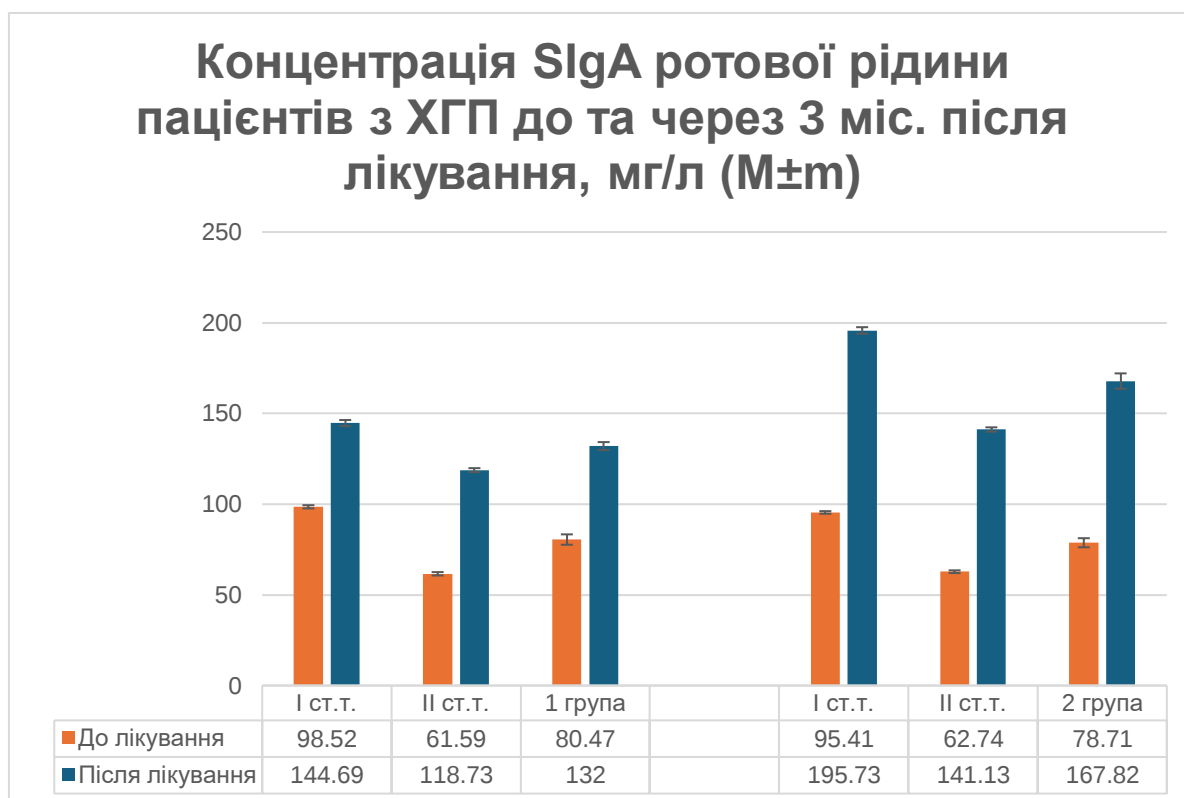


Рис.7. Динаміка концентрації секреторного імуноглобуліну А

позитивний вплив на стан місцевого імунітету обох комплексів зі значним превалюванням того, до складу якого був ведений нанопрепарат Фулерен С60.

Дослідження впливу запропонованих лікувальних комплексів на щільність кісткової тканини в динаміці лікування підтверджено результатами аналізу, отриманими за допомогою конусно-променевої комп'ютерної томографії на апараті «PICASSO» від компанії «Vatech» (Південна Корея). Середня щільність кісткової тканини у пацієнтів першої групи до початку

застосування антигомотоксичного препарату Траумель С складав 441,5 одиниць НУ. Через 6 місяців після завершення курсу лікування повторне обстеження показало збільшення щільності до 499 одиниць, що свідчить про приріст на 58 одиниць НУ. У другій групі, де до лікувального комплексу було включено Фулерен С60, щільність кісткової тканини зросла з початкового показника 439,5 одиниць на 123,5 одиниці, досягши 563 одиниць через аналогічний період. Таким чином, приріст щільності кісткової тканини у фронтальній ділянці верхньої щелепи у пацієнтів, які отримували Фулерен С60, був у 2,15 рази більшим у порівнянні з тими, хто отримував антигомотоксичний препарат Траумель С.

Наше дослідження було спрямоване на удосконалення лікування пародонтиту на основі вивчення ланок патогенезу із застосуванням нанопрепарату Фулерен С 60 шляхом зменшення навантаження пародонтопатогенами і відновлення захисних неспецифічних механізмів резистентності організму, таких як рівень секреторного імуноглобуліну А та антиоксидантний потенціал ротової рідини. Вплив запропонованого комплексу триває від 9 до 12 місяців, що вимагає його повторного призначення раз на рік., що може розглядатися як вторинна профілактика захворювань пародонту.

Для ілюстрації наводимо виписки із карт пацієнтів з першої та другої групи.

Виписка із медичної карти стоматологічного хворого № 13.

14.11.2016р. Пацієнка В., 57 років звернулася на кафедру післядипломної освіти лікарів-стоматологів зі скаргами на гнилісний запах з рота, кровоточивість під час чистки зубів, болісність ясен при вживанні твердої їжі, зубні відкладення. Хворіє давно, інколи спостерігається погіршення стану ясен. В анамнезі аритмія.

Об'єктивно: Конфігурація обличчя не змінена, шкірні покриви чисті, регіонарні лімфатичні вузли безболісні, відкривання рота вільне. Катаральний гінгівіт. Пародонтальні кишені 3,5 мм. Рухомість зубів I ступеня. У зубах 27, 37 наявні пломби. ГІ Г-В - 2.2; РМА,% - 36; ІІІ Рассел - 3.7; ІК Мюлерман - 2.4; Глибина кишень - 3.8; Число Свракова - 3.6.

Рентгенологічне дослідження показує порушення кортикальної пластинки, а також резорбцію альвеолярної кістки, яка сягає половини висоти міжальвеолярних перегородок. Спостерігається формування кісткових кишень різної глибини.

Діагноз. Хронічний генералізований пародонтит, ІІ ступень тяжкості.



Рис.8. В, 57р., стан до лікування.



Рис.9. В, 57 років, ортопанорама, стан до лікування.

Лікування. Навчання гігієні ротової порожнини, метод чистки зубів за Басс. Надані рекомендації щодо засобів гігієни порожнини рота. Ультразвуковий та ручний скейлінг, поліровка зубів Air-Flow (EMS) порошком Air-Flow Perio. Після зняття зубних відкладень полоскання 0,05% р-ном хлоргексидину, інстиляції гелю Метрогіл Дента® в пародонтальні кишені, аплікація гелю на ясна на 30 хвилин. Ін'єкції Траумель С 2,2 мл в ділянку перехідної складки в\щ та н\щ. Взятий матеріал з пародонтальних кишень для визначення спектру пародонтопатогенів, рівня sIgA.

19.11.2016. Продовжує лікування. Скарги на неприємні відчуття в яснах. Взятий матеріал з пародонтальних кишень для визначення спектру пародонтопатогенів. Проведений контроль за навичкам гігієни порожнини рота. Полоскання 0,05% р-ном хлоргексидину. Інстиляції гелем Метрогіл Дента® в пародонтальні кишені, аплікація гелю на ясна на 30 хвилин. Ін'єкції Траумель С 2,2 мл по перехідній складці в\щ та н\щ.

Рекомендовано надалі аплікації гелю пацієнту самостійно, Метрогіл Дента® наносити на ділянку ясен 2 рази на добу впродовж 5 днів. Полоскання 0,05% р-ном хлоргексидину вранці та ввечері 5 днів. Призначено внутрішньо Траумель С по 1 таблетці під язик на день протягом 2 тижнів.



Рис.10. В, 57 років. Продовжує лікування.

23.05.2017. Контрольний огляд через 6 місяців. Скарги на періодичну кровоточивість при чищенні зубів. Відмічає покращення у порівнянні з вихідним станом. Слизова оболонка ясен блідо-рожевого кольору з незначним набряком з язичної сторони.

Проведена професійна гігієна порожнини рота. Рекомендовані засоби гігієни порожнини рота. Гігієнічні індекси: ГІ Г-В - 0.9; РМА,% - 8.7; ПІ Рассел - 3.1; ІК Мюлерман - 0.52; Глибина кишень - 3.1; Число Свракова - 1.16



Рис.11. В, 58 років. Стан через 6 міс після проведення лікування.



Рис.12. В, 58 років. Стан через 6 міс після проведення лікування.

Пацієнтці призначено повторне призначення комплексу з профілактичною метою.

Виписка із медичної карти стоматологічного хворого №53

16.02.2015 Пацієнт І., 30 років звернувся на кафедру післядипломної освіти лікарів-стоматологів зі скаргами на неприємний запах з рота, незначну кровоточивість та болісність ясен, які виникають під час приймання твердої їжі та чистці зубів, наявність зубних відкладень.

Об'єктивно: Конфігурація обличчя не змінена, шкірні покриви чисті, регіонарні лімфатичні вузли безболісні, відкривання рота вільне. Катаральний гінгівіт. Пародонтальні кишені 3,5 мм. Рухомість зубів I ступеня. У зубах 27, 37 наявні пломби.

Гігієнічний індекс Г-В - 2; РМА,% - 40; пародонтальний індекс Рассел - 3.6; індекс кровоточивості за Мюлерман - 2.6; глибина кишень - 3.9; Число Свракова - 3.9.

В анамнезі гіпертонічна хвороба 1 ст.

На рентгенограмі: цілісність кортикальної пластинки порушена, резорбція альвеолярної кістки до 1/3 висоти міжальвеолярних перегородок. Відмічається наявність кісткових кишень різної глибини.

Діагноз: хронічний генералізований пародонтит I ступеня тяжкості.

Проведене лікування. Навчання гігієні ротової порожнини, метод чистки зубів за Басс. Надані рекомендації щодо засобів гігієни порожнини рота.

Ультразвуковий та ручний скейлінг, поліровка зубів Air-Flow (EMS) порошком Air-Flow Perio. Після зняття зубних відкладень полоскання 0,05% р-ном хлоргексидину, інстиляції гелем Метрогіл Дента® в пародонтальні кишені, аплікація гелю на ясна. Тривалість аплікації – 30 хвилин. Аплікації на ясна нанопрепарату Фулерен С60 на 3 хвилини. Взятий матеріал з пародонтальних кишень для визначення спектру пародонтопатогенів, рівня sIgA.

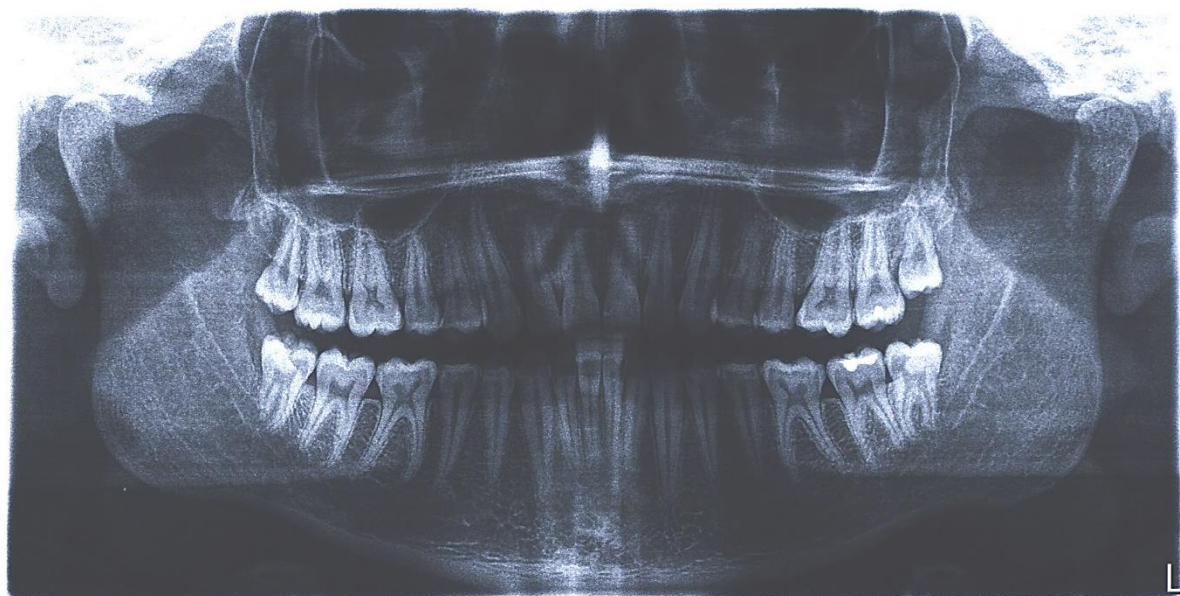


Рис.13. I, 30 років. ортопанорама, стан до лікування.



Рис.14. I, 30 років, стан до лікування.

21.02.2015. Продовжує лікування. Скарги на неприємні відчуття в яснах. Взятий матеріал з пародонтальних кишень для визначення спектру пародонтопатогенів, рівня sIgA. Проведений контроль за навичкам гігієни порожнини рота. Полоскання 0,05% р-ном хлоргексидину. Інстиляції гелем Метрогіл Дента® в пародонтальні кишені, аплікація гелю на ясна на 30 хвилин. Аплікації на ясна нанопрепарату Фулерен С60 на 3 хвилини. Рекомендовано надалі аплікації гелю пацієнту самостійно, Метрогіл Дента® наносити на ділянку ясен 2 рази на добу впродовж 5 днів. Полоскання 0,05% р-ном хлоргексидину вранці та ввечері 5 днів. Призначено полоскання розчином нанопрепарату Фулерен С60 2 рази на день протягом 2 тижнів. Контрольний огляд через 3 місяці.

24.08.2015. Контрольний огляд через 6 міс після проведеного лікування.

Скарг не пред'являє. Слизова оболонка ясен блідо-рожевого кольору. Рекомендовані засоби гігієни порожнини рота. Гігієнічні індекси: ГІ Г-В - 0.9; РМА,% - 8.2; ПІ Рассел - 1.5; ІК Мюлерман - 0.4; Глибина кишень - 3; Число Свракова - 0.83.

Рекомендовано продовження гігієнічного догляду за порожниною рота.



Рис.14. І, 30 років, стан через 6 міс після проведеного лікування

Рекомендовано продовження гігієнічного догляду за порожниною рота.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної науково-практичної задачі сучасної стоматології – підвищення ефективності комплексного лікування хворих на генералізований пародонтит на основі вивчення ланок патогенезу та розробки лікувального комплексу із застосуванням нанопрепарату Фулерен C60.

1. Пацієнти з ХГП I ступеня тяжкості мали задовільний стан гігієни порожнини рота за індексом Гріна – Вермільйона, запалення легкого ступеня за даними індексу РМА ($20,14 \pm 0,46$ та $21,23 \pm 0,51\%$), йодного числа Свракова ($1,981 \pm 0,025$ та $2,045 \pm 0,024$ балів) та індексу за Russel ($2,25 \pm 0,04$ - $2,25 \pm 0,34$ бали), показник кровоточивості у межах $1,78 \pm 0,017$ - $1,840 \pm 0,06$ балів, глибину пародонтальних кишень у межах $2,054 \pm 0,045$ - $2,145 \pm 0,031$ мм. Пацієнти з II ступенем тяжкості ХГП мали незадовільний стан гігієни порожнини рота, помірно виражений процес запалення за даними числа Свракова ($3,963 \pm 0,076$ та $4,1 \pm 0,053$ балів), показники індексу РМА в межах 35% та середньо-тяжкий ступінь патології за даними III за Russel, більшу глибину пародонтальних кишень ($3,60 \pm 0,072$ - $3,852 \pm 0,03$ мм).

2. Рівень концентрації в ротовій рідині секреторного імуноглобуліну А у пацієнтів обох груп знаходився на рівні, значно нижчим за норму ($80,47 \pm 2,86$ та $78,71 \pm 2,51$ мг/л). Середні значення рівня концентрації секреторного імуноглобуліну А у пацієнтів з II ступенем ХГП були вірогідно нижчими ($61,59 \pm 0,94$ - $62,74 \pm 0,75$ мг/л), ніж у пацієнтів з I ступенем ($98,52 \pm 0,89$ - $95,41 \pm 0,71$ мг/л, $p < 0,05$).

3. Проведене нами дослідження дозволило визначити, що у пацієнтів з II ступенем ХГП визначається ширший спектр пародонтопатогенів. Асоціації пародонтопатогенів визначені у 40% пацієнтів з ХГП I ступеня тяжкості та у 82,2% пацієнтів з II ступенем. При I ступені запалення у пацієнтів найчастіше виявлялася *Tannerella forsythia* – у 42,2%, з них 15,6% – як моноінфекція. Цей

же мікроорганізм виявлений у 71,1% пацієнтів з ХГП II ступеня, найчастіше у складі асоціацій з *Treponema denticola* (48,9%).

4. Застосування лікувального комплексу з нанопрепаратом Фулерен С60 призводить до стійкого позитивного результату терміном до 1 року. Запалення за даними індексу РМА зменшилося в 3,53 рази, число Свракова - у 3,3 рази, індекс за Russel знизився на 22,8%, індекс кровоточивості зменшився в 4,56 рази, глибина пародонтальних кишень на 21,6%.

5. Дія лікувального комплексу, до складу якого був введений нанопрепарат Фулерен С60 виявилась позитивно стабільною за аналізом спектру пародонтопатогенів, як через 6 місяців, так і через рік після його призначення. А саме - залишилась тією ж кількістю пацієнтів, у яких не визначений жоден з пародонтопатогенів (24,4%). *Prevotella intermedia* виявлена у меншій кількості пацієнтів через півроку - на 15,6% та через рік - на 11,2%, *A. actinomycetemcomitans* - на 11,1% та 8,9%, *Porphyromonas gingivalis* - на 20% як через півроку, так і через рік та *Tannerella forsythia* – на 17,8% та 11,1%. У меншій кількості були виявлені асоціації пародонтопатогенів як через півроку (по 3 пародонтопатогени у 3-х пацієнтів, по 4 не виявлено), так і через рік (по 3 у 6 пацієнтів, по 4 у одного).

6. Введення до складу лікувального комплексу нанопрепарату Фулерен С60 сприяє підвищенню місцевого імунітету в порожнині рота. Через 3 місяці після проведеного лікування концентрація секреторного імуноглобуліну А зросла на 113%.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для уточнення клінічного діагнозу щодо ступеня тяжкості ХГП та відстеження динаміки лікування доцільно поряд з аналізом клінічних індексів визначати спектр основних пародонтопатогенів. Виявлення асоціацій пародонтопатогенів з 3 та більше мікроорганізмів свідчить про більшу тяжкість захворювання. Зростання в період з 6 міс до року частоти виявлення *Tannerella forsythia* характеризує невисоку ефективність призначеного лікування.

2. Для пацієнтів із хронічним гінгівітом (ХГП) I та II ступеня було розроблено раціональний алгоритм терапевтичних заходів.

- У перший день після видалення зубних відкладень рекомендується після полоскання порожнини рота 0,05% розчином хлоргексидину біглюконату проводиться інстиляція в пародонтальні кишені гелю «Метрогіл Дента®», після чого виконується аплікація цього ж гелю на ясна тривалістю 30 хвилин. Додатково проводиться аплікація нанопрепарату «Фулерен С60» на ясна із тривалістю процедури 3 хвилини.
- На другий–п'ятий день лікування передбачає щоденний контроль за станом гігієни порожнини рота. Після полоскання 0,05% розчином хлоргексидину здійснюють інстиляцію гелю «Метрогіл Дента®» у пародонтальні кишені та аплікацію цього ж гелю на ясна тривалістю 30 хвилин. Також продовжується щоденна аплікація нанопрепарату «Фулерен С60» протягом 3 хвилин.
- Рекомендації для подальшого домашнього догляду включають чищення зубів вранці та ввечері, після чого пацієнтам слід виконувати полоскання порожнини рота 0,05% розчином хлоргексидину. Гель «Метрогіл Дента®» необхідно наносити на ясна двічі на добу впродовж п'яти днів. Крім цього,

призначається полоскання розчином нанопрепарату «Фулерен С60» двічі на день протягом двох тижнів.

3. Рекомендовано призначати лікувальний комплекс з нанопрепаратом Фулерен С60 пацієнтам з I ступенем ХГП раз на рік, а з II ступенем тяжкості – раз на 9 місяців.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Коленко ЮГ, Воловик ІА, Мялківський КО. Вплив захворювань тканин пародонту на якість життя пацієнтів. Сучасна стоматологія. 2021; 2:36 – 42. DOI: 10.33295/1992-576X-2021-2-36
2. Murakami S, Mealey BL, Mariotti A, Chapple ILC. Dental plaque-induced gingival conditions. Zhurnal klinichnoyi parodontolohiyi. J Periodontol. 2018; 89(1):17-27. DOI: 10.1002/JPER.17-0095.
3. Борисенко АВ, Коленко ЮГ, Ліновецька ЛВ, Несін ОФ, Тімохіна ТО, Печковський КС. Особливості місцевого імунітету порожнини рота у хворих на генералізований пародонтит і супутні загальні захворювання. 2019; 1: 34-39
4. Hirschfeld J, Higham J, Blair F, Richards A, Chapple порожнини рота у хв ILC. Systemic disease or periodontal disease? Distinguishing causes of gingival inflammation: a guide for dental practitioners. Part 2: cancer related, infective, and other causes of gingival pathology. Br Dent J. 2019;227(12):1029-1034. DOI: 10.1038/s41415-019-1053-5.
5. Гірчак ГВ, Чухрай НЛ, ОЯ, Матвійчук ІГ. Чучмай Мультидисциплінарний підхід до лікування пацієнтів із деформаціями зубного ряду, ускладнених пародонтологічними захворюваннями. Новини стоматології. 2013;4:93–6.
6. Дімітрова АГ. Ефективність місцевої етіотропної та патогенетично спрямованої терапії у комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту у осіб молодого віку. Вісник проблем біології і медицини.2015;3(1):343–6.
7. Кононова ОВ. Віддалені результати лікування хворих на генералізований пародонтит з проявами психоемоційного стресу. Новини стоматології. –2019;2:6-10.
8. Гасюк НВ, Містерман ІП, Радчук ВБ, Божик СС. Моніторинг сучасних поглядів на причини та механізми розвитку захворювань пародонта. Вісник проблем біології і медицини.2024; 2 (173): 23-32.

9. Lamster IB, Pagan M. Periodontal disease and the metabolic syndrome. *Int Dent J*. 2017;67(2):67-77. DOI: 10.1111/idj.12264
10. Наврузова УОК. Современные аспекты этиопатогенеза генерализованного пародонтита (обзор литературы). *Электронный научный журнал «Биология и интегративная медицина»*. 2020;2 (30): 62-89.
11. Millhouse E, Jose A, Sherry L. Development of an in vitro periodontal biofilm model for assessing antimicrobial and host modulatory effects of bioactive molecules. *BMC Oral Health*. 2014;14 (80). doi: 10.1186/1472-6831-14-80.
12. Mahendra J, Mahendra L, Mugri MH, Sayed ME, Bhandi S, Alshahrani RT, et al. Role of Periodontal Bacteria, Viruses, and Placental mir155 in Chronic Periodontitis and Preeclampsia-A Genetic Microbiological Study. *Curr Issues Mol Biol*. 2021;43(2):831-844. DOI: 10.3390/cimb43020060
13. Torrungruang K, Jitpakdeebordin S, Charatkulangkun O, Gleebbua Y. *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and *Treponema denticola* *Prevotella intermedia* co-infection areas associated with severe periodontitis in a population. *PLoS One*. 2015; 10 (8): 0136646
14. Boutin S, Hagenfeld D, Zimmermann H, El Sayed N, Höpker T et al. Clustering of Subgingival Microbiota Reveals Microbial Disease Ecotypes Associated with Clinical Stages of Periodontitis in a Cross-Sectional Study. *Front Microbiol*. 2017, 8:340. Doi:10.3389/fmicb.2017.00340
15. Puig-Silla M, Montiel-Company JM, Dasí-Fernández F, Almerich-Silla J M. Prevalence of periodontal pathogens as predictor of the evolution of periodontal status. *Odontology*. 2017; 105:467–476
16. Petrushanko TO, Popovych IY, Bojchenko O. The special features of comprehensive treatment of patients with generalized parodontitis in the background of coronary heart disease. *Wiadomosci lekarskie* 1960. 2018; 71(5): 954–959.
17. Seneviratne CJ, Leung KC, Wong CH, Lee SF, Li X, Leung PC, Lau CB, Wat E, Jin L. Nanoparticle-encapsulated chlorhexidine against oral bacterial biofilms. *PLoS One*. 2014 Aug 29;9(8).

18. Demkovych A, Kalashnikov D, Hasiuk P, Zubchenko S and Vorobets A. The influence of microbiota on the development and course of inflammatory diseases of periodontal tissues. *Front. Oral. Health* 2023;4:1237448. doi: 10.3389/froh.2023.1237448
19. Романюк ЛБ, Кравець НЯ, Климнюк СІ, Копча ВС, Іщенко П, Дронова ОЙ. Антибіотикорезистентність умовно-патогенних мікроорганізмів: актуальність, умови виникнення, шляхи подолання. *Інфекційні хвороби*. 2019; 4(98): 63-69.
20. Aidara-Kane A, Angulo FJ, Conly JM, Minato Y, Silbergeld EK, McEwen SA, Collignon PJ, WHO Guideline Development Group. World Health Organization (WHO) guidelines on use of medically important antimicrobials in food-producing animals. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018;7:7
21. Борисенко АВ, Коленко ЮГ, Ліновицька ЛВ, Несін ОФ, Тімохіна ТО, Печковський КС. Особливості місцевого імунітету порожнини рота у хворих на генералізований пародонтит і супутні загальні захворювання. *Сучасна стоматологія*. 2019; 5: 34-38.
22. Попович ІЮ, Петрушанко ТО. Можливості лікування пацієнтів пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом. *Вісник стоматології*. 2020;2(111):27-33.
23. Sim CPC, Li H, Peres MA. Who to Be Treated: Nomogram Using Self-Reported Periodontal Screening Instrument among English-Speaking Adults in Multi-Ethnic Singapore. *J Pers Med*. 2022; ;12(6):931. doi: 10.3390/jpm12060931. PMID: 35743716; PMCID: PMC9225178.
24. Teixeira FCF, Marin-Leon L, Gomes EP, Pedrão AMN, Pereira ADC, Francisco PMSB. Relationship between periodontitis and subclinical risk indicators for chronic non-communicable diseases. *Braz Oral Res*. 2020; 6(19): 34-58. doi: 10.1590/1807-3107bor-2020.vol34.0058. PMID: 32578801.
25. Relvas M, López-Jarana P, Monteiro L, Pacheco JJ, Braga AC, Salazar F Study of Prevalence, Severity and Risk Factors of Periodontal Disease in a Portuguese Population. *J Clin Med*. 2022; 11:3728

26. Cengiz Mİ, Zengin B, İçen M, Köktürk F. Prevalence of periodontal disease among mine workers of Zonguldak, Kozlu District, Turkey: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2018;18:361
27. Slynko YuO, Sokolova II, Karpenko KI, Udovychenko NM, Herman SI, Tomilina T V., Skydan K V. Gender aspects of the dental status in the adult population of the Kharkiv region. *World of Medicine and Biology*. 2022; 18:168
28. Nazir M, Al-Ansari A, Al-Khalifa K.et al. Global Prevalence of Periodontal Disease and Lack of Its Surveillance. *The Scientific World Journal*. 2020; 5:1–8. doi: 10.1155/2020/2146160
29. Случевська ОО, Павленко ОВ., Мочалов ЮО, Шупяцький ІМ. Окремі аспекти поширеності важких форм генералізованого пародонтиту у населення України. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2021; 4 (90): 19-24. doi: 10.11603/1681-2786.2021.4.12848
30. Турчененко СО, Ярова СП, Рева ОП, Яров ЮЮ, Комлев АА. Дослідження підходів до поліпшення стоматологічного здоров'я жителів Донецької області на підставі селективного аналізу захворювань порожнини рота. *Український стоматологічний альманах*. 2021;4:75-79 .
31. Димитрова АГ, Дикова ІГ, Мялковський КО. Динамика распространенности и особенности структуры заболеваемости пародонта у лиц молодого возраста. *Сучасна стоматологія*. 2017;4: 32–35.
32. Frencken JE., Sharma P., Stenhouse L.et al.Global epidemiology of dental caries and severe periodontitis - a comprehensive review. *J Clin Periodontol*. 2017; 44(18): 94–105.
33. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3: 17038.
34. Preshaw PM, Bissett SM.Periodontitis and diabetes. *Br Dent J*. 2019; 227: 577–584.
35. Teles F, Collman RG, Mominkhan D, Wang Y.Viruses, periodontitis, and comorbidities. *Periodontol 2000*. 2022;89:190–206
36. Sanz M., Marco Del Castillo A., Jepsen S.et al. Periodontitis and

cardiovascular diseases: Consensus report .J Clin Periodontol. 2020; 47(3): 268–288. doi: 10.1111/jcpe.13189

37. 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; 87(1):11–16. doi: 10.1111/prd.12398

38. Meregildo-Rodriguez ED, Robles-Arce LG., Chunga-Chévez EV. et al Periodontal disease as a non-traditional risk factor for acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Infez Med. 2022; 30(4):501–515. doi: 10.53854/liim-3004-4

39. Hajishengallis G, Chavakis T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. Nat Rev Immunol. 2021;21(7): 426–440. doi: 10.1038/s41577-020-00488-6

40. Яров ЮЮ, Силенко ЮІ. Ефективність диференційованої медикаментозної корекції при генералізованому пародонтиті на тлі різної реактивності організму в найближчі терміни. Український стоматологічний альманах.2023; 3: 26–31.

41. Худякова МБ, Соколова ІІ, Бірюкова ММ. Місцева та загальна фармакотерапія запальних захворювань пародонту: навч.-метод. посібник. - Харків: ХНМУ, 2018. - с.85.

42. Nicolau B, Castonguay G, Madathil S.et al. Periodontal Diseases and Traumatic Dental Injuries in the Pediatric Population. Pediatr Clin North Am. 2018; 65(5):1051–1061. doi: 10.1016/j.pcl.2018.05.010

43. Yamada S, Komiyama T, Ohi T. et al. Regular dental visits, periodontitis, tooth loss, and atherosclerosis: The Ohasama study. J Periodontal Res. 2022;57(3): 615–622. doi: 10.1111/jre.12990

44. Decker A, Askar H, Tattan M. et al. The assessment of stress, depression, and inflammation as a collective risk factor for periodontal diseases: a systematic review. Clinical oral investigations. 2020; 24:1-12.

45. Bakri I, Douglas CWI, Rawlinson A. The effects of stress on periodontal treatment: a longitudinal investigation using clinical and biological markers. *Journal of clinical periodontology*. 2013. Vol. 40(10). P. 955-961.
46. Zhang J, Lin S, Luo L. et al. Psychological stress: neuroimmune roles in periodontal disease . *Odontology*. 2023; 111(3): 554-564.
47. D'Ambrosio F, Caggiano M, Schiavo L. et al. Chronic stress and depression in periodontitis and peri-implantitis: a narrative review on neurobiological, neurobehavioral and immune–microbiome interplays and clinical management implications *Dentistry Journal*. 2022; 10(3). P. 49.
48. Gheorghe DN, Camen A, Popescu D. et al. Periodontitis, Metabolic and Gastrointestinal Tract Diseases: Current Perspectives on Possible Pathogenic Connections. *J Pers Med*. 2022; 12(3):1–13. doi: 10.3390/jpm12030341
49. Lee YH. Convergence of Relationship between Obesity and Periodontal Disease in Adults. *Journal of the Korea Convergence Society*. 2017; 8(11): 215–222.
50. Hlushchenko TA, Batig V K, Borysenko AV. et al. Prevalence and Intensity of Periodontal Disease in Individuals with Metabolic Syndrome. *Journal of Medicine and Life*. 2020;13(3): 289–292. DOI: 10.25122/jml-2020-0073
51. Genco R J, Graziani F, Hasturk H. Effects of periodontal disease on glycemic control, complications, and incidence of diabetes mellitus. *Periodontol 2000*. 2020; 83(1): 59–65. doi: 10.1111/prd.12271
52. Jepsen S, Suvan J, Deschner J. The association of periodontal diseases with metabolic syndrome and obesity. *Periodontol 2000*. 2020; 83:125–53. doi: 10.1111/prd.12326
53. Larvin H, Kang J, Aggarwal V. R. et al. Periodontitis and risk of immune-mediated systemic conditions: A systematic review and meta-analysis. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2022; 51(5):705–717. doi: 10.1111/cdoe.12812
54. Wolf TG, Cagetti MG, Fisher J-M, Seeberger GK and Campus G Non-communicable Diseases and Oral Health: An Overview. *Front. Oral. Health*. 2021; 2:725460. doi: 10.3389/froh.2021.725460

55. White PC, Hirschfeld J, Milward MR. et al. Cigarette smoke modifies neutrophil chemotaxis, neutrophil extracellular trap formation and inflammatory response-related gene expression. *J Periodontal Res.* 2018;53: 525–535.
56. Leite FRM, Nascimento GG, 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. Romandini M, Shin HS, Romandini P. et al. Hormone-related events and periodontitis in women. *J Clin Periodontol.* 2020; 47(4):429–441. doi: 10.1111/jcpe.13248
58. Slots J. Periodontitis: facts, fallacies and the future. *Periodontol 2000.* 2017; 75(1): 7–23. doi: 10.1111/prd.12221
59. Ebersole JL, Graves CL, Gonzalez O A. et al. Aging, inflammation, immunity and periodontal disease. *Periodontol 2000.* 2016;72(1):54–75. doi: 10.1111/prd.12135.
60. Кананович ТН, Воронина ИЕ. Проблема состояния тканей пародонта у лиц пожилого и старческого возраста. *Сучасна стоматологія.* 2018; 1: 30–33.
61. Kvaratskhelia S, Nemsadze T, Puturidze S. et al. Morphological changes in periodontal tissue during periodontitis. *Georgian Med News.* 2021; 311: 50–54.
62. Біда ОВ, Біда ОВ. Оцінка характеру оклюзійних співвідношень на етапах ортопедичної реабілітації осіб із захворюваннями тканин пародонта, ускладнених дефектами зубних рядів. *Український стоматологічний альманах.* 2021; 1:59–63.
63. Alghamdi B, Jeon HH, Ni J, Qiu D, Liu A, Hong JJ, Ali M, Wang A, Troka M, Graves DT. Osteoimmunology in Periodontitis and Orthodontic Tooth Movement. *Curr Osteoporos Rep.* 2023 Apr;21(2):128-146. doi: 10.1007/s11914-023-00774-x.
64. Groeger S, Meyle J. Oral Mucosal Epithelial Cells. *Front. Immunol.* 2019; 10:208. doi: 10.3389/fimmu.2019.00208
65. Abusleme L, Dupuy AK, Dutzan N, Silva N, Burleson JA, Strausbaugh LD, et al. The subgingival microbiome in health and periodontitis and its relationship

- with community biomass and inflammation. *ISME J.* 2013;7:1016–25. doi: 10.1038/ismej.2012.174
66. Hajishengallis G. Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. *Trends Immunol.* 2014; 35:3–11. doi: 10.1016/j.it.2013.09.001
67. Belibasakis GN, Kast JJ, Thurnheer T, Akdis CA, Bostanci N. The expression of gingival epithelial junctions in response to subgingival biofilms. *Virulence.* 2015; 6:704–9. doi: 10.1080/21505594.2015.1081731.
68. Lenartova M, Tesinska B, Janatova T, Hrebicek O, Mysak J, Janata J, Najmanova L. The Oral Microbiome in Periodontal Health. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021 Mar 22;11:629723. doi: 10.3389/fcimb.2021.629723. PMID: 33828997;
69. Герелюк ІВ, Нейко НВ, Стасюк НО. Роль імунної системи у розвитку і перебізі генералізованого пародонтиту, а також перспективи застосування рослинних препаратів для корекції місцевого імунітету ротової порожнини Галицький лікарський вісник. 2005; 4:90-91.
70. Curtis MA, Diaz PI, Van Dyke TE. The role of the microbiota in periodontal disease. *Periodontol 2000.* 2020;83(1):14-25.
71. Darveau RP. Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis. *Nature Reviews Microbiology.* 2010; 8(7):481-490.
72. Diaz PI, Hoare A, Hong BY. Subgingival microbiome shifts and community dynamics in periodontal diseases *Journal of the California Dental Association,* 2016;44 (7):421-435.
73. Hajishengallis G, Lamont RJ. Breaking bad: manipulation of the host response by *Porphyromonas gingivalis* *European Journal of Immunology.* 2014; 44(2):328-338. [10.1002/eji.201344202](https://doi.org/10.1002/eji.201344202)
74. Friedrich V, Gruber C, Nimeth I, Pabinger S, Sekot G, Posch G, Altmann F, Messner P, Andrukhov O, Schäffer C. Outer membrane vesicles of *Tannerella forsythia*: biogenesis, composition, and virulence. *Molecular Oral Microbiology.* 2015;30(6):451-473, [10.1111/omi.12104](https://doi.org/10.1111/omi.12104)

75. Darveau RP, Hajishengallis G, Curtis MA. Porphyromonas gingivalis as a potential community activist for disease. Journal of Dental Research, 2012; 91 (9):816-820. [10.1177/0022034512453589](https://doi.org/10.1177/0022034512453589).
76. Савельєва НМ, Соколова ІІ, Герман СІ, Томіліна ТВ. Деякі аспекти етіології захворювань пародонта (огляд літератури). Український стоматологічний альманах. 2018. No2: 54-58
77. Usui M, Onizuka S, Sato T, KokabuSh, Ariyosh W, Nakashima K. Mechanism of alveolar bone destruction in periodontitis - Periodontal bacteria and inflammation. Japanese Dental Science Review. 2021; 57:201-208
78. Синяченко О, Єрмолаєва М, Гавілей Д, Лівенцова К, Верзілов С. Клініко-патогенетичне значення мікробіоти ясен при ревматоїдному артриті. Актуальна інсектологія. 2021; 9 (1):37–43. doi.org/10.22141/2312-413X.9.1.2021.228826
79. Кручак РЮ, Ільницький ЯМ. Гострі одонтогенні запальні захворювання щелепно-лицевої ділянки. Варіанти перебігу різних клінічних форм. Вістник проблем біології і медицини. 2019; 3 (152):364-366
80. Lee CT, Li R, Zhu L, Tribble GD, Zheng WJ, Ferguson B, Maddipati KR, Angelov N, Van Dyke TE. Subgingival Microbiome and Specialized Pro-Resolving Lipid Mediator Pathway Profiles Are Correlated in Periodontal Inflammation. Front Immunol. 2021;0;12:691216. doi: 10.3389/fimmu.2021.691216.
81. Glowczyk I, Wong A, Potempa B, Babyak O, Lech M, Lamont RJ, Potempa J, Koziel J. Inactive gingipains from P. Gingivalis selectively skews T cells toward a Th17 phenotype in an IL-6 dependent manner. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2017;7:140
82. Hajishengallis G, Diaz PI. Porphyromonas gingivalis: Immune Subversion Activities and Role in Periodontal Dysbiosis. Curr Oral Health Rep. 2020;7: 12–21. <https://doi.org/10.1007/s40496-020-00249-3>

83. Hajishengallis G, Lamont RJ. Polymicrobial communities in periodontal disease: Their quasi-organismal nature and dialogue with the host. *Periodontol* 2000. 2021; 86(1):210-230,[10.1111/prd.12371](https://doi.org/10.1111/prd.12371).
84. Rylev M K M. Prevalence and distribution of principal periodontal pathogens worldwide. *J Clin Periodontol*. 2008; 35(Suppl. 8), 346-361.
85. Sharayu R Dhande, R Hedge, S Muglikar. Main Title: *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans: Current Overview*. *Dentistry and Oral Maxillofacial Surgery*. 2022;5(1); DOI: 10.31579/2643-6612/025
86. Khzam N, Kujan O, Haubek D, Arslan A, Johansson A, Oscarsson J, Razooqi Z, Miranda LA. Prevalence of Subgingival *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*: Descriptive Cross-Sectional Study.*Pathogens*. 2024; 13(7):531. <https://doi.org/10.3390/pathogens13070531>
87. Henderson B, Ward J, Ready D. *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans*: A triple A* periodontopathogen? *Periodontology* 2000. 2010;54: 78–105.
88. Johansson A. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* leukotoxin: A powerful tool with capacity to cause imbalance in the host inflammatory response. *Toxins*.2011;3:242–259.
89. Khzam N, Miranda LA, Kujan O, Shearston K, Haubek D. Prevalence of the JP2 genotype of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* in the world population: A systematic review. *Clin. Oral Investig*.2022; 26:2317–2334.
90. Скляр ІІ, Кривцова МВ, Костенко ЄЯ, Саламон І. Чутливість до антибіотиків та речовин рослинного походження клінічних ізолятів *Porphyromonas gingivalis* виділених з ротової порожнини хворих на генералізований пародонтит. *Intermedical journal*. 2023; 11(22): 89-94
91. Malinowski B, Węsierska A, Zalewska K. et al. The role of *Tannerella forsythia* and *Porphyromonas gingivalis* in pathogenesis of esophageal cancer. *Infect. Agent. Cancer*. 2019; 30,(14): 3.

92. Zhang S, Zhao Y, Lalsiamthara J, Peng, Y, Qi L, Deng S, & Wang Q. Current research progress on *Prevotella intermedia* and associated diseases. *Critical Reviews in Microbiology*. 2024;1–18.
93. Zambon JJ. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 1985;12(1):1-20. doi: 10.1111/j.1600-051x.1985.tb01348.x. PMID: 3882766.
94. Zambon JJ, Christersson LA, Slots J. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontal disease. Prevalence in patient groups and distribution of biotypes and serotypes within families. *J Periodontol*. 1983; 54(12):707-11. doi: 10.1902/jop.1983.54.12.707. PMID: 6358452.
95. Wilson M, Henderson B. Virulence factors of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* relevant to the pathogenesis of inflammatory periodontal diseases. *FEMS Microbiol Rev*. 1995;17(4):365-79. doi: 10.1111/j.1574-6976.1995.tb00220.x. PMID: 8845187.
96. Han YW, Shi W, Huang GT, Kinder S. et.all. Interactions between periodontal bacteria and human oral epithelial cells *Fusobacterium nucleatum* adheres to and invades epithelial cells *Infection and Immunity*. 2000; 68(6):3140-3146,[10.1128/iai.68.6.3140-3146.2000](https://doi.org/10.1128/iai.68.6.3140-3146.2000)
97. Herrero ER, Fernandes S, Verspecht T, Ugarte-Berzal E, Boon N, Proost P, Bernaerts K, Quirynen M, Teughels W. Dysbiotic biofilms deregulate the periodontal inflammatory response. *Journal of Dental Research*. 2018;97(5):547-555,[10.1177/0022034517752675](https://doi.org/10.1177/0022034517752675)
98. Holt SC, Ebersole JL. *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, and *Tannerella forsythia*: the "red complex", a prototype polybacterial pathogenic consortium in periodontitis. *Periodontol 2000*.2005; 38:72-122,[10.1111/j.1600-0757.2005.00113.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2005.00113.x)
99. Jun HK., Jung YJ., Choi BK. *Treponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis*, and *Tannerella forsythia* induce cell death and release of endogenous danger signals. *Archives of Oral Bio*, 2017; 73:72-78, [10.1016/j.archoralbio.2016.09.010](https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2016.09.010).

100. Kendlbacher FL, Bloch S, Hager-Mair FF, Bacher J, Janesch B, Thurnheer T, Andrukhov O, Schäffer C. Multispecies biofilm behavior and host interaction support the association of *Tannerella serpentina* with periodontal health. *Molecular Oral Microbiology*.2023;38(2):115-133, [10.1111/omi.12385](https://doi.org/10.1111/omi.12385)
101. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017; Article 17038, [10.1038/nrdp.2017.38](https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.38)
102. Sharma A. Persistence of *Tannerella forsythia* and *Fusobacterium nucleatum* in dental plaque: a strategic alliance. *Current Oral Health Reports*.2020;7(1):22-28, [10.1007/s40496-020-00254-6](https://doi.org/10.1007/s40496-020-00254-6)
103. Трубка І, Корнієнко Л, Гостєва З, Єрмакова, Л Г, Зінкович І, Стулікова В. Результати молекулярно-генетичної діагностики пародонтопатогенів у пацієнтів молодого віку із швидкоплинним агресивним пародонтитом. *Вісник стоматології*.2022; 119(2), 33–38.
104. Білоклицька ГФ, Копчак ОВ. Новий підхід до комплексного лікування генералізованого пародонтиту, асоційованого з кардіоваскулярною патологією. *Вісник стоматології*. 2017; 26(4):30-35.
105. Симоненко РВ. Сучасні методи діагностики захворювань тканин пародонту в концепції системного підходу лікування. (Огляд літератури. частина 1). *Сучасна стоматологія*. 2023; 6:14-21
106. Tanner AC. Anaerobic culture to detect periodontal and caries pathogens *Journal of Oral Biosciences*. 2015;57(1):18-26, [10.1016/j.job.2014.08.001](https://doi.org/10.1016/j.job.2014.08.001).
107. Юдіна НО, Люговська АВ, Костюк СА. Застосування молекулярно-генетичного методу в діагностиці хвороб пародонта у населення Білорусії *Вісник стоматології*. 2008; 5–6: 49–55.
108. Yang N-Y, Zhang Q, Li J-L, Yang S-H, Shi Q. Progression of periodontal inflammation in adolescents is associated with increased number of *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythensis*, and *Fusobacterium nucleatum*. *International Journal of Paediatric Dentistry*.2014; 24(3):226-233, [10.1111/ipd.12065](https://doi.org/10.1111/ipd.12065)

109. Topcuoglu N, Kulekci G. 16S rRNA based microarray analysis of ten periodontal bacteria in patients with different forms of periodontitis. *Anaerobe*.2015;35:35-40,[10.1016/j.anaerobe.2015.01.011](https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2015.01.011).
110. Мельничук ГМ. Регуляція показників функціонального стану геному у віддалені терміни після комплексного лікування генералізованого пародонтиту. *Галицький лікарський вісник*. 2011; 18 (5): 69–72.
111. Хомик МІ. Перспективи дослідження спадкової схильності до виникнення і розвитку генералізованого пародонтиту. *Клінічна стоматологія*. 2016; 4: 28-33.
112. Mostafa D. Correlation of ABO Blood Groups and Rh Factor With The Severity of Generalized Chronic Periodontitis: Across Sectional Study in Riyadh, Saudi Arabia. *Open Access Maced. J Med Sci*. 2019;7(4):617–22. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.044>
113. Тімохіна ТО, Линовицька ОВ. Оцінка показників імунної системи у хворих на хронічні запальні захворювання пародонта. *Вісник проблем біології і медицини*. 2016; 4, 2 (134):273-277.
114. Belkaid Y, Harrison OJ. Homeostatic immunity and the microbiota. *Immunity*.2017;46(4):562-576.
115. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*.2014;157(1):121-141.
116. Amarasinghe JJ, Scannapieco FA, Haase EM. Transcriptional and translational analysis of biofilm determinants of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* in response to environmental perturbation. *Infect Immun* 2009; 77: 2896–2907.
117. Atieh MA. Accuracy of real-time polymerase chain reaction versus anaerobic culture in detection of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*: a meta-analysis. *J Periodontol*.2008;79:1620–1629.
118. Balashova NV, Shah C, Patel JK, Megalla S, Kachlany SC. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* LtxC is required for leukotoxin activity and initial interaction between toxin and host cells. *Gene*. 2009; 443:42–47.

119. Eskan MA, Hajishengallis G, Kinane DF. Differential activation of human gingival epithelial cells and monocytes by *Porphyromonas gingivalis* fimbriae. *Infect Immun*. 2007;75(2):892–8.
120. Fine DH, Velliyagounder K, Furgang D, Kaplan JB. The *Actinobacillus actinomycetemcomitans* autotransporter adhesin Aae exhibits specificity for buccal epithelial cells from humans and old world primates. *Infect Immun*. 2005;73:1947–1953.
121. Cao SL, Progulske-Fox A, Hillman JD, Handfield M. *In vivo* induced antigenic determinants of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *FEMS Microbiol Lett* 2004; 237: 97–103.
122. Talapko J, Juzbašić M, Meštrović T, Matijević T, Mesarić D, Katalinić D, Erić S, Milostić-Srb A, Flam J, Škrlec I. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*: From the Oral Cavity to the Heart Valves. *Microorganisms*. 2024; 12(7):1451.
123. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2009;9(5):313–323.
124. Wu HJ, Wu E. The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity. *Gut Microbes*. 2012;3(1):4–14.
125. Cella M, Fuchs A, Vermi W, et al. A human natural killer cell subset provides an innate source of IL-22 for mucosal immunity. *Nature*. 2009;457(7230):722–725.
126. Ярова СПЮ Саноян ВВ. Иммунологические параметры сыворотки крови больных хроническим генерализованным пародонтитом. *Стоматолог*. 2011;6: 14
127. Ярова СП, Мозговая НВ. Современные методы коррекции сосудистых нарушений при генерализованном пародонтите. *Вісник стоматології*. 2004;3: 108–110.
128. Krishnan S, Prise IE, Wemyss K, et al. Amphiregulin-producing gammadelta T cells are vital for safeguarding oral barrier immune homeostasis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(42):10738–10743.

129. Dutzan N, Konkel JE, Greenwell-Wild T, Moutsopoulos NM. Characterization of the human immune cell network at the gingival barrier. *Mucosal Immunol.* 2016; 9(5):1163-1172.
130. Mitroulis I, Ruppova K, Wang B, et al. Modulation of myelopoiesis progenitors is an integral component of trained immunity. *Cell.* 2018; 172(1-2):147-161.
131. Netea MG, Joosten LA, Latz E, et al. Trained immunity: a program of innate immune memory in health and disease. *Science.* 2016; 352(6284).
132. Nassar M, Tabib Y, Capucha T, et al. GAS6 is a key homeostatic immunological regulator of host-commensal interactions in the oral mucosa. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017; 114(3):337-346
133. Cox JR, Cruickshank SM, Saunders AE. Maintenance of Barrier Tissue Integrity by Unconventional Lymphocytes. *Front Immunol.* 2021; 14;12:670471.
134. Gray JI, Farber DL. Tissue-Resident Immune Cells in Humans. *Annu Rev Immunol.* 2022 Apr 26;40:195-220. doi: 10.1146/annurev-immunol-093019-112809. Epub 2022 Jan 19. PMID: 35044795; PMCID: PMC11194112.
135. Penkov S, Mitroulis I, Hajishengallis G, Chavakis T. Immunometabolic crosstalk: an ancestral principle of trained immunity? *Trends Immunol.* 2018; 40(1):1-11.
136. Kawahara K, et al. Immunohistochemical study of gamma delta T cells in human gingival tissues. *J Periodontol.* 1995;66:775–779.
137. Moutsopoulos NM, Konkel JE. Tissue-specific immunity at the oral mucosal barrier. *Trends Immunol.* 2018; 39(4):276-287.
138. Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol.* 2010;11(5):373-384.
139. Ramsey MM, Whiteley M. Polymicrobial interactions stimulate resistance to host innate immunity through metabolite perception. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106(5):1578-1583.

140. Dalton JE, et al. Intraepithelial gammadelta+ lymphocytes maintain the integrity of intestinal epithelial tight junctions in response to infection. *Gastroenterology*. 2006;131:818–829.
141. Conti HR, et al. Oral-resident natural Th17 cells and $\gamma\delta$ T cells control opportunistic *Candida albicans* infections. *J Exp Med*. 2014;211:2075–2084.
142. Xiong N, Raulet DH. Development and selection of gammadelta T cells. *Immunol Rev*. 2007;215:15–31.
143. Чумакова ЮГ, Запорожец НН, Мороз ОВ. Состояние местного иммунитета полости рта и системного иммунитета у лиц молодого возраста с хроническим катаральным гингивитом. *Вісник стоматології*. 2002;1:22-24.
144. Політун АМ, Мельничук ГМ. Вплив комплексного лікування на рівень цитокінів про- та протизапальних ланок у ротовій рідині хворих на генералізований пародонтит. *Імплантологія. Пародонтологія. Остеологія*. 2008;2:29-33.
145. Lin B, Pathak JL, Gao H, Zhou Z, Ser HL, Wu L, Lee LH, Wang L, Chen J, Zhong M. A pilot study examining periodontally healthy middle-aged humans and monkeys display different levels of alveolar bone resorption, gingival inflammatory infiltrate, and salivary microbiota profile. *PLoS One*. 2024; 19(10):e0311282. doi: 10.1371/journal.pone.0311282.
146. Raras TY, Sholeh G, Lyrawati D. Salivary sIg-A response against the recombinant Ag38 antigen of *Mycobacterium tuberculosis* Indonesian strain. *Int J Clin Exp Med*. 2014; 15;7(1):129-35
147. Chang E, Kobayashi R, Fujihashi K, Komiya M, Kurita-Ochiai T. Impaired salivary SIgA antibodies elicit oral dysbiosis and subsequent induction of alveolar bone loss. *Inflamm Res*. 2021 Jan;70(1):151-158. doi: 10.1007/s00011-020-01418-x.
148. Carpenter GH. Salivary Factors that Maintain the Normal Oral Commensal Microflora. *J Dent Res*. 2020;99(6):644-649. doi: 10.1177/0022034520915486.
149. Eskan MA, et al. The leukocyte integrin antagonist Del-1 inhibits IL-17-mediated inflammatory bone loss. *Nat Immunol*. 2012;13:465–473.

150. Moutsopoulos NM, et al. Defective neutrophil recruitment in leukocyte adhesion deficiency type I disease causes local IL-17-driven inflammatory bone loss. *Sci Transl Med*. 2014;6:229ra40.
151. Ремезюк ІГ, Авдєєв О.В. Вибір лікувальних засобів для місцевого застосування у комплексному лікуванні захворювань пародонту (огляд літератури). *Клінічна стоматологія*. 2022;3: 31-35.
152. Shinya Murakami, Brian L. Mealey, Angelo Mariotti, Iain L.C. Chapple. Dental plaque-induced gingival conditions. *Journal of Periodontology*. 2018;89(1):17–27. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0095>
153. Назарян РС, Огурцов АС, Прасол АС. Динамика изменений гигиенического и пародонтологического статуса пациентов с несъемной ортодонтической техникой до и после проведения профилактических мероприятий. *Вісник проблем біології і медицини*. 2014;4(3):324–327.
154. Ethan Ng. The efficacy of air polishing devices in supportive periodontal therapy: A systematic review and meta-analysis. *Quintessence International*. 2018;6:453–467.
155. Tae Hyun Kwon, Lamster Ira B., Levin Liran Current Concepts in the Management of Periodontitis. *International Dental Journal*. 2021;71(6):462–476.
156. Гудар'ян ОО, Мащенко ІС, Кучеренко ТО. Лікування агресивного (швидко прогресуючого) генералізованого пародонтиту з використанням системної ензимотерапії в комбінації з остеоіндуктивними засобами. *Медичні перспективи*. 2020; 25(3):144-152.
157. Гударьян АА, Кузник НБ, Дроник ИИ. Клинико-лабораторная эффективность системной энзимотерапии у больных хроническим генерализованным пародонтитом, осложненным гнойными очагами в мягких тканях пародонта. *Медичні перспективи*. 2017;12(2):104-110. DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2017.2.109843>.
158. Яров Ю. Динаміка імунологічних показників у ротовій рідині після запропонованої медикаментозної корекції у хворих на генералізований

- пародонтит при різній реактивності організму. Вісник стоматології. 2024; 126(1), 85–89. <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2024-51-1.16>
159. Scharf S, Wohlfeil M, Siegelin Y, Schacher B, Dannewitz B, Eickholz P. Clinical results after nonsurgical therapy in aggressive and chronic periodontitis. *Clin Oral Investig* 2014;18:453-460.
160. Casarin RC, Peloso Ribeiro ED, Sallum EA, Nociti FH Jr, Gonçalves RB, Casati MZ. The combination of amoxicillin and metronidazole improves clinical and microbiologic results of one-stage, full-mouth, ultrasonic debridement in aggressive periodontitis treatment. *J Periodontol*. 2012;83:988-998.
161. Wennström JL, Newman HN, MacNeill SR, Killoy WJ, Griffiths GS, Gillam DG, et al. Utilisation of locally delivered doxycycline in non-surgical treatment of chronic periodontitis. A comparative multi-centre trial of 2 treatment approaches. *J Clin Periodontol*. 2001;8:753-761.
162. Villagrana APM, Clavel JFG. Antimicrobial or subantimicrobial antibiotic therapy as an adjunct to the nonsurgical periodontal treatment: a meta-analysis. *ISRN Dent* 2012;2012:581207.
163. Guerrero A, Griffiths GS, Nibali L, Suvan J, Moles DR, Laurell L, et al. Adjunctive benefits of systemic amoxicillin and metronidazole in non-surgical treatment of generalized aggressive periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2005;32:1096-1107.
164. Mestnik MJ, Feres M, Figueiredo LC, Soares G, Teles RP, Fermiano D, et al. The effects of adjunctive metronidazole plus amoxicillin in the treatment of generalized aggressive periodontitis: a 1-year double-blinded, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* 2012;39:955-961.
165. Serino G, Rosling B, Ramberg P, Socransky SS, Lindhe J. Initial outcome and long-term effect of surgical and non-surgical treatment of advanced periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 2001;28:910-916.
166. Badersten A, Nilvéus R, Egelberg J. Scores of plaque, bleeding, suppuration and probing depth to predict probing attachment loss. 5 years of observation following nonsurgical periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 1990;17:102-107.
-

167. Teughels W, Dhondt R, Dekeyser C, Quirynen M. Treatment of aggressive periodontitis. *Periodontol 2000* 2014;65:107-133.
168. Sheridan RA, Wang HL, Eber R, Oh TJ. Systemic Chemotherapeutic Agents as Adjunctive Periodontal Therapy: A Narrative Review and Suggested Clinical Recommendations. *J Int Acad Periodontol*. 2015;17(4):123-34.
169. Herrera D, Matesanz P, Bascones-Martínez A, Sanz M. Local and systemic antimicrobial therapy in periodontics. *J Evid Based Dent Pract*. 2012;12(3 Suppl):50-60. doi: 10.1016/S1532-3382(12)70013-1.
170. Фещенко ЮІ, Гуменюк МІ, Денисов ОС. Антибіотикорезистентність мікроорганізмів. Стан проблеми та шляхи вирішення. *Український хіміотерапевтичний журнал*. 2010; 1-2 (23): 4-10.
171. Климнюк С.І. Моніторинг призначення антибіотиків серед медичних працівників за результатами анкетування: Матеріали Всеукраїнської навчально-наукової конференції «Актуальні питання фармакології та фармакотерапії» 26-27 вересня 2019 р. С.І. Климнюк, Л.Б. Романюк, Г.І. Михайлишин. – Тернопіль: ТДМУ Укрмедкнига, 2019. – С. 28-29.
172. Fonseca, Douglas Cortelli, José Cortelli, Sheila Cota, Luís Costa, Lidiane Castro, Marcos Azevedo, Andréa Costa, Fernando. Clinical and Microbiologic Evaluation of Scaling and Root Planing per Quadrant and One-Stage Full-Mouth Disinfection Associated With Azithromycin or Chlorhexidine: A Clinical Randomized Controlled Trial. *Journal of periodontology*. 2015; 86: 1-16. 10.1902/jop.2015.150227.
173. Zhao H, Hu J, Zhao L. Adjunctive subgingival application of Chlorhexidine gel in nonsurgical periodontal treatment for chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*. 2020 Jan 31;20(1):34. doi: 10.1186/s12903-020-1021-0.
174. Silva-Senem MX, Heller D, Varela VM, Torres MC, Feres-Filho EJ, Colombo AP. Clinical and microbiological effects of systemic antimicrobials combined to an anti-infective mechanical debridement for the management of

aggressive periodontitis: a 12-month randomized controlled trial. *J Clin Periodontol*. 2013;40(3):242-51. doi: 10.1111/jcpe.12052. Epub 2013 Jan 9. PMID: 23297772.

175. Tan OL, Safii SH, Razali M. Clinical Efficacy of Single Application Local Drug Delivery and Adjunctive Agents in Nonsurgical Periodontal Therapy: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Pharmaceutics*. 2020 12;12(11):1086. doi: 10.3390/pharmaceutics12111086. PMID: 33198248; PMCID: PMC7698182.

176. Manresa C, Sanz-Miralles EC, Twigg J, Bravo M. Supportive periodontal therapy (SPT) for maintaining the dentition in adults treated for periodontitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;1;1(1):CD009376. doi: 10.1002/14651858.CD009376.

177. Ng E, Tay JRH, Boey SK, Laine ML, Ivanovski S, Seneviratne CJ. Antibiotic resistance in the microbiota of periodontitis patients: an update of current findings. *Crit Rev Microbiol*. 2024;50(3):329-340. doi: 10.1080/1040841X.2023.2197481. Epub 2023 May 4. PMID: 37140235.

178. Olsvik B, Tenover FC. Tetracycline resistance in periodontal pathogens. *Clin Infect Dis*. 1993 Jun;16 Suppl 4:S310-3. doi: 10.1093/clinids/16.supplement_4.s310. PMID: 8324137.

179. Rams TE, Dujardin S, Sautter JD, Degener JE, van Winkelhoff AJ. Spiramycin resistance in human periodontitis microbiota. *Anaerobe*. 2011;17(4):201-5. doi: 10.1016/j.anaerobe.2011.03.017. Epub 2011 Apr 16.

180. Rams TE, Degener JE, van Winkelhoff AJ. Antibiotic resistance in human chronic periodontitis microbiota. *J Periodontol*. 2014;85(1):160-9. doi: 10.1902/jop.2013.130142. Epub 2013 May 20.

181. Rams TE, Sautter JD, van Winkelhoff AJ. Comparative In Vitro Resistance of Human Periodontal Bacterial Pathogens to Tinidazole and Four Other Antibiotics. *Antibiotics (Basel)*. 2020 Feb 7;9(2):68. doi: 10.3390/antibiotics9020068. PMID: 32046045; PMCID: PMC7168304.

182. Rams TE, Sautter JD, van Winkelhoff AJ. Emergence of Antibiotic-Resistant *Porphyromonas gingivalis* in United States Periodontitis Patients. *Antibiotics* (Basel). 2023 Nov 2;12(11):1584. doi: 10.3390/antibiotics12111584.
183. Abe FC, Kodaira K, Motta CCB, Barberato-Filho S, Silva MT, Guimarães CC, Martins CC, Lopes LC. Antimicrobial resistance of microorganisms present in periodontal diseases: A systematic review and meta-analysis. *Front Microbiol.* 2022 Oct 3;13:961986. doi: 10.3389/fmicb.2022.961986.
184. Preus H.R., Gjermo P., Scheie A.A., Baelum V. The effect of metronidazole on the presence of *P. gingivalis* and *T. forsythia* at 3 and 12 months after different periodontal treatment strategies evaluated in a randomized, clinical trial. *Acta Odontol. Scand.* 2015;73:258–266. doi: 10.3109/00016357.2014.920106
185. Samaranayake L, Matsubara VH. Normal oral flora and the oral ecosystem // *Dent. Clin. North Am.* – 2017; 61 (2): 199–215. doi: 10.1016/j.cden.2016.11.00
186. Ebersole J, Kirakodu S, Chen J, Nagarajan R, Gonzalez OA. Oral microbiome and gingival transcriptome profiles of ligature-induced periodontitis // *J. Dent. Res.* – 2020; 99 (6): 746–57. doi: 10.1177/0022034520906138
187. Almeida VDSM, Azevedo J, Leal HF, de Queiroz ATL, Filho HPDS, Reis JN. Bacterial diversity and prevalence of antibiotic resistance genes in the oral microbiome // *PLoS One* [Internet]. 2020 [cited 2021 Mar 17]; 15 (9): e0239664. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7523989/pdf/pone.0239664.pdf>. doi: 10.1371/journal.pone.0239664.
188. Батіг ВМ, Солтис ОМ, Дрозда П, Кільмухаметова ЮХ. Спектр мікрофлори пародонтальних кишень у пацієнтів з генералізованим пародонтитом після використання лікувальної композиції на основі декаметоксину. *Сучасна стоматологія.* 2022; 5–6:26-31.
189. Ярова СП, Юріна ЕО, Яров ЮЮ, Юрін СС. Застосування комплексних біорегуляційних препаратів у сучасній стоматологічній практиці (огляд літератури) . *Український стоматологічний альманах.* 2020;1:19-24

190. Popovych S, Ivanushko O. Traumeel S: Bioregulatory Approach to Analgesic Therapy of Spine and Joints Diseases. PAIN, JOINTS, SPINE.2021; 3 (23), 51–56. <https://doi.org/10.22141/2224-1507.3.23.2016.85007>.
191. Шамугія БК, Тимошков МВ. Біорегуляційний підхід к ліченію боли. Therapia. 2013; 2 (77):75-78.
192. González de Vega C, Speed C, Wolfarth B, González J. Traumeel vs. diclofenac for reducing pain and improving ankle mobility after acute ankle sprain: A multicentre, randomized, blinded, controlled and non-inferiority trial // Int. J. Clin. Pract. 2013; 67 (10): 979-89.
193. Попович СЕ. Траумель С – біорегуляційний підхід в терапії запалення в практиці сімейного врача. Новості медицини і фармації. 2015; (533): 81
194. Orizola AJ, Vargas F. The efficacy of Traumeel® versus diclofenac and placebo ointment in tendinous pain in elite athletes: a randomized controlled trial // Med. Sci Sports Med. Exerc. 2007; 39 (5 Suppl):79.
195. Бережної ВВ, Марушко ТВ, Орлюк ІБ, Уніч НК, Корнева ВВ, Курило ЛВ, Гляделова НІ, Козачук ВГ, Тараненко ТВ. Антигомотоксическа терапія в дечскої ревматології: Методическіе рекомендації МЗ України. К., 2008;45.
196. Грецьких ЄВ. Антигомотоксичні препарати в комплексному лікуванні пацієнтів на флегмони щелепно-лицевої ділянки: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.22 – Стоматологія/Є. В. Грецьких; Вищий державний навчальний заклад України "Українська медична стоматологічна академія". Полтава, 2011; 20
197. Бабинець ЛС, Гулій МА, Лерман НГ. Клініко–патогенетичне обґрунтування дієвості біорегуляційного препарату траумель с у лікуванні та профілактиці ускладнень гострих респіраторних інфекцій. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2020; 3: 32–44.

198. Голод ЛВ, Принда ЮМ, Голод ОВ. Ефективність застосування антигомотоксичних препаратів в комплексному лікуванні захворювань тканин пародонта. Медицина транспорту України. 2014; 3: 71-76.
199. Волик НА, Білоклицька ГФ. Застосування препаратів біогенних стимуляторів у комплексному лікуванні запальних захворювань пародонта. Матеріали ІІ (ІХ) з їзду Асоціації стоматологів України (1- 3 грудня 2004 р.). К., 2004:182-183.
200. Kostyrenko OP, Melnyk VL, Shevchenko VK, Sylenko YuI, Yeroshenko GA Application of nanocrystals in treatment of chronic apical periodontitis. World of Medicine and Biology.2020;16:061.
201. Melnyk VL, Kostyrenko OP, Shevchenko VK, Sylenko YuI, Yeroshenko GA, Shevchenko K V., Ryabushko OB. Rationale for chronic periodontitis therapy using phosphate buffer nanocrystals. World of Medicine and Biology. 2022;18:99
202. Beregova T, Neporada K, Skrypnyk M, Falalyeyva T, Zholobak N, Shcherakov O, Spivak M, Bubnov R. Efficacy of nanocerium for periodontal tissues alteration in glutamate-induced obese rats—multidisciplinary considerations for personalized dentistry and prevention EPMA Journal, March 2017;1-7. doi:10.1007/s13167-017-0085-7.
203. Yefimenko OY, Savchenko YO, Falalyeyeva TM, Beregova TV, Zholobak NM, Spivak MY, et al. Nanocrystalline cerium dioxide efficacy for gastrointestinal motility: potential for prokinetic treatment and prevention in elderly. EPMA J. 2015; 6:6
204. Daldrup-Link HE. Ten Things You Might Not Know about Iron Oxide Nanoparticles. Radiology. 2017 Sep;284(3):616-629. doi: 10.1148/radiol.2017162759. PMID: 28825888; PMCID: PMC5584668.
205. Liu X, He X, Jin D, et al. A biodegradable multifunctional nanofibrous membrane for periodontal tissue regeneration. Acta Biomater. 2020;108:207–222 doi: 10.1016/j.actbio.2020.03.044.

206. Shrestha S, Kishen A. Temporal-controlled bioactive molecules releasing core-shell nano-system for tissue engineering strategies in endodontics. Author links open overlay panel. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2019.02.013>
207. Чекман І С, Говоруха МО, Дорошенко АМ. Наногенотоксикологія: вплив наночастинок на клітину. Укр. мед. часопис. 2011; (81), I/II: 30–35.
208. Дибкова С. М. Наночастинки золотата та срібла – ефективні агенти елімінації плазмід антибіотикорезистентності. Вісник проблем біології і медицини. 2014;2 (111):314-318.
209. Saha B, Bhattacharya J, Mukherjee A. et al. In vitro structural and functional evaluation of gold nanoparticles conjugated antibiotics. *Nanoscale Res. Lett.* 2007;2 (12):614–622.
210. Hosta L, PlaRoca M, Arbiol J. et al. Conjugation of Kahalalide F with gold nanoparticles to enhance in vitro antitumoral activity. *Bioconjug. Chem.* 2009; 20 (1): 138–146.
211. Рибачук АВ, Чекман ІС. Протимікробні властивості наносрібла. Укр. наук.- мед. молодіж. журн. 2009; 2: 32–36.
212. Чекман ІС, Марієвський ВФ, Рибалко СЛ, Мосійчук КМ, Рейченковський О.О. та ін. Протівірусна активність наночастинок металів: погляд на проблему. [Електронний ресурс] Укр. мед. часопис. 2015.: <http://www.umj.com.ua/article/83555/protivirusna-aktivnistnanochastinok-metaliv-poglyad-na-problemu>.
213. Galdiero S, Falanga A, Vitiello M et al. Silver nanoparticles as potential antiviral agents. *Molecules.* 2011; 16 (10): 8894–8918.
214. Rai M, Deshmukh SD, Ingle AP. et al. Metal nanoparticles: the protective nanoshield against virus infection. *Crit. Rev. Microbiol.* 2014: 1–11
215. Бандас ІА, Криницька ІЯ, Куліцька МІ, Корда ММ. Наночастинки: важливість сьогодні, класифікація, використання в медицині, токсичність. *Медична та клінічна хімія.* 2015; 17(3):113-129.

216. Wang D, Li Q, Xiao C, Wang H, Dong S. Nanoparticles in Periodontitis Therapy: A Review of the Current Situation. *Int J Nanomedicine*. 2024;19:6857-6893 <https://doi.org/10.2147/IJN.S465089>
217. Gao Y, Wang S, Shi B, et al. Advances in Modification Methods Based on Biodegradable Membranes in Guided Bone/Tissue Regeneration: a Review. *Polymers*. 2022;14(5):871. doi:10.3390/polym14050871
218. Li J, Wang Y, Tang M, Zhang C, Fei Y, Li M, Li M, Gui S, Guo J. New insights into nanotherapeutics for periodontitis: a triple concerto of antimicrobial activity, immunomodulation and periodontium regeneration. *J Nanobiotechnology*. 2024 Jan 4;22(1):19. doi: 10.1186/s12951-023-02261-y.
219. Bakry R, Vallant RM, Najam-ul-Haq M, Rainer M, Szabo Z, Huck CW, Bonn GK. Medicinal applications of fullerenes. *Int J Nanomedicine*. 2007;2(4):639-49.
220. Фулерени. Їх роль у сучасній медицині. Scientific and practical journal [Internet]. 2019;1(2):73-6.
221. Щур ДВ, Матисіна ЗА, Загинайченко СЮ, Боцьва НП Фулерени: перспективи практичного застосування в медицині, біології та екології. Вісник Дніпропетровського університету. Біологія Екологія. 2012; 20(1):139–145
222. Bogdanović G, Djordjević A. Carbon nanomaterials: Biologically active fullerene derivatives. *Srp Arh Celok Lek*. 2016 Mar-Apr;144(3-4):222-31. PMID: 27483572.
223. Anilkumar P, Lu F, Cao L, Luo PG, Liu JH, Sahu S, Tackett KN, Wang Y, Sun YP. Fullerenes for applications in biology and medicine. *Curr Med Chem*. 2011; 18(14) : 2045-59. doi: 10.2174/092986711795656225. PMID: 21517770.
224. Kumar M, Raza K. C60-fullerenes as Drug Delivery Carriers for Anticancer Agents: Promises and Hurdles. *Pharm Nanotechnol*. 2017;5(3):169-179. doi: 10.2174/2211738505666170301142232. PMID: 29361902.
225. Nurzynska A, Piotrowski P, Klimek K, Król J, Kaim A, Ginalska G, Novel. C 60 Fullerenol-Gentamicin Conjugate—Physicochemical Characterization and

Evaluation of Antibacterial and Cytotoxic Properties. *Molecules* 2022, 27(14), 4366; <https://doi.org/10.3390/molecules27144366>

226. Shipkowski KA, Sanders JM, McDonald JD, Walker NJ, Waidyanatha S. Disposition of fullerene C60 in rats following intratracheal or intravenous administration. *Xenobiotica*. 2019 Sep;49(9):1078-1085. doi: 10.1080/00498254.2018.1528646.

227. Конвенція про захист прав і гідності людини щодо застосування біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину від 04.04.1997р. [Електронний ресурс]. - Режим доступу: http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_334

228. Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації. Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження // *Морфологія*. 2010;IV(1):65–68.

229. Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики: наказ МОЗ України від 23.09.2009 № 690. Офіц. вісн. України. 2009. № 87. Ст. 2948.

230. Зупанець ІА, Старченко МГ, Доброва ВС. Методологічні та організаційні аспекти проведення клінічних випробувань за участю здорових добровольців. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2010; 4:4–10.

231. Oral Health Surveys. Basic Methods. WHO, 2013. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/97035/9789241548649_eng.pdf?sequence=1

232. Parma Č. Parodontopathie. Leipzig, 1960:203.

233. Massler M, Schour I. The P-M-A-index of gingivitis. *J. Dent. Res.* 1949;28:684.

234. Mühlemann H. R. Psychological and chemical mediators of gingival health. *J. Prev. Dent.* 1977;4:6–11.

235. Grenn J, Vermillion J. The simplified oral hygiene index. J. Am. Dent. Assoc. 1964;68:7–10.
236. Каменетський МС, Первак МВ, Косарева ЛІ та ін. Променева діагностика в стоматології. Донецьк: Нулідж. 2010: 141.
237. Куц РВ, Неспрядько ВП, Угрин ММ. Сучасні аспекти рентгенології в стоматології. 2011;1:64-9.
238. Bergstedt H, Heverling M. Zonarc: a new unit for X-raytomography of the skull and cervical spine. Electromedica. 2017;53(4):168-73.
239. Pauku P, Gothlin J, Totterman S. Radiation doses during panoramic zonography, linear tomography and plain film radiography of maxillofacial skeleton. Eur. J. Radiol. 2016;3(3):239-42.
240. Беркало ЛВ, Бобович ОВ, Боброва НО. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині. Під ред. І. П. Кайдашева. – Полтава: Полімет, 2003. 320 с.
241. Кононова ОВ. Віддалені результати лікування хворих на генералізований пародонтит з проявами психоемоційного стресу. Новини стоматології. 2019; 2: 6–10.
242. Francis G. Equivalent statistics and data interpretation. Behavior Research Methods. 2017 49,4: 1524–1538.
243. Boutin S, Hagenfeld D, Zimmermann H, El Sayed N, Höpker T. et al. Clustering of Subgingival Microbiota Reveals Microbial Disease Ecotypes Associated with Clinical Stages of Periodontitis in a Cross-Sectional Study. Front Microbiol. 2017; 8: 340.
244. Непорада КС, Микитенко АО, Янковський ДС, Широбоков ВП, Димент ГС. Хронічний генералізований пародонтит як наслідок порушення біоплівки біотопу порожнини рота. Сучасна стоматологія. 2013;3:22-5.
245. Шульженко АД. Зміна показників місцевого імунітету ротової порожнини у жінок при бактеріальному вагінозі. Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2017; 4 (60): 279–282.

246. Скрипников ПМ, Силенко ГМ, Силенко БЮ, Хребор ГО, Сидорова АІ. Фактори гомеостазу порожнини рота при нормальному та секреторному дефіциті IgA. Український стоматологічний альманах. 2014; 2: 18-25.
247. Чубій ІЗ, Рожко ММ. Лікування генералізованого пародонтиту початкового ступеня розвитку в осіб, які проживають на екологічно забруднених територіях Прикарпаття. Український стоматологічний альманах 2015;6:5-8.
248. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. The World Health Organization. — <http://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/> (Publication date: 27 February 2017).
249. Феценко ЮІ, Гуменюк МІ, Денисов ОС. Антибіотикорезистентність мікроорганізмів. Стан проблеми та шляхи вирішення. Український хіміотерапевтичний журнал 2010;1-2 (23):4-10.
250. Salmanov AG, Muzyka VP. Combating antibiotic resistance on the «One Health» approach. International Journal of Antibiotics and Probiotics. 2017 Dec; 1 (2): 8-29
251. Мельничук ГМ, Завербна ЛВ, Мельничук АС, Кашівська РС. Медикаментозне лікування хвороб пародонта. Групи препаратів, механізм їх дії, показання та протипоказання до використання. Частина І. Новини стоматології. 2013;1: 92—97.
252. Ремезюк ІГ, Авдєєв ОВ. Оцінка ефективності застосування лікувальних засобів на основі хлоргексидину в пацієнтів із хронічним генералізованим пародонти том. Український стоматологічний альманах. 2023; 2: 5-9
253. Kampf G. Acquired resistance to chlorhexidine - is it time to establish an “antiseptic stewardship” initiative? J Hosp Infect. 2016; 94:213–227
254. Goswami V, Yeltiwar RK, Kujur S, Agrawal P, Bodhi S, Bhatnagar S. Evaluation of efficacy of subgingival administration of 1% chlorhexidine gel as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis - A clinical and microbiological study. Indian J Dent Res. 2022;33:174.

255. Сулим ЮВ, Петришин ОА. Застосування медикаментозних засобів тривалої дії для лікування пародонти та. Сучасна стоматологія. 2021;1: 48-54.
256. Nanda Kumar PK. Local Drug Delivery-Periocol in Periodontics. Trends Biomater. Artif. Organs. 2006; 19 (2); 74–80.
257. Патент 43019 У, Україна, А61К 6/00, А61J 3/00. Засіб із хлоргекседином для лікування хвороб пародонта і слизової оболонки порожнини рота у вигляді полімерної плівки. Калинюк Т.Н, Гриновець І.С., Сулим Ю.В. Черпак М.О.(UA); LNMU. № 200902693; Заявлено 24.3.09; Опубл. 27.7.09, Бюл. 14, 2009 р.
258. Grover V, Kapoor A, Malhotra R, Battu VS, Bhatia A and Sachdeva S. To assess the effectiveness of a chlorhexidinechip in the treatment of chronic periodontitis: A clinical and radiographic study. J. Indian Soc. of Periodontol. 2011; 15: 139–146. 26.
259. Jagadish Pai BS, Rajan SA, Srinivas M et al. Comparison of the efficacy of chlorhexidine varnish and chip in the treatment of chronic periodontitis. Contem. Clin. Dent. 2013; 4: 156–161.
260. Medaiah S, Srinivas M, Melath A, Girish S, Polepalle T and Dasari AB. Chlorhexidine chip in the treatment of chronic periodontitis – a clinical study. J. Clin. Diagnos Res. – 2014; 8: 25, 26.
261. Skrypnyk M, Ananieva M, Petrushanko T, Neporada K, Spivak M. Antimicrobial Activity of Chlorhexidine and Cerium Oxide Nanoparticles Composition. Acta Facultatis Medicae Naissensis 2023; 40(4). <https://doi.org/0.5937/afmnai40-41908>
262. Skrypnyk M, Petrushanko T, Neporada K, Bubnov R, Shcherbakov A, Spivak M. Effectiveness of nanocrystalline cerium dioxide for secondary prevention of inflammatory periodontal diseases in young individuals with obesity. Letters in Applied NanoBioScience.2019; 8(4): 754 – 761.
263. Charannya S, Duraivel D, Padminee K, Poorni S, Nishanthine C, Srinivasan M Comparative evaluation of antimicrobial efficacy of silver nanoparticles and 2%

chlorhexidine gluconate when used alone and in combination assessed using agar diffusion method: An In vitro study. *Contemp Clin Dent*. 2018;9:204.

264. Рибачук АВ. Обґрунтування комплексного лікування і профілактики гнійно-запальних ускладнень травматичних переломів нижньої щелепи місцевим застосуванням субстанції наночастинок срібла і золота: (лаб.-експерим. дослідж.): автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.22 / А. В. Рибачук, 2016. - 20 с.

265. Ісакова НМ, Васильчук ОС. Оцінка клінічної ефективності застосування "Траумель-С" і геля "Біонет" в комплексному лікуванні генералізованого пародонти та. *Медична наука та медична практика в Україні: проблеми розвитку та взаємодії*. Одеса, 2016. - С. 38-40.

266. Чистик Т. Місце Траумель С у комплексному лікуванні гострих одонтогенних періоститів щелеп. *Oral and General Health*. 2024, 5(3)

267. Гелей ВМ, Гелей НІ. Індивідуальний підхід до комплексного лікування гострих одонтогенних періоститів щелеп. *Клінічна стоматологія*. 2020;1: 5-11. DOI: 10.11603/2311-9624.2020.1.11215.

268. Стоян ОЮ, Соколова ІІ, Герман СІ, Томіліна ТВ. Використання гомеопатичного препарату «Traumeel®S» у комплексній терапії м'язово-суглобової дисфункції скронево-нижньощелепного суглоба. *Современная стоматология*. 2010;4:137–139

269. Predin T, Djurić M, Mirnić J, Gusić I, Nikolić N, Marković D, Andjelković A, Milasin J. Clinical and microbiological effects of the initial periodontal therapy. *Srp Arh Celok Lek*. 2014;142(1-2):10-6.

270. Silva N, Abusleme L, Bravo D, Dutzan N, Garcia-Sesnich J, Vernal R, Hernandez M, Gamonal J. Host response mechanisms in periodontal diseases. *J Appl Oral Sci*. 2015; 23(3): 329–355.

271. Komiyama Y, Kafkova LR, Barasch A, Shah GR, Grbic JT, Novak Z, Komiyama K, Novak J, Mestecky J, Moldoveanu Z. Origin of galactose-deficient immunoglobulin g in gingival crevicular fluid in periodontitis. *J Periodontol*. 2014;85(12):1779-85.

272. Demkovych A, Bondarenko Y, Shcherba V, Luchynskyy V, Vitkovskyy V, Machogan V. Quercetin effects on adaptive immune response in experimental periodontitis of bacterial-immune genesis. *Pharmacia*. 2021;68(4): 877-882.
273. Wu L, Zhang S, Zhao L, Ren Z, Hu C (2022) Global, regional, and national burden of periodontitis from 1990 to 2019: Results from the Global Burden of Disease study 2019. *J Periodontol* 93:1445–1454
274. Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, et al (2018) Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol* 89:S74–S84.
275. Чубій ІЗ, Рожко ММ. Оцінка ефективності застосування гелю кверцетину при лікуванні генералізованого пародонтиту за показниками окисної модифікації 19 білків. *Вісник проблем біології та медицини*. 2018;4(2):363-68.
276. Didenko GV, Prylutska SV, Kichmarenko YuM, Potebnya GP, Prylutsky YuI, Slobodyanik NS, et al. Evaluation of the antitumor immune response to C60 fullerene. *Mat.-wiss. u. Werkstofftech*. 2013;44(2-3):124-128.4
277. Скрипников ПМ, Силенко БЮ, Силенко ГМ, Силенко ЮІ. Клініко-патогенетичне обґрунтування застосування нанопокриттів для профілактики протезних стоматитів. *Український стоматологічний альманах*. 2014;2:95-100. 6,
278. Wang RP-H, Ho Y-S, Leung WK, Goto T, Chuen-Chung Chang R. Systemic inflammation linking chronic periodontitis to cognitive decline. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2019; 81: 63-73.
279. Sharma A. Virulence mechanisms of *Tannerella forsythia*. *Periodontol* 2000. 2010 Oct;54(1):106-16. doi: 10.1111/j.1600-0757.2009.00332.x. 10
280. Zidar A, Kristl J, Kocbek P, Zupančič Š. Treatment challenges and delivery systems in immunomodulation and probiotic therapies for periodontitis. *Expert*

- Opin Drug Deliv. 2021 Sep;18(9):1229-1244. doi: 10.1080/17425247.2021.1908260.
281. Li Y, Xu C, Mao J, Mao L, Li W, Liu Z, Shin A, Wu J, Hou L, Li D, Lin K, Liu J. ACS ZIF-8-based Nanoparticles for Inflammation Treatment and Oxidative Stress Reduction in Periodontitis. *Appl Mater Interfaces*. 2024 Jul 17;16(28):36077-36094. doi: 10.1021/acsami.4c05722
282. Dos Santos DM, Moon JI, Kim DS, Bassous NJ, Marangon CA, Campana-Filho SP, Correa DS, Kang MH, Kim WJ, Shin SR. Hierarchical Chitin Nanocrystal-Based 3D Printed Dual-Layer Membranes Hydrogels: A Dual Drug Delivery Nano-Platform for Periodontal Tissue Regeneration. *ACS Nano*. 2024 Sep 3;18(35):24182-24203. doi: 10.1021/acsnano.4c05558.
283. Mi L, Li J, Hii ARK, Zuo Z, Tang Y, Zhou W, Wu Z, Qi X. Dental cementum anchored microspheres embedded in a self-healing hydrogel for the antibacterial, anti-inflammation, osteogenic, and anti-osteoclastic management of periodontitis disease. *J Mater Chem B*. 2024 Oct 9;12(39):9947-9962. doi: 10.1039/d4tb00579a. PMID: 39072701
284. Mi G, Shi D, Wang M, Webster TJ. Reducing bacterial infections and biofilm formation using nanoparticles and nanostructured antibacterial surfaces. *Adv Healthc Mater*. 2018;7:e1800103
285. Nasiri K, Masoumi SM, Amini S, Goudarzi M, Tafreshi SM, Bagheri A, Yasamineh S, Alwan M, Arellano MTC, Gholizadeh O. Recent advances in metal nanoparticles to treat periodontitis. *J Nanobiotechnology*. 2023 Aug 21;21(1):283. doi: 10.1186/s12951-023-02042-7.
286. Makabenta JMV, Nabawy A, Li CH, Schmidt-Malan S, Patel R, Rotello VM. Nanomaterial-based therapeutics for antibiotic-resistant bacterial infections. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19:23–36 .
287. Gharbi N, Pressac M, Hadchouel M, Szwarc H, Wilson SR, Moussa F. [60] Fullerene is a powerful antioxidant in vivo with no acute or subacute toxicity. *Nano Lett*. 2005;5(12):2578–2585.

288. John J. Ryan; Henry R. Bateman; Alex Stover; Greg Gomez; Sarah K. Norton; Wei Zhao; Lawrence B. Schwartz; Robert Lenk Fullerene Nanomaterials Inhibit the Allergic Response. *J Immuno.* 2007; 179 (1): 665–672.
289. Su X, Zhang J, Qin X. CD40 up-regulation on dendritic cells correlates with Th17/Treg imbalance in chronic periodontitis in young population. *Innate Immun.* 2020;26:482–489.
290. Wei Y, Deng Y, Ma S, Ran M, Jia Y, Meng J, Han F, Gou J, Yin T, He H, et al. Local drug delivery systems as therapeutic strategies against periodontitis: a systematic review. *J Control Release.* 2021;333:269–282. Xu XW,
291. Naiff PF, Ferraz R, Cunha CF, Orlandi PP, Boechat AL, Bertho AL, Dos-Santos MC. Immunophenotyping in saliva as an alternative approach for evaluation of immunopathogenesis in chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2014;85(5):111-20.
292. Яров Ю. Динаміка імунологічних показників у ротовій рідині після запропонованої медикаментозної корекції у хворих на генералізований пародонтит при різній реактивності організму. *Вісник стоматології.* 2024; 126(1), 85–89. <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2024-51-1.16>

ДОДАТОК А
НАУКОВІ ПРАЦІ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ
РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Дубина ВО, Скрипников ПМ, Силенко ЮІ, Силенко ГМ, Чинчікова СО. Клініко-патогенетичні підходи до нових способів лікування генералізованого пародонтиту. Український стоматологічний альманах. 2014;4:66-70. *(Здобувачем проведений підбір літературних джерел, аналіз, написання статті, співавтори надавали консультативну допомогу).*
2. Дубина ВО, Силенко БЮ, Силенко ГМ. Удосконалення комплексного лікування хворих на генералізований пародонтит (огляд літератури). Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2014; 4(48):267-272. *(Дисертант особисто провів аналіз літературних статей, написав текст статті, співавтори консультували автора).*
3. Силенко ГМ, Мамонтова ТВ, Дубина ВО, Скрипников ПМ, Силенко ЮІ. Стоматологічний статус хворих із дефіцитом секреторного імуноглобуліну А у ротовій порожнині. Український стоматологічний альманах. 2015;4:28-32. *(Здобувачем проведено клінічне дослідження, збір клінічних даних, їх аналіз, статистична обробка даних, написання та оформлення статті, співавтори надавали консультативну допомогу).*
4. Dubina V, Havalkina L, Silenko B, Silenko A, Skrypnykov P, Silenko Yu. Prospects Using Nanodrugs in Dentistry. American Journal of Science and Technologies. 2016; 1(21):1070-1080. *(Здобувач оглянув та проаналізував наукові статті, написав текст статті, участь співавторів консультаційна).*
5. Коробейнікова ЮЛ, Хавалкіна ЛМ, Дубина ВО. Оцінка стану резорбції кісткової тканини за даними ортопантомограми та конусно-променевої комп'ютерної томографії. Вісник проблем біології і медицини. 2018;1 (143):358-362. *(Дисертант провів клінічне дослідження, проаналізував*

результати, провів статистичну обробку, підготував текст статті, звертався до співавторів за консультативною допомогою).

6. Дубина ВО, Хавалкіна ЛМ, Коробейнікова ЮЛ, Коробейніков ЛС. Оцінка стану кісткової тканини фронтальної ділянки щелеп у пацієнтів яким застосовували різний тип лікування у довготривалий період. Вісник проблем біології і медицини. 2018; 4 (146): 263-266 *(Автор провів клінічне дослідження та аналіз отриманих результатів, статистично обробив дані, написав та оформив статтю, співавтори консультували автора).*
7. Дубина ВО, Скрипников ПМ, Хавалкіна ЛМ, Коробейнікова ЮВ. Обґрунтування використання нанопрепарату в комплексному лікуванні хворих на хронічний генералізований пародонтит I–II ступеню. Світ медицини та біології. 2019; 3(69): 63–66. *(Здобувачем проведено клінічне дослідження, аналіз отриманих даних та їх статистична обробка, підготував та оформив текст статті, співавтори надавали консультативну допомогу).*
8. Дубина ВО, Скрипников ПМ. Порівняльний аналіз застосування антигомотоксичного препарату та нанопрепарату в комплексному лікуванні хронічного генералізованого пародонтиту I-II ступеня. Вісник проблем біології і медицини. 2024; 3 (174):401–408. *(Здобувач провів клінічне дослідження, отримав та проаналізував результати та статистично обробив їх, написав та оформив статтю, співавтори консультували здобувача).*
9. Дубина ВО, Скрипников ПМ, Кабалей АВ. Результати визначення пародонтопатогенів у пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом залежно від ступеня запалення. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2024; 3 (87): 82–85. *(Дисертант провів збір клінічних даних, провів ПЦР дослідження, проаналізував отримані результати та провів їх статистичну обробку, написав і оформив статтю, співавтори надавали*

консультативну допомогу).

10. Дубина ВО, Скрипников ПМ, Ізмайлова ОВ. Оцінка впливу антигомотоксичного препарату та нанопрепарату на спектр пародонтопатогенів та концентрацію SIgA у динаміці лікування хронічного генералізованого пародонтиту. Вісник проблем біології і медицини. 2024; 4 (175): 651-659. *(Здобувач провів клінічне та лабораторне дослідження та аналіз результатів, статистичну обробку даних, написання та оформлення статті, співавтори надавали консультативну допомогу).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

1. Скрипников ПМ, Хавалкіна ЛМ, Хміль ТА, Дубина ВО, винахідники; Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», власник патенту. Спосіб лікування генералізованого пародонтиту I та II ступенів тяжкості. Патент України UA103560U. 25.12.2015, Бюл. №24.
2. Скрипников ПМ, Хавалкіна ЛМ, Дубина ВО, винахідники; Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», власник патенту. Спосіб лікування хронічного генералізованого пародонтиту I та II ступенів тяжкості із застосуванням нанопрепарату "Фулерен С 60". Патент UA125525. 10.05.2018, Бюл. №9.

ДОДАТОК Б

АПРОБАЦІЯ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Науково-практична конференція «Актуальні проблеми терапевтичної та дитячої стоматології» (м. Полтава, 2014).
2. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Мультидисциплінарний підхід в лікуванні ортодонтичних пацієнтів». Ортодонтичні читання, присвячені пам'яті професора Л.П.Григор'євої (м. Полтава, 2015).
3. Обласна науково-практична конференція «Новітні технології в підходах до профілактики та лікування в дитячій стоматології» (м. Полтава, 2017).
4. III Хортицькій стоматологічний форум (м. Запоріжжя, 2017).
5. Обласна науково-практична конференція «Сучасні методи профілактики та лікування в дитячій стоматології» (м. Полтава, 2017).
6. Міжнародна заочна науково-практична конференція, присвячена 95-річчю від дня народження професора П.Т. Максименка «Актуальні питання стоматології» (м. Полтава, 2018).
7. IV Хортицькій стоматологічний форум (м. Запоріжжя, 2018).
8. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Питання алергії та імунітету в розвитку основних стоматологічних захворювань. Клінічні та патогенетичні аспекти» (м. Полтава, 2024).

ДОДАТОК В

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ
РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЙНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

ЗАТВЕРДЖУЮ

Генеральний директор
КНП «Чернігівська обласна
стоматологічна поліклініка»
Чернігівської обласної ради
Сергій ГОРБАНЬ
«10» вересня 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб лікування хронічного генералізованого пародонтиту I та II ступеня тяжкості з застосуванням нанопрепарату Фуллерен C60.
Найменування пропозиції для впровадження
2. Українська медична стоматологічна академія, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23.
Установа-розробник, її поштова адреса
3. Скрипников П.М., Хавалкіна Л.М., Дубина В.О., Хміль Т.А.
П.І.П. авторів
4. Джерело інформації: Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я, Київ, 2020. - Випуск 6, - С.226-227.
5. Впроваджено: КНП «Чернігівська обласна стоматологічна поліклініка» ЧОР м. Чернігів.
Найменування лікувально-профілактичної установи
6. Терміни впровадження: 2020-2021 рр.
7. Загальна кількість спостережень: 40
8. Ефективність впровадження за критеріями джерела інформації.
Усунення запальних та застійних явищ в тканинах пародонту, покращення мікроциркуляції в тканинах, зміна мікробної колонізації пародонтальних кишень. Таким чином, загальні результати спостереження підтвердили ефективність впровадженого лікування.
9. Зауваження: немає
10. Відповідальний за впровадження:

Медичний директор _____ Т. В. Солошенко

ЗАТВЕРДЖУЮ

В.о.директора КНП СОР «Сумська
обласна клінічна стоматологічна
поліклініка»

Володимир САВЧЕНКО
2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб лікування хронічного генералізованого пародонтиту І та ІІ ступеня тяжкості з застосуванням нанопрепарату Фуллерен С60.
Найменування пропозиції для впровадження
2. Українська медична стоматологічна академія, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка 23
Установа-розробник, її поштова адреса
3. Скрипников П.М., Хавалкіна Л.М., Дубина В.О., Хміль Т.А.
п.і.п авторів
4. Джерело інформації: Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я, Київ, 2020. - Випуск 6, - С.226-227.
5. Впроваджено: КНП СОР «Сумська обласна клінічна стоматологічна поліклініка» м. Суми
Найменування лікувально-профілактичної установи
6. Терміни впровадження: 2020-2021.
7. Загальна кількість спостережень: 42
8. Ефективність впровадження за критеріями джерела інформації.
Усунення запальних та застійних явищ в тканинах пародонту, покращення мікроциркуляції в тканинах, зміна мікробної колонізації пародонтальних кишень. Таким чином, загальні результати спостереження підтвердили ефективність впровадженого лікування.
9. Зауваження: немає
10. Відповідальний за впровадження:

Заступник директора з
медичної частини

Інна ПОЛЯКОВА

Затверджую
Головний лікар КП «Полтавський
обласний центр стоматології –
стоматологічна клінічна поліклініка»
професор Скрипников П.М.

«15» березня 2021 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб лікування хронічного генералізованого пародонтиту I та II ступеня тяжкості з застосуванням нанопрепарату Фуллерен C60.
Найменування пропозиції для впровадження
2. Українська медична стоматологічна академія, 36011, м.Полтава, вул. Шевченка 23
Установа-розробник, її поштова адреса
3. Скрипников П.М., Хавалкіна Л.М., Дубина В.О., Хміль Т.А.
п.і.п авторів
4. Джерело інформації: Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я, Київ, 2020. - Випуск 6,- С.226-227.
5. Впроваджено: КП «Полтавський обласний центр стоматології – стоматологічна клінічна поліклініка», м. Полтава
Найменування лікувально-профілактичної установи
6. Терміни впровадження: 2020-2021 рр.
7. Загальна кількість спостережень: 46
8. **Ефективність впровадження за критеріями джерела інформації.** Усунення запальних та застійних явищ в тканинах пародонту, покращення мікроциркуляції в тканинах, зміна мікробної колонізації пародонтальних кишень. Таким чином, загальні результати спостереження підтвердили ефективність впровадженого лікування.
9. **Зауваження:** немає
10. **Відповідальний за впровадження:**

Заступник головного лікаря з
медичної частини _____

Н.А. Лупаца