

Державна установа  
«ІНСТИТУТ СТОМАТОЛОГІЇ ТА ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ХІРУРГІЇ  
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікована наукова  
праця на правах рукопису

**АДУБЕЦЬКА АЛІНА ЮРІЇВНА**

616.31-08-039.71:[616-053.8+616.31-002+616.13.002.2-004.6]

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТА**  
**ЛІКУВАННЯ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ДЕНТАЛЬНІЙ ІМПЛАНТАЦІЇ**

14.01.22-стоматологія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень.

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

\_\_\_\_\_ А.Ю. Адубецька

Науковий консультант

Шнайдер Станіслав Аркадійович  
доктор медичних наук, професор

Полтава – 2026

## АНОТАЦІЯ

**Адубецька А.Ю. Патогенетичне обґрунтування профілактики та лікування ускладнень при дентальній імплантації.** – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія. – Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії національної академії медичних наук України», Одеса. – Полтавський державний медичний університет, Полтава, 2026.

Дисертаційна робота присвячена теоретичному узагальненню та новому вирішенню актуальної наукової проблеми в стоматології, що полягає в підвищенні ефективності лікування та профілактики ускладнень під час дентальної імплантації у пацієнтів із періімплантитом на тлі атеросклерозу та пародонтиту.

Метою даного дослідження патогенетичне обґрунтування концепції диференційованого підходу до лікування та профілактики ускладнень під час дентальної імплантації у пацієнтів з атеросклерозом шляхом використання препаратів, що поліпшують мікроциркуляцію та реологічні властивості крові й чинять ангіо- та нейропротекторну дію, нормалізують вуглеводний і ліпідний обміни та підтримують метаболічні процеси, сприяють нормалізації мінерального обміну й остеогенезу та пригнічують резорбцію кісткової тканини, забезпечують протизапальний, антиоксидантний, антимікробний, пародонтопротекторний, ремінералізуючий і детоксикаційний ефекти, корегують мікробіоценоз та підвищують місцеву неспецифічну резистентність.

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

Нами проведені клінічні дослідження 67 пацієнтів, які мали в анамнезі супутню патологію – пародонтит та атеросклероз, віком від 25 до 55 років, що звернулися до ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України»

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

У пацієнтів віком 25–55 років із періімплантитом встановлено високий рівень кумулятивного ураження твердих тканин зубів, що відображає тривалий і клінічно значущий каріозний анамнез. Інтегральний індекс КПВп становив  $18,91 \pm 0,64$ , тоді як усереднений показник по Україні для дорослого населення був нижчим і дорівнював  $13,73 \pm 0,22$ . Структурний аналіз КПВп засвідчив, що активний каріозний процес у даної когорти виражений мінімально: компонент «К» становив  $0,58 \pm 0,09$ , що відповідає 3,1 % у загальній структурі індексу. Натомість провідними складовими були віддалені наслідки карієсу та перенесених ускладнень, що формували основну частку загального ураження. Зокрема, частка видалених зубів (компонент «В») становила  $5,54 \pm 0,37$ , або 29,3 %, зубів під коронками (компонент «Кр») –  $5,39 \pm 0,35$ , або 28,5 %, а ділянок, заміщених імплантатами (компонент «І») –  $4,18 \pm 0,29$ , або 22,1 %. Компонент пломбованих зубів (компонент «П») був помірним і дорівнював  $3,23 \pm 0,28$ , що відповідало 17,1 %. Сукупне домінування компонентів «В», «Кр» та «І» за наявності низької частки «К» характеризує стан, за якого більшість втрат твердих тканин і зубів відбулася задовго до маніфестації періімплантиту, з формуванням значної ортопедичної та імплантологічного «навантаження» на зубощелепну систему. Така структура індексу відображає не стільки актуальну активність карієсу, скільки наслідки його хронічного перебігу з повторними епізодами ускладнень, протезуванням та заміщенням дефектів, що є клінічно

важливим у контексті планування вторинної профілактики та довготривалого супроводу пацієнтів із дентальними імплантатами. Пародонтальний статус у пацієнтів із періімплантитом характеризувався вираженим запальним компонентом і суттєвими відхиленнями від усереднених показників для відповідних вікових груп. Індекс РМА становив  $52,940 \pm 5,600$ , що перевищувало середній показник по Україні  $35,36 \pm 4,730$  та вказувало на значну поширеність запалення ясен і папілярно-маргінальних структур. Клінічні прояви запальної реакції підтверджувалися також індексом кровоточивості за Mühlemann і Son, який у досліджуваній когорті дорівнював  $1,520 \pm 0,365$ , тоді як середній показник по Україні становив  $1,020 \pm 0,250$ . Це свідчить про підвищену схильність до кровоточивості як маркеру активного запалення та підкреслює незадовільний контроль локальних факторів ризику в періімплантатній ділянці. Додатково порушення стану слизової та запально-дистрофічні зміни підтверджувалися результатами проби Шиллера–Писарева: показник у пацієнтів із періімплантитом становив  $2,450 \pm 0,460$  проти  $1,840 \pm 0,330$  у середньому по Україні. Сукупність цих індексів формує узгоджену клінічну картину стійкого запального ураження тканин пародонту, яке може виступати як фоновий чинник виникнення та прогресування періімплантиту й обумовлювати потребу в розширених профілактичних заходах і регулярному диспансерному контролі. Рівень гігієни порожнини рота у пацієнтів із періімплантитом був недостатнім, що підтверджувалося підвищенням індексів, які характеризують накопичення м'якого зубного нальоту, площу його розповсюдження та інтенсивність мінералізованих відкладень. Індекс Silness–Löe у досліджуваній групі становив  $2,19 \pm 0,18$ , тоді як середній показник по Україні для вікової групи 30–50 років дорівнював  $1,55 \pm 0,14$ . Індекс Stallard, що відображає площу покриття зубних поверхонь нальотом, у пацієнтів із періімплантитом становив  $2,37 \pm 0,21$  проти  $1,62 \pm 0,15$  у середньому по Україні. Інтенсивність зубного каменю також була

більшою і дорівнювала  $2,17 \pm 0,16$  порівняно з  $1,85 \pm 0,13$  у національних референтних даних. Такі значення свідчать про стійке накопичення бактеріального біофільму та його мінералізацію, що створює сприятливі умови для підтримання хронічного запалення в пародонтальних і періімплантатних тканинах. Виявлені порушення гігієнічного статусу мають практичне значення для обґрунтування необхідності інтенсифікації професійної гігієни, індивідуалізованого навчання пацієнтів гігієнічним навичкам, а також формування цільових програм профілактичного супроводу осіб із встановленими імплантатами з метою зниження ризику розвитку та прогресування періімплантиту.

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

Встановлено, що генетично детерміновані особливості запальної відповіді та тромбоцитарної ланки гемостазу можуть модифікувати перебіг ранніх ускладнень дентальної імплантації, впливаючи на стабільність остеоінтеграції та ризик періімплантного запалення. У межах молекулярно-генетичного аналізу проведено порівняльне генотипування поліморфізмів rs16944 гена IL1B (C3953T), rs1800629 гена TNF- $\alpha$  (G-308A) та rs5918 гена ITGB3 (T1565C) у пацієнтів із ускладненнями імплантації та втратою імплантатів і в осіб із довготривалим функціонуванням імплантатів без ускладнень, що дозволило оцінити потенційний внесок цих SNP у формування індивідуального ризику. Показано, що для поліморфізмів прозапальних цитокінів IL1B та TNF- $\alpha$  в досліджуваний вибірці не виявлено переконливих відмінностей у розподілі частот алелів і генотипів між групами пацієнтів з ускладненим перебігом імплантації та контролем, що узгоджується з положенням про неоднозначність асоціацій цитокінових варіантів із невдачами імплантації та підкреслює необхідність комплексного урахування клінічних модифікаторів ризику. Такий

результат є важливим з позицій персоніфікованого прогнозування, оскільки акцентує, що ізольована оцінка варіантів IL1B і TNF- $\alpha$  не забезпечує достатньої прогностичної цінності без інтеграції з факторами середовища й анамнезу та без аналізу взаємодій «ген–середовище», які здатні суттєво змінювати реалізацію спадкової схильності. Натомість уперше для контингенту пацієнтів із ранніми ускладненнями дентальної імплантації продемонстровано асоціацію поліморфізму rs5918 гена ITGB3 (T1565C), що кодує  $\beta$ 3-субодиницю тромбоцитарного рецептора фібриногену (GPIIb/IIIa), із підвищенням імовірності тромбоутворення під час імплантації, що може виступати патогенетично значущою ланкою порушення ранніх репаративних процесів у зоні імплантату. Обґрунтовано, що носійство мінорного алеля C та відповідних генотипних комбінацій асоціюється з більшою схильністю тромбоцитів до агрегації, що потенційно погіршує мікроциркуляторне забезпечення ділянки імплантації, модифікує архітекtonіку фібринової мережі та може створювати несприятливі умови для стабільного формування первинного матриксу загоєння і подальшої остеоінтеграції. Таким чином, доведено доцільність включення оцінки поліморфізму ITGB3 rs5918 до індивідуалізованої стратифікації ризику ранніх ускладнень імплантації, що відкриває можливості для своєчасного визначення груп підвищеного тромботичного ризику та патогенетично обґрунтованого планування профілактичних заходів у пацієнтів, яким проводиться дентальна імплантація.

Експериментальні дослідження були проведені на 45 білих щурах 2-х місячного віку з метою розробки та вивчення ефективності лікувально-профілактичного комплексу.

При утриманні, годуванні, догляді та виведенні щурів з експерименту керувалися Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження (№ +1759-V1 від 15.12 2009 р.) з урахуванням правил Європейської конвенції

про захист хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та наукових цілях (Страсбург, 18 березня 1986 р.)

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

В експериментальній частині розділу проведено моделювання стану після фіксації імплантату з метою виявлення патогенетично значущих метаболічних та запальних зрушень у тканинах пародонту, альвеолярній кістці верхньої щелепи та сироватці крові щурів, а також здійснено їх корекцію запропонованим комплексом лікувально-профілактичних заходів. Стан досліджуваних тканин оцінювали за показниками маркерів запалення (активності кислої фосфатази та еластази), інтенсифікації перекисного окислення ліпідів (вмісту малонового діальдегіду), активності антиоксидантного ферменту каталази з розрахунком антиоксидантно-прооксидантного індексу, а також за критеріями неспецифічної резистентності та дисбіозу порожнини рота (активності лізоциму, уреазу та ступеня дисбіозу). Після фіксації імплантату в гомогенатах ясен встановлено різке посилення запальної реакції, що проявлялося зростанням активності кислої фосфатази з  $22,32 \pm 1,23$  до  $60,21 \pm 3,25$  мккат/кг та підвищенням активності еластази з  $65,81 \pm 2,84$  до  $98,42 \pm 3,42$  мккат/кг, одночасно виявлено ознаки оксидативного стресу: активність каталази знижувалася з  $9,61 \pm 0,68$  до  $5,13 \pm 0,34$  мккат/кг, вміст МДА зростав з  $17,23 \pm 1,12$  до  $35,14 \pm 2,14$  ммоль/кг, а антиоксидантно-прооксидантний індекс зменшувався з  $5,57 \pm 0,28$  до  $1,45 \pm 0,11$  у.о. Порушення місцевого неспецифічного імунітету характеризувалися підвищенням активності уреазу з  $0,78 \pm 0,05$  до  $1,21 \pm 0,08$  мккат/кг, зниженням активності лізоциму зі  $110 \pm 6$  до  $76 \pm 3$  Од/л та збільшенням ступеня дисбіозу з  $1,05 \pm 0,09$  до  $1,52 \pm 0,10$ , що свідчить про посилення контамінації умовно-патогенної

мікробіоти на тлі ослаблення антимікробного захисту. У кістковій тканині після імплантації відзначено одночасну активацію процесів остеогенезу та резорбції: загальна протеолітична активність зростала з  $294,32 \pm 14,21$  до  $452,34 \pm 21,32$  мккат/кг, активність еластази підвищувалася з  $14,82 \pm 1,12$  до  $40,01 \pm 2,21$  мккат/кг, активність лужної фосфатази збільшувалася з  $24,72 \pm 1,23$  до  $33,14 \pm 1,47$  мккат/кг, тоді як активність кислої фосфатази зростала з  $3,0 \pm 0,24$  до  $8,21 \pm 0,37$  мккат/кг, що супроводжувалося зниженням індексу мінералізації з  $8,24 \pm 0,65$  до  $4,03 \pm 0,27$ . У сироватці крові фіксація імплантату асоціювалася з підвищенням загальної протеолітичної активності з  $1,75 \pm 0,12$  до  $3,0 \pm 0,21$  нкат/л, зниженням індексу ІТ/ЗПА з  $0,71 \pm 0,05$  до  $0,33 \pm 0,02$ , а також зростанням МДА з  $0,55 \pm 0,02$  до  $0,70 \pm 0,03$  ммоль/л у поєднанні зі зниженням активності каталази з  $0,24 \pm 0,01$  до  $0,14 \pm 0,01$  мкат/л та зменшенням АПІ з  $4,36 \pm 0,21$  до  $1,9 \pm 0,10$  у.о, що відображає системну активацію запалення та ПОЛ на тлі пригнічення антиоксидантного захисту і антипротеазної ланки крові.

Застосування лікувального комплексу протягом 30 діб після фіксації імплантату забезпечувало суттєву корекцію виявлених порушень у тканинах ясен, кістковій тканині та сироватці крові щурів. У слизовій оболонці ясен на тлі терапії активність кислої фосфатази знижувалася до  $24,14 \pm 1,84$  мккат/кг, а активність еластази – до  $72,01 \pm 2,31$  мккат/кг, що практично відповідало рівню показників інтактних тварин; паралельно нормалізувалися показники ПОЛ-АОС: активність каталази підвищувалася до  $8,12 \pm 0,52$  мккат/кг, вміст МДА зменшувався до  $19,81 \pm 1,62$  ммоль/кг, а АПІ зростав до  $4,10 \pm 0,22$  у.о. Комплекс виявляв антимікробну та імуномодулюючу дію, знижуючи активність уреаз до  $0,90 \pm 0,07$  мккат/кг, підвищуючи активність лізоциму до  $98 \pm 5$  Од/л та зменшуючи ступінь дисбіозу до  $1,19 \pm 0,09$ . У кістковій тканині лікувальний комплекс суттєво обмежував резорбтивні процеси та посилював остеогенез: активність еластази знижувалася до  $17,05 \pm 1,34$  мккат/кг, загальна протеолітична

активність підвищувалася до  $531,24 \pm 26,14$  мккат/кг, активність лужної фосфатази зростала до  $50,23 \pm 2,36$  мккат/кг, активність кислої фосфатази зменшувалася до  $5,78 \pm 0,42$  мккат/кг, а індекс мінералізації відновлювався до  $8,69 \pm 0,53$ , що узгоджується з висновком про повне запобігання індукованій імплантацією резорбції та максимальне стимулювання остеогенезу. У сироватці крові на тлі лікування загальна протеолітична активність знижувалася до  $2,12 \pm 0,16$  нкат/л, індекс ІТ/ЗПА підвищувався до  $0,54 \pm 0,03$ , а показники ПОЛ-АОС набували значень, близьких до інтактних: активність каталази зростала до  $0,26 \pm 0,02$  мкат/л, МДА знижувався до  $0,58 \pm 0,02$  ммоль/л, АПІ підвищувався до  $4,48 \pm 0,24$  у.о. Отже, експериментально доведено, що фіксація імплантату індукує виражене запалення, оксидативний стрес, зниження неспецифічної резистентності та дисбіоз із порушенням ремоделювання кісткової тканини, тоді як запропонований лікувальний комплекс забезпечує протизапальну, антиоксидантну, антимікробну та адаптогенну корекцію, стабілізує систему ПОЛ-АОС, підвищує місцевий антимікробний захист і підтримує сприятливі умови для остеогенезу та мінералізації в зоні імплантації.

Відповідно, розробка та впровадження ефективного лікувально-профілактичного комплексу для пацієнтів з атеросклерозом на тлі періімплантиту стає важливим напрямком дослідження.

У поглиблених дослідженнях ефективності запропонованого лікувально-профілактичного комплексу із оглянутих пацієнтів було відібрано 67 осіб, яких було поділено на 2 групи:

- 1 група – порівняння, (пацієнти з періімплантитом, які отримували тільки базову терапію за протоколом  $n=28$ );
- 2 група – основна, (пацієнти з періімплантитом, які додатково до базової терапії застосовували лікувально-профілактичний комплекс,  $n=39$ ).

При цьому в обох групах в початковому стані, через 6 місяців, 1 рік і 2 роки оцінювався стоматологічний статус.

У біохімічних дослідженнях брало участь 40 пацієнтів. Пацієнтів було поділено на 3 групи (10 осіб – соматично здорові пацієнти; 15 осіб – основна група; 15 осіб – група порівняння). При цьому біохімічні показники ротової рідини визначалися в початковому стані, через 1 місяць, 6 місяців та 1 рік.

У клінічній частині розділу приведена оцінка ефективності застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу у пацієнтів із періімплантитом на тлі атеросклерозу за динамікою показників стану тканин пародонту та гігієни порожнини рота впродовж 3, 6 місяців і 1 року спостереження. У вихідному стані в обох клінічних групах виявлено виражені запально-деструктивні зміни пародонту: індекс РМА перевищував 50 % ( $54,46 \pm 5,22$  в основній групі та  $51,43 \pm 4,94$  у групі порівняння), а індекс кровоточивості становив  $1,63 \pm 0,15$  та  $1,41 \pm 0,14$  відповідно, що характеризує активний перебіг запалення. У групі порівняння, де застосовували лише базову протоколізовану терапію, через 3 місяці зафіксовано зростання РМА до  $60,22 \pm 5,89$ , а кровоточивість залишалася практично незмінною ( $1,48 \pm 0,14$ ), у подальшому через 6 місяців і 1 рік показники РМА коливалися на високому рівні  $54,17 \pm 5,37$  і  $52,94 \pm 5,25$  при стабільній кровоточивості близько 1,45, що відображає відсутність клінічно значущого та стійкого протизапального ефекту. Натомість у основній групі додаткове включення лікувально-профілактичного комплексу забезпечило швидку позитивну динаміку: уже через 3 місяці РМА знизився до  $25,31 \pm 2,34$  із подальшим утриманням на рівні  $22,14 \pm 2,09$  через 6 місяців; через 1 рік відзначено підвищення РМА до  $31,65 \pm 3,18$ , однак цей показник залишався істотно нижчим за вихідний та значно меншим, ніж у групі порівняння. Аналогічні зміни простежено для кровоточивості: у основній групі вона зменшувалася до  $1,22 \pm 0,11$  через 3 місяці та до  $1,17 \pm 0,10$  через 6 місяців із

утриманням на рівні  $1,29 \pm 0,12$  через 1 рік, тоді як у групі порівняння показник фактично не змінювався протягом усього періоду спостереження.

Оцінка гігієни порожнини рота засвідчила співмірність груп до початку лікування: індекс Silness–Löe становив  $2,25 \pm 0,20$  в основній групі та  $2,13 \pm 0,21$  у групі порівняння, індекс Stallard –  $2,48 \pm 0,23$  та  $2,25 \pm 0,22$  відповідно. За умови базової терапії у групі порівняння через 3 місяці показники гігієни практично не змінювалися (Silness–Löe  $2,11 \pm 0,22$ ; Stallard  $2,14 \pm 0,21$ ), а через 6 місяців і 1 рік залишалися на рівні  $2,21 \pm 0,22$ – $2,14 \pm 0,20$  та  $2,17 \pm 0,21$ – $2,18 \pm 0,22$ , що свідчить про відсутність стійкого покращення контролю біоплівки. У пацієнтів основної групи на тлі застосування лікувально-профілактичного комплексу індекс Silness–Löe знижувався до  $1,45 \pm 0,13$  через 3 місяці та стабілізувався на рівні  $1,43 \pm 0,12$  через 6 місяців із подальшим зменшенням до  $1,40 \pm 0,12$  через 1 рік; індекс Stallard мав поступову тенденцію до зниження з  $2,48 \pm 0,23$  до  $2,21 \pm 0,21$  і  $2,19 \pm 0,20$ , а через 1 рік досягав  $1,93 \pm 0,18$ . Таким чином, клінічні результати підтверджують, що додавання розробленого лікувально-профілактичного комплексу до стандартної терапії забезпечує виражене та тривале зменшення запальної реакції пародонту й одночасно сприяє покращенню гігієнічного статусу порожнини рота, тоді як базова протоколізована терапія характеризується обмеженим і нестійким ефектом упродовж річного спостереження.

Нами також проведено оцінку біохімічних показників ротової рідини у пацієнтів із періімплантитом на тлі пародонтиту та атеросклерозу до лікування та в процесі лікувально-профілактичних заходів із порівнянням ефективності базової протоколізованої терапії та її поєднання з розробленим лікувально-профілактичним комплексом. Отримані результати свідчать, що на вихідному етапі в обох клінічних групах наявні суттєві метаболічні порушення в порожнині рота, які характеризуються вираженим запаленням (підвищення

активності еластази більш ніж у 7 разів відносно соматично здорових осіб), інтенсифікацією процесів перекисного окиснення ліпідів (зростання вмісту МДА у 1,7–1,9 рази), пригніченням антиоксидантної системи (зниження активності каталази на 33,3–43,3 % та зменшення антиоксидантно-прооксидантного індексу більш ніж у 2,5 рази), а також дисбалансом системи «антимікробний захист – бактеріальна контамінація» (підвищення активності уреазу у 3,6 рази, зниження активності лізоциму у 1,95 рази та збільшення ступеня дисбіозу більш ніж у 6 разів). Додатково встановлено порушення показників ліпідного обміну ротової рідини: вміст тригліцеридів і загального холестерину до лікування перевищував рівень здорових пацієнтів більш ніж у 2 рази.

Проведення лише базової терапії у групі порівняння зумовлювало короткочасну позитивну динаміку окремих показників через 1 місяць (зниження активності еластази у 1,5 рази, активності уреазу на 45,6 % та підвищення активності лізоциму на 27,5 %), однак на віддалених етапах спостереження (3–12 місяців) активність еластази залишалася на рівні вихідних значень і перевищувала норму більш ніж у 6 разів, вміст МДА змінювався недостовірно та через 1 рік перевищував початковий рівень, активність каталази зберігалася зниженою, індекс АПІ залишався пригніченим, а показники мікробної контамінації і дисбіозу мали тенденцію до прогресування: ступінь дисбіозу через 3–12 місяців перевищував вихідний рівень, активність уреазу знову зростала до значень, близьких до початкових, тоді як активність лізоциму на віддалених термінах була не лише нижчою за норму, але й нижчою за показники до лікування. Показники ліпідного обміну у групі порівняння також не мали стійкої нормалізації: зниження тригліцеридів було помірним і нестійким, а рівень холестерину залишався стабільно підвищеним на всіх термінах контролю.

Натомість у пацієнтів основної групи додаткове застосування лікувально-профілактичного комплексу на тлі базової терапії забезпечувало виражений та пролонгований ефект. Уже через 1 місяць відзначали достовірне зниження активності еластази у 3,5 рази з подальшим зменшенням у 4,3–5,3 рази через 3–6 місяців та збереженням низького рівня через 1 рік; вміст МДА достовірно знижувався до значень, що відповідали показникам соматично здорових пацієнтів протягом усього періоду спостереження. Одночасно реєстрували стійке підвищення активності каталази (на 41,1 % через 1 місяць і до 88,2 % через 1 рік), що супроводжувалося суттєвим зростанням індексу АПІ у 2,3–2,4 рази та його перевищенням рівня здорових осіб через 6–12 місяців. В системі місцевої неспецифічної реактивності встановлено ефективне зниження активності уреазы у 2,1–3,2 рази з наближенням до норми та підвищення активності лізоциму до рівня здорових пацієнтів через 6 місяців із збереженням цього ефекту через 1 рік; ступінь дисбіозу достовірно зменшувався, через 6 місяців відповідав показникам здорових осіб і залишався близьким до них через 12 місяців. Крім того, під впливом комплексу препаратів відзначено нормалізацію ліпідного обміну ротової рідини: рівень тригліцеридів через 6–12 місяців достовірно знижувався та через 1 рік відповідав нормі, а рівень холестерину досягав нормальних значень уже через 3 місяці та утримувався близьким до них у подальшому.

Проведена нами оцінка рівня функціональних реакцій у порожнині рота пацієнтів із періімплантитом за коливаннями в окремих пробах величини рН ротової рідини показала, що амплітуда  $\Delta\text{pH}$  є інформативним інтегральним індикатором стабільності кислотно-лужного гомеостазу та чутливо відображає дисбаланс буферних систем слини за умов активного запалення. У вихідному стані як в основній групі, так і в групі порівняння реєстрували клінічно значиму нестабільність ротового рН:  $\Delta\text{pH}$  становила  $0,38 \pm 0,04$  та  $0,36 \pm 0,03$  відповідно,

що суттєво перевищувало фізіологічний діапазон і свідчило про глибокі порушення локальної буферної системи, характерні для периімплантиту. Доведено, що включення лікувально-профілактичного комплексу до базової терапії забезпечувало достовірне відновлення кислотно-лужної рівноваги: через 6 місяців у пацієнтів основної групи  $\Delta pH$  знизилася до  $0,22 \pm 0,04$  із високою вірогідністю відмінностей як від вихідного рівня, так і від групи порівняння, тоді як у пацієнтів, яким проводили лише базову терапію, показник практично не змінювався ( $0,33 \pm 0,02$ ). Через 1 рік спостереження ефект комплексного втручання був ще більш виразним: у основній групі  $\Delta pH$  становило  $0,14 \pm 0,01$  ( $p < 0,001$ ), тобто майже втричі нижче за вихідну величину та більш ніж удвічі нижче, ніж у групі порівняння ( $0,32 \pm 0,03$ ;  $p < 0,001$ ), де достовірних позитивних зрушень не зафіксовано.

Отже, у дисертаційній роботі представлено патогенетично, експериментально та клінічно обґрунтоване рішення актуальної проблеми стоматології – лікування та профілактика ускладнень під час дентальної імплантації у пацієнтів на тлі пародонтиту та атеросклерозу. Показано, що у пацієнтів із периімплантитом спостерігається виражене погіршення стоматологічного статусу, з домінуванням віддалених наслідків карієсу та недостатнім рівнем профілактичного супроводу. Комплексна індексна оцінка підтвердила суттєву активність запального процесу в тканинах пародонта, високий рівень зубного нальоту й каменю та значну гігієнічну обтяженість, що обґрунтовує доцільність впровадження цільових програм комплексної профілактики для осіб із дентальними імплантатами.

Молекулярно-генетичні дослідження засвідчили неоднорідність внеску окремих генетичних чинників у формування ризику ускладнень. При цьому виявлення специфічних генотипних профілів може мати практичне значення для оцінки індивідуальної схильності та персоніфікації профілактичних заходів.

Експериментально доведено, що імплантація супроводжується активацією запалення, оксидативних порушень, ушкодженням клітинних мембран, зниженням антиоксидантного й антимікробного захисту та формуванням дисбіотичних змін, а також дисбалансом процесів кісткового ремоделювання. Застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу запобігало розвитку зазначених порушень, стабілізувало адаптаційні реакції, посилювало неспецифічну резистентність, підтримувало антиоксидантний та антимікробний захист і створювало сприятливі умови для перебігу остеогенезу.

Клінічно встановлено, що стандартна базова терапія не забезпечує стійкої нормалізації стану пародонта й гігієнічних показників у віддалені терміни спостереження, тоді як включення лікувально-профілактичного комплексу сприяє регресу запальної реакції, зменшенню мікробної контамінації та підтриманню досягнутих поліпшень при повторних курсах. Біохімічні дослідження ротової рідини підтвердили наявність запально-оксидативних змін, пригнічення антиоксидантного та антимікробного захисту, дисбіозу й порушень ліпідного обміну, які під впливом комплексу мають тенденцію до нормалізації. Показано, що періімплантит супроводжується нестабільністю кислотно-лужного гомеостазу порожнини рота, тоді як комплексна корекція сприяє відновленню кислотно-лужної стабільності. Біофізичні методи моніторингу підтвердили зменшення проявів запалення ясен, стабілізацію клітинних функціональних реакцій та більш сприятливу динаміку показників кісткового метаболізму. Таким чином, запропонований лікувально-профілактичний комплекс володіє вираженою протизапальною, антиоксидантною, протимікробною, антидисбіотичною, мембранопротекторною, остеотропною та пародонтопротекторною дією і демонструє високу лікувально-профілактичну ефективність у найближчі та віддалені терміни спостереження.

**Ключові слова:** периімплантит, атеросклероз, стан тканин порожнини рота, молекулярно-генетичні дослідження, експериментальне встановлення імплантів, активність ферментів, дисбіоз, діагностика, біохімічні маркери ротової рідини, біофізичні дослідження, лікувально-профілактичний комплекс.

## SUMMARY

Adebetska A.Y. **Pathogenetic Justification for Prevention and Treatment of Complications in Dental Implantation.** – Qualifying scientific work on the right of manuscripts.

Dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences in specialty 14.01.22 – Stomatology. – State Establishment "Institute of Stomatology and Maxillofacial Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Odesa. – Poltava State Medical University, Poltava, 2026.

The dissertation is dedicated to the theoretical generalization and new solution of a relevant scientific problem in dentistry, which consists in improving the effectiveness of treatment and prevention of complications during dental implantation in patients with peri-implantitis against the background of atherosclerosis.

The aim of this study is to pathogenetically substantiate the concept of a differentiated approach to the treatment and prevention of complications during dental implantation in patients with atherosclerosis through the use of drugs that improve microcirculation and rheological properties of blood and exert angio- and neuroprotective effects, normalize carbohydrate and lipid metabolism and support metabolic processes, promote normalization of mineral metabolism and osteogenesis and inhibit bone tissue resorption, provide anti-inflammatory, antioxidant, antimicrobial, parodontoprotective, remineralizing, and detoxifying effects, restore intestinal microflora and increase local nonspecific resistance.

To achieve the set goal of the dissertation research, we conducted clinical-laboratory and experimental studies.

We conducted clinical studies of 67 patients who had a history of concomitant pathology – periodontitis and atherosclerosis, aged from 25 to 55 years, who sought

treatment at the State Establishment "Institute of Stomatology and Maxillofacial Surgery, NAMS of Ukraine".

The patients selected for clinical-laboratory studies provided written consent for the conduct of the studies and material collection according to the clinical research protocol, which was approved by the bioethics committee.

In patients aged 25–55 years with peri-implantitis, a high level of cumulative damage to hard dental tissues was established, reflecting a long and clinically significant caries history. The integral index DMFS was  $18.91 \pm 0.64$ , while the average indicator for Ukraine for the adult population was lower and equaled  $13.73 \pm 0.22$ . Structural analysis of DMFS showed that the active caries process in this cohort was minimally expressed: the "D" component was  $0.58 \pm 0.09$ , corresponding to 3.1% in the overall index structure. Instead, the leading components were the remote consequences of caries and experienced complications, which formed the main share of the total damage. In particular, the share of extracted teeth (component "M") was  $5.54 \pm 0.37$ , or 29.3%, teeth under crowns (component "Cr") –  $5.39 \pm 0.35$ , or 28.5%, and areas replaced by implants (component "I") –  $4.18 \pm 0.29$ , or 22.1%. The component of filled teeth (component "F") was moderate and equaled  $3.23 \pm 0.28$ , corresponding to 17.1%. The cumulative dominance of components "M", "Cr", and "I" in the presence of a low share of "D" characterizes a state in which most losses of hard tissues and teeth occurred long before the manifestation of peri-implantitis, with the formation of significant orthopedic and implantological "load" on the dentoalveolar system. Such index structure reflects not so much the current activity of caries as the consequences of its chronic course with repeated episodes of complications, prosthetics, and defect replacement, which is clinically important in the context of planning secondary prevention and long-term follow-up of patients with dental implants. The periodontal status in patients with peri-implantitis was characterized by a pronounced inflammatory component and significant deviations

from the average indicators for the corresponding age groups. The PMA index was  $52.940 \pm 5.600$ , which exceeded the average indicator for Ukraine of  $35.36 \pm 4.730$  and indicated a significant prevalence of gingival inflammation and papillary-marginal structures. Clinical manifestations of the inflammatory reaction were also confirmed by the Muhlemann and Son bleeding index, which in the studied cohort equaled  $1.520 \pm 0.365$ , while the average indicator for Ukraine was  $1.020 \pm 0.250$ . This indicates an increased tendency to bleeding as a marker of active inflammation and underscores unsatisfactory control of local risk factors in the peri-implant area. Additionally, disturbances in the mucous membrane condition and inflammatory-dystrophic changes were confirmed by the Schiller–Pisarev test results: the indicator in patients with peri-implantitis was  $2.450 \pm 0.460$  versus  $1.840 \pm 0.330$  on average for Ukraine. The totality of these indices forms a consistent clinical picture of persistent inflammatory damage to periodontal tissues, which can act as a background factor for the occurrence and progression of peri-implantitis and necessitate expanded preventive measures and regular dispensary control. The level of oral hygiene in patients with peri-implantitis was insufficient, as confirmed by elevated indices characterizing the accumulation of soft dental plaque, the area of its distribution, and the intensity of mineralized deposits. The Silness–Löe index in the studied group was  $2.19 \pm 0.18$ , while the average indicator for Ukraine for the age group 30–50 years equaled  $1.55 \pm 0.14$ . The Stallard index, reflecting the area of coverage of dental surfaces by plaque, in patients with peri-implantitis was  $2.37 \pm 0.21$  versus  $1.62 \pm 0.15$  on average for Ukraine. The intensity of dental calculus was also higher and equaled  $2.17 \pm 0.16$  compared to  $1.85 \pm 0.13$  in national reference data. Such values indicate persistent accumulation of bacterial biofilm and its mineralization, which creates favorable conditions for maintaining chronic inflammation in periodontal and peri-implant tissues. The identified violations of hygienic status have practical significance for substantiating the need for intensification of professional hygiene, individualized

training of patients in hygienic skills, as well as the formation of targeted programs for preventive follow-up of individuals with installed implants to reduce the risk of development and progression of peri-implantitis.

For risk groups and the development of effective treatment and prevention schemes, molecular-genetic studies were conducted.

It was established that genetically determined features of the inflammatory response and the platelet link of hemostasis can modify the course of early complications of dental implantation, affecting the stability of osseointegration and the risk of peri-implant inflammation. Within the molecular-genetic analysis, comparative genotyping of polymorphisms rs16944 of the IL1B gene (C3953T), rs1800629 of the TNF- $\alpha$  gene (G-308A), and rs5918 of the ITGB3 gene (T1565C) was performed in patients with implantation complications and implant loss and in individuals with long-term functioning of implants without complications, which allowed assessing the potential contribution of these SNPs to the formation of individual risk. It was shown that for polymorphisms of pro-inflammatory cytokines IL1B and TNF- $\alpha$  in the studied sample, no convincing differences in the distribution of allele and genotype frequencies were found between groups of patients with complicated implantation course and the control, which is consistent with the position on the ambiguity of associations of cytokine variants with implantation failures and emphasizes the need for comprehensive consideration of clinical risk modifiers. Such a result is important from the perspective of personalized prognosis, as it accentuates that isolated assessment of IL1B and TNF- $\alpha$  variants does not provide sufficient prognostic value without integration with environmental factors and history and without analysis of “gene–environment” interactions, which can significantly alter the realization of hereditary predisposition. Instead, for the first time in a contingent of patients with early complications of dental implantation, an association of the polymorphism rs5918 of the ITGB3 gene (T1565C), which encodes the  $\beta$ 3-subunit of

the platelet fibrinogen receptor (GPIIb/IIIa), with an increase in the likelihood of thrombus formation during implantation was demonstrated, which can act as a pathogenetically significant link in the disruption of early reparative processes in the implant zone. It was substantiated that carriage of the minor allele C and corresponding genotypic combinations is associated with greater platelet tendency to aggregation, which potentially worsens microcirculatory support of the implantation site, modifies the architecture of the fibrin network, and can create unfavorable conditions for stable formation of the primary healing matrix and subsequent osseointegration. Thus, the expediency of including the assessment of the ITGB3 rs5918 polymorphism in individualized stratification of the risk of early implantation complications was proven, which opens possibilities for timely identification of groups with increased thrombotic risk and pathogenetically justified planning of preventive measures in patients undergoing dental implantation.

Experimental studies were conducted on 45 white rats aged 2 months with the aim of developing and studying the effectiveness of a therapeutic-preventive complex.

In the maintenance, feeding, care, and withdrawal of rats from the experiment, we were guided by the Law of Ukraine “On the Protection of Animals from Cruel Treatment (No. 1759-VI dated December 15, 2009)” taking into account the rules of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Scientific Purposes (Strasbourg, March 18, 1986).

The experimental animals were on a constant diet and drinking regimen in the vivarium of the State establishment "Institute of Stomatology and Maxillofacial Surgery, NAMS of Ukraine". In the experimental part of the section, modeling of the state after implant fixation was performed to identify pathogenetically significant metabolic and inflammatory shifts in periodontal tissues, alveolar bone of the upper jaw, and rat blood serum, as well as to carry out their correction with the proposed complex of therapeutic-preventive measures. The condition of the studied tissues was

evaluated by indicators of inflammation markers (activity of acid phosphatase and elastase), intensification of lipid peroxidation (content of malondialdehyde), activity of the antioxidant enzyme catalase with calculation of the antioxidant-prooxidant index, as well as by criteria of nonspecific resistance and oral dysbiosis (activity of lysozyme, urease, and degree of dysbiosis). After implant fixation in gingival homogenates, a sharp intensification of the inflammatory reaction was established, manifested by an increase in acid phosphatase activity from  $22.32 \pm 1.23$  to  $60.21 \pm 3.25$   $\mu\text{kat}/\text{kg}$  and an increase in elastase activity from  $65.81 \pm 2.84$  to  $98.42 \pm 3.42$   $\mu\text{kat}/\text{kg}$ , simultaneously signs of oxidative stress were detected: catalase activity decreased from  $9.61 \pm 0.68$  to  $5.13 \pm 0.34$   $\mu\text{kat}/\text{kg}$ , MDA content increased from  $17.23 \pm 1.12$  to  $35.14 \pm 2.14$   $\text{mmol}/\text{kg}$ , and the antioxidant-prooxidant index decreased from  $5.57 \pm 0.28$  to  $1.45 \pm 0.11$  c.u. Disturbances in local nonspecific immunity were characterized by an increase in urease activity from  $0.78 \pm 0.05$  to  $1.21 \pm 0.08$   $\mu\text{kat}/\text{kg}$ , a decrease in lysozyme activity from  $110 \pm 6$  to  $76 \pm 3$  OD/L, and an increase in the degree of dysbiosis from  $1.05 \pm 0.09$  to  $1.52 \pm 0.10$ , indicating enhanced contamination by opportunistic microbiota against the background of weakened antimicrobial protection. In bone tissue after implantation, simultaneous activation of osteogenesis and resorption processes was noted: total proteolytic activity increased from  $294.32 \pm 14.21$  to  $452.34 \pm 21.32$   $\mu\text{kat}/\text{kg}$ , elastase activity increased from  $14.82 \pm 1.12$  to  $40.01 \pm 2.21$   $\mu\text{kat}/\text{kg}$ , alkaline phosphatase activity increased from  $24.72 \pm 1.23$  to  $33.14 \pm 1.47$   $\mu\text{kat}/\text{kg}$ , while acid phosphatase activity increased from  $3.0 \pm 0.24$  to  $8.21 \pm 0.37$   $\mu\text{kat}/\text{kg}$ , which was accompanied by a decrease in the mineralization index from  $8.24 \pm 0.65$  to  $4.03 \pm 0.27$ . In blood serum, implant fixation was associated with an increase in total proteolytic activity from  $1.75 \pm 0.12$  to  $3.0 \pm 0.21$   $\text{nkcat}/\text{L}$ , a decrease in the IT/ZPA index from  $0.71 \pm 0.05$  to  $0.33 \pm 0.02$ , as well as an increase in MDA from  $0.55 \pm 0.02$  to  $0.70 \pm 0.03$   $\text{mmol}/\text{L}$  in combination with a decrease in catalase activity from  $0.24 \pm 0.01$  to  $0.14 \pm 0.01$   $\text{mkat}/\text{L}$  and a decrease in API from  $4.36 \pm 0.21$  to

1.9±0.10 c.u., which reflects systemic activation of inflammation and POL against the background of suppression of antioxidant protection and the antiprotease link of blood.

The application of the therapeutic complex for 30 days after implant fixation ensured significant correction of the identified disturbances in gingival tissues, bone tissue, and blood serum. In the gingival mucosa against the background of therapy, acid phosphatase activity decreased to 24.14±1.84 µkat/kg, and elastase activity – to 72.01±2.31 µkat/kg, which practically corresponded to the level of intact animals; in parallel, POL-AOS indicators normalized: catalase activity increased to 8.12±0.52 µkat/kg, MDA content decreased to 19.81±1.62 mmol/kg, and API increased to 4.10±0.22 c.u. The complex exhibited antimicrobial and immunomodulatory effects, reducing urease activity to 0.90±0.07 µkat/kg, increasing lysozyme activity to 98±5 OD/L, and decreasing the degree of dysbiosis to 1.19±0.09. In bone tissue, the therapeutic complex significantly limited resorptive processes and enhanced osteogenesis: elastase activity decreased to 17.05±1.34 µkat/kg, total proteolytic activity increased to 531.24±26.14 µkat/kg, alkaline phosphatase activity increased to 50.23±2.36 µkat/kg, acid phosphatase activity decreased to 5.78±0.42 µkat/kg, and the mineralization index recovered to 8.69±0.53, which is consistent with the conclusion about complete prevention of implantation-induced resorption and maximum stimulation of osteogenesis. In blood serum against the background of treatment, total proteolytic activity decreased to 2.12±0.16 nkat/L, the IT/ZPA index increased to 0.54±0.03, and POL-AOS indicators acquired values close to intact: catalase activity increased to 0.26±0.02 mkat/L, MDA decreased to 0.58±0.02 mmol/L, API increased to 4.48±0.24 c.u. Thus, it was experimentally proven that implant fixation induces pronounced inflammation, oxidative stress, decreased nonspecific resistance and dysbiosis with disruption of bone tissue remodeling, while the proposed therapeutic complex provides anti-inflammatory, antioxidant,

antimicrobial, and adaptogenic correction, stabilizes the POL-AOS system, increases local antimicrobial protection, and supports favorable conditions for osteogenesis and mineralization in the implantation zone.

Accordingly, the development and implementation of an effective therapeutic-preventive complex for patients with atherosclerosis against the background of peri-implantitis becomes an important research direction.

In in-depth studies of the effectiveness of the proposed therapeutic-preventive complex, from the examined patients, 67 individuals were selected, who were divided into 2 groups:

- Group 1 – comparison (patients with peri-implantitis who received only basic therapy according to the protocol, n=28);
- Group 2 – main (patients with peri-implantitis who additionally to basic therapy applied the therapeutic-preventive complex, n=39).

At the same time, in both groups at the initial state, after 6 months, 1 year, and 2 years, the dental status was evaluated.

In biochemical studies, 40 patients participated. Patients were divided into 3 groups (10 individuals – somatically healthy patients; 15 individuals – main group; 15 individuals – comparison group). At the same time, biochemical indicators of oral fluid were determined at the initial state, after 1 month, 6 months, and 1 year.

In the clinical part of the section, an evaluation of the effectiveness of the application of the developed therapeutic-preventive complex in patients with peri-implantitis against the background of atherosclerosis was conducted based on the dynamics of indicators of periodontal tissue condition and oral hygiene over 3, 6 months, and 1 year of observation. Initially, in both clinical groups, pronounced inflammatory-destructive changes in the periodontium were detected: the PMA index exceeded 50% ( $54.46 \pm 5.22$  in the main group and  $51.43 \pm 4.94$  in the comparison group), and the bleeding index was  $1.63 \pm 0.15$  and  $1.41 \pm 0.14$  respectively, which

characterizes an active course of inflammation. In the comparison group, where only basic protocolized therapy was applied, after 3 months, an increase in PMA to  $60.22 \pm 5.89$  was recorded, and bleeding remained practically unchanged ( $1.48 \pm 0.14$ ); further after 6 months and 1 year, PMA indicators fluctuated at a high level of  $54.17 \pm 5.37$  and  $52.94 \pm 5.25$  with stable bleeding around 1.45, which reflects the absence of clinically significant and sustained anti-inflammatory effect. Instead, in the main group, the additional inclusion of the therapeutic-preventive complex ensured rapid positive dynamics: already after 3 months, PMA decreased to  $25.31 \pm 2.34$  with subsequent maintenance at the level of  $22.14 \pm 2.09$  after 6 months; after 1 year, an increase in PMA to  $31.65 \pm 3.18$  was noted, however, this indicator remained substantially lower than the initial and significantly smaller than in the comparison group. Similar changes were traced for bleeding: in the main group, it decreased to  $1.22 \pm 0.11$  after 3 months and to  $1.17 \pm 0.10$  after 6 months with maintenance at the level of  $1.29 \pm 0.12$  after 1 year, while in the comparison group, the indicator actually did not change throughout the entire observation period.

The assessment of oral hygiene showed comparability of groups before the start of treatment: the Silness–Löe index was  $2.25 \pm 0.20$  in the main group and  $2.13 \pm 0.21$  in the comparison group, the Stallard index –  $2.48 \pm 0.23$  and  $2.25 \pm 0.22$  respectively. Under the condition of basic therapy in the comparison group after 3 months, hygiene indicators practically did not change (Silness–Löe  $2.11 \pm 0.22$ ; Stallard  $2.14 \pm 0.21$ ), and after 6 months and 1 year remained at the level of  $2.21 \pm 0.22$ – $2.14 \pm 0.20$  and  $2.17 \pm 0.21$ – $2.18 \pm 0.22$ , which indicates the absence of sustained improvement in biofilm control. In patients of the main group against the background of the application of the therapeutic-preventive complex, the Silness–Löe index decreased to  $1.45 \pm 0.13$  after 3 months and stabilized at the level of  $1.43 \pm 0.12$  after 6 months with further decrease to  $1.40 \pm 0.12$  after 1 year; the Stallard index had a gradual tendency to decrease from  $2.48 \pm 0.23$  to  $2.21 \pm 0.21$  and  $2.19 \pm 0.20$ , and after 1 year reached

1.93±0.18. Thus, clinical results confirm that adding the developed therapeutic-preventive complex to standard therapy ensures pronounced and long-term reduction of the inflammatory reaction of the periodontium and simultaneously contributes to the improvement of the hygienic status of the oral cavity, while basic protocolized therapy is characterized by limited and unstable effect over the annual observation.

We conducted an assessment of biochemical indicators of oral fluid in patients with peri-implantitis against the background of periodontitis and atherosclerosis before treatment and during therapeutic-preventive measures with comparison of the effectiveness of basic protocolized therapy and its combination with the developed therapeutic-preventive complex. The obtained results indicate that at the initial stage in both clinical groups, there are significant metabolic disturbances in the oral cavity, which are characterized by pronounced inflammation (increase in elastase activity more than 7 times relative to somatically healthy individuals), intensification of lipid peroxidation processes (increase in MDA content by 1.7–1.9 times), suppression of the antioxidant system (decrease in catalase activity by 33.3–43.3% and decrease in the antioxidant-prooxidant index more than 2.5 times), as well as imbalance of the “antimicrobial protection – bacterial contamination” system (increase in urease activity by 3.6 times, decrease in lysozyme activity by 1.95 times, and increase in the degree of dysbiosis more than 6 times). Additionally, disturbances in lipid metabolism indicators of oral fluid were established: the content of triglycerides and total cholesterol before treatment exceeded the level of healthy patients more than 2 times.

Conducting only basic therapy in the comparison group caused short-term positive dynamics of individual indicators after 1 month (decrease in elastase activity by 1.5 times, urease activity by 45.6%, and increase in lysozyme activity by 27.5%), however, at distant stages of observation (3–12 months), elastase activity remained at the level of initial values and exceeded the norm more than 6 times, MDA content changed insignificantly and after 1 year exceeded the initial level, catalase activity

remained reduced, API index remained suppressed, and indicators of microbial contamination and dysbiosis had a tendency to progression: the degree of dysbiosis after 3–12 months exceeded the initial level, urease activity increased again to values close to initial, while lysozyme activity at distant terms was not only lower than the norm but also lower than the indicators before treatment. Lipid metabolism indicators in the comparison group also did not have stable normalization: the decrease in triglycerides was moderate and unstable, and the cholesterol level remained stably elevated at all control terms.

Instead, in patients of the main group, the additional application of the therapeutic-preventive complex against the background of basic therapy ensured pronounced and prolonged effect. Already after 1 month, a significant decrease in elastase activity by 3.5 times was noted with further decrease by 4.3–5.3 times after 3–6 months and maintenance of low level after 1 year; MDA content significantly decreased to values corresponding to indicators of somatically healthy patients throughout the entire observation period. Simultaneously, a stable increase in catalase activity was recorded (by 41.1% after 1 month and up to 88.2% after 1 year), which was accompanied by a substantial increase in the API index by 2.3–2.4 times and its exceeding the level of healthy individuals after 6–12 months. In the system of local nonspecific reactivity, effective decrease in urease activity by 2.1–3.2 times with approximation to the norm and increase in lysozyme activity to the level of healthy patients after 6 months with maintenance of this effect after 1 year was established; the degree of dysbiosis significantly decreased, after 6 months corresponded to indicators of healthy individuals and remained close to them after 12 months. In addition, under the influence of the complex of drugs, normalization of lipid metabolism of oral fluid was noted: the level of triglycerides after 6–12 months significantly decreased and after 1 year corresponded to the norm, and the cholesterol

level reached normal values already after 3 months and remained close to them further.

The assessment conducted by us of the level of functional reactions in the oral cavity of patients with peri-implantitis based on fluctuations in the pH value of oral fluid showed that the amplitude  $\Delta\text{pH}$  is an informative integral indicator of the stability of acid-base homeostasis and sensitively reflects the imbalance of salivary buffer systems under conditions of active inflammation. At the initial state, both in the main group and in the comparison group, clinically significant instability of oral pH was recorded:  $\Delta\text{pH}$  was  $0.38\pm 0.04$  and  $0.36\pm 0.03$  respectively, which substantially exceeded the physiological range and indicated deep disturbances in the local buffer system, characteristic of peri-implantitis. It was proven that the inclusion of the therapeutic-preventive complex in basic therapy ensured significant restoration of acid-base balance: after 6 months in patients of the main group,  $\Delta\text{pH}$  decreased to  $0.22\pm 0.04$  with high probability of differences both from the initial level and from the comparison group, while in patients who received only basic therapy, the indicator practically did not change ( $0.33\pm 0.02$ ). After 1 year of observation, the effect of complex intervention was even more pronounced: in the main group,  $\Delta\text{pH}$  was  $0.14\pm 0.01$  ( $p<0.001$ ), i.e., almost three times lower than the initial value and more than twice lower than in the comparison group ( $0.32\pm 0.03$ ;  $p<0.001$ ), where no significant positive shifts were recorded.

Thus, the dissertation work presents a pathogenetically, experimentally, and clinically substantiated solution to a relevant problem in dentistry – treatment and prevention of complications during dental implantation in patients against the background of periodontitis and atherosclerosis. It is shown that in patients with peri-implantitis, there is pronounced deterioration of dental status, with dominance of remote consequences of caries and insufficient level of preventive follow-up. Comprehensive index assessment confirmed substantial activity of the inflammatory

process in periodontal tissues, high level of dental plaque and calculus, and significant hygienic burden, which substantiates the expediency of implementing targeted programs of comprehensive prevention for individuals with dental implants.

Molecular-genetic studies evidenced heterogeneity of the contribution of individual genetic factors to the formation of complication risk, while identification of specific genotypic profiles may have practical significance for assessing individual predisposition and personalization of preventive measures. It was experimentally proven that implantation is accompanied by activation of inflammation, oxidative disturbances, damage to cell membranes, decrease in antioxidant and antimicrobial protection, and formation of dysbiotic changes, as well as imbalance of bone remodeling processes. The application of the developed therapeutic-preventive complex prevented the development of the noted disturbances, stabilized adaptive reactions, enhanced nonspecific resistance, supported antioxidant and antimicrobial protection, and created favorable conditions for the course of osteogenesis.

It was clinically established that standard basic therapy does not ensure stable normalization of periodontal condition and hygienic indicators at distant observation terms, while inclusion of the therapeutic-preventive complex contributes to regression of the inflammatory reaction, reduction of microbial contamination, and maintenance of achieved improvements with repeated courses. Biochemical studies of oral fluid confirmed the presence of inflammatory-oxidative changes, suppression of antioxidant and antimicrobial protection, dysbiosis, and lipid metabolism disturbances, which under the influence of the complex have a tendency to normalization. It is shown that peri-implantitis is accompanied by instability of acid-base homeostasis of the oral cavity, while complex correction contributes to restoration of acid-base stability. Biophysical monitoring methods confirmed reduction of gingival inflammation manifestations, stabilization of cellular functional reactions, and more favorable dynamics of bone metabolism indicators. Thus, the

proposed therapeutic-preventive complex possesses pronounced anti-inflammatory, antioxidant, antimicrobial, antidysbiotic, membrane-protective, osteotropic, and parodontoprotective action and demonstrates high therapeutic-preventive effectiveness in the nearest and distant observation terms.

**Key words:** peri-implantitis, atherosclerosis, condition of oral cavity tissues, molecular-genetic studies, experimental implant placement, enzyme activity, dysbiosis, diagnostics, biochemical markers in oral fluid, biophysical studies, therapeutic-preventive complex.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Adubetska A.Y., Dienha O.V., Dienga A.E., Verbytska T.H., Shnaider S.A., Pyndus T.O., Pyndus V.B. Genetic predisposition to peri-implantitis and thrombosis in dental implants. *World of Medicine and Biology*. 2023;2(84):7-11. DOI: <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2023-2-84-7-11> *Участь здобувача полягає у проведенні молекулярно-генетичних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

2. Adubetska A.Y., Shnaider S.A., Skulska S.V., Anisimov M.V., Vyshnevskaya H.O., Malekh N.V., Kryvchuk O.A. Study of periodontal tissue status in patients with peri-implantitis. *World of Medicine and Biology*. 2023;4(86):007-010. DOI: <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2023-4-86-7-10> *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

3. Adubetska A.Y., Dienga A.E., Shnaider S.A., Maslov O.V., Humeniuk V.V., Humeniuk O.M., Pryshko Z.R. Study of the level of oral hygiene in patients with periimplantitis. *World of Medicine and Biology*. 2024;1(87):007-010. DOI: <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2024-1-87-7-10> *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

4. Адубецька А.Ю., Шнайдер С.А., Анісімов М.В., Єнча А., Єнчова Я. Експериментальна оцінка біохімічних маркерів запалення в гомогенатах ясен щурів на тлі фіксації імплантату та лікувально-профілактичних заходів. *Інновації в стоматології*. 2024;(1):2-5. DOI: <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2024.1.1> *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

5. Адубецька А.Ю., Шнайдер С.А. Оцінка маркерів резорбції та кісткоутворення у кістковій тканині верхньої щелепи щурів на тлі фіксації імплантату та лікувальних заходів. *Colloquium-journal*. 2024;21(214):58-61. DOI:

<https://doi.org/10.5281/zenodo.13856850>. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

6. Адубецька А.Ю., Шнайдер С.А. Експериментальне дослідження впливу лікувального комплексу препаратів на показники стану кісткової тканини верхньої щелепи щурів після фіксації імплантату. *Colloquium-journal*. 2024;18(211):38-41. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.13856812>. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

7. Адубецька А.Ю., Шнайдер С.А. Дослідження активності маркера запалення еластази у ротовій рідині пацієнтів з періімплантитом на тлі лікувально-профілактичного комплексу. *Colloquium-journal*. 2024;25(218):37-39. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.13857008>. *Участь здобувача полягає у проведенні біохімічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

8. Адубецька А.Ю., Шнайдер С.А. Дослідження показників стану неспецифічного імунітету в яснах щурів після фіксації імплантату та під впливом лікувально-профілактичного комплексу. *Colloquium-journal*. 2024;16(209):29-32. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.13856779>. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

9. Адубецька А.Ю., Шнайдер С.А. Оцінка впливу лікувального комплексу препаратів на показники антиоксидантно-прооксидантної системи в сироватці крові щурів після фіксації імплантату. *Colloquium-journal*. 2024;15(208):58-60. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.13856656>. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

10. Адубецька А.Ю., Шнайдер С.А. Дослідження впливу лікувального комплексу препаратів на біохімічні показники в сироватці крові щурів після фіксації імплантату. *Colloquium-journal*. 2024;24(217):47-49. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.13856893>. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

11. Адубецька А.Ю., Шнайдер С.А., Демид О.І., Єнча А., Петрашова А. Експериментальна оцінка біохімічних маркерів антиоксидантно-прооксидантної системи в гомогенатах ясен щурів на тлі фіксації імплантату та лікувально-профілактичних заходів. *Інновації в стоматології*. 2024;(2):2-6. DOI: <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2024.2.1> *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

12. Адубецька А.Ю., Шнайдер С.А., Дєньга А.Е., Якименко Д.О., Цушко І.О., Маслов В.О., Прийма О.А. Дослідження маркерів антиоксидантного захисту ротової порожнини у ротовій рідині пацієнтів з періімплантитом на тлі лікувально-профілактичного комплексу. *Світ Медицини та Біології*. 2024;4(90):007-011. DOI: <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2024-4-90-7-11> *Участь здобувача полягає у проведенні біохімічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

13. Адубецька А.Ю., Шнайдер С.А., Гуменюк В.В., Демид О.І., Бурдейний В.С., Лисенко В.В., Назаров О.С. Дослідження активності маркерів стану місцевої неспецифічної реактивності та рівня мікробного обміну у ротовій рідині пацієнтів з періімплантитом на тлі лікувально-профілактичного комплексу. *Вісник стоматології*. 2024;128(3):30-34. DOI: <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2024-53-3.6> *Участь здобувача полягає у проведенні біохімічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

14. Адубецька А.Ю., Шнайдер С.А., Макаренко О.А., Шахновський І.В., Єнча А., Страка М., Маланяк Б.Р. Дослідження стану системи «антимікробний захист – бактеріальна контамінація» у ротовій рідині пацієнтів з періімплантитом на тлі лікувально-профілактичного комплексу. Вісник стоматології. 2024;129(4):47-51. DOI: <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2024-54-4.10>

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

15. Адубецька А.Ю., Шнайдер С.А., Глазунов О.А., Новікова Ж.О., Прийма О.А. Дослідження вмісту тригліцеридів у ротовій рідині пацієнтів з періімплантитом на тлі лікувально-профілактичного комплексу. Інновації в стоматології. 2024;4:2-5. DOI: <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2024.4.1>

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

16. Адубецька А.Ю., Шнайдер С.А., Деньга А.Е. Оцінка рівня функціональних реакцій в порожнині рота пацієнтів з періімплантитом за коливаннями величини рН ротової рідини. Colloquium-journal. 2025;41(234):66-69. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.17061430> *Участь здобувача полягає у проведенні біофізичних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

17. Адубецька А.Ю., Шнайдер С.А., Скиба В.Я., Скульська С.В., Годованець О.І., Новікова Ж.О., Ходорчук К.В. Дослідження вмісту холестерину у ротовій рідині пацієнтів з періімплантитом на тлі лікувально-профілактичного комплексу. Світ Медицини та Біології. 2025;1(91):007-010. DOI: <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2025-1-91-7-10> *Участь здобувача полягає у проведенні біохімічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

18. Адубецька А.Ю., Шнайдер С.А., Деньга О.В., Прийма О.А., Третяк Т.О. Клінічна оцінка стану твердих тканин зубів у пацієнтів з периімплантитом. Вісник стоматології. 2025;130(1):136-139. DOI: <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2025-55-1.20> *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

19. Адубецька А.Ю., Шнайдер С.А., Деньга О.В., Зубкова Л.П., Різник С.С., Гаєва О.М., Мартович А.Л. Оцінка стану тканин пародонту у пацієнтів з периімплантитом на тлі лікувально-профілактичного комплексу. Інновації в стоматології. 2025;1:2-6. DOI: <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2025.1.1> *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

20. Адубецька А.Ю., Шнайдер С.А., Деньга О.В. Оцінка рівню гігієни порожнини рота у пацієнтів з периімплантитом на тлі застосування лікувально-профілактичного комплексу. Colloquium-journal. 2025;52(245):101-104. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.15853239> *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

21. Adubetska A.Y., Shnaider S.A., Dienha O.V. Spectrocolorimetric assessment of the degree of gingival inflammation in patients with periimplantitis during therapeutic and preventive measures. Neonatology, surgery and perinatal medicine. 2025;3:148-151. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XV.3.57.2025.20> *Участь здобувача полягає у проведенні біофізичних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

22. Адубецька А.Ю., Шнайдер С.А., Деньга О.В. Вплив лікувально-профілактичного комплексу на показники неспецифічного імунітету в тканинах ясен в експериментальній моделі дентальної імплантації у щурів. XXII-і читання В.В. Підвисоцького: Бюлетень матеріалів наукової конференції, Одеса, Україна, 18-19 травня 2023: тези допов. Одеса, Україна,

2023; 178-179. URL: <https://drive.google.com/file/d/1GfHRsDSRQt-S-eU8Csi8LH9md7FvSrrd/view?usp=sharing> *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних.*

23. Адубецька А.Ю., Шнайдер С.А., Деньга О.В. Оцінка динаміки ступеня дисбіозу ротової порожнини у пацієнтів з періімплантитом на етапах застосування лікувально-профілактичного комплексу. XXIII-і читання В.В. Підвисоцького: Бюлетень матеріалів наукової конференції, Одеса, Україна, 16-17 травня 2024: тези допов. Одеса, Україна, 2024; 190-191. URL: <https://drive.google.com/file/d/1LRnPu6BD5fHdHuVAs5DNb8tXlnBaZ4v1/view?usp=sharing> *Участь здобувача полягає у проведенні біохімічних досліджень, аналізі отриманих даних.*

24. Адубецька А.Ю., Шнайдер С.А., Деньга О.В. Динаміка активності уреаз та лізоциму як маркерів місцевої неспецифічної резистентності в ротовій рідині пацієнтів з періімплантитом під впливом лікувально-профілактичного комплексу. Modern problems of science development: scope and causes: XV International Scientific and Practical Conference, Bergen, Norway, April 14-16 2025: тези допов. Bergen, Norway, 2025; 82-83. <https://eu-conf.com/wp-content/uploads/2025/03/MODERN-PROBLEMS-OF-SCIENCE-DEVELOPMENT-SCOPE-AND-CAUSES.pdf> *Участь здобувача полягає у проведенні біохімічних досліджень, аналізі отриманих даних.*

25. Адубецька А.Ю., Шнайдер С.А., Деньга О.В. Вплив лікувального комплексу на антиоксидантно-проксидантний баланс у сироватці крові щурів після фіксації імплантату. Global Trends in Science, Technology, and Economy: 1 Міжнародна науково-практична конференція, Грац, Австрія, 16-18 квітня 2025: тези допов. Грац, Австрія, 2025; 201-203. DOI: <https://doi.org/10.70286/isu-16.04.2025> *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних.*

26. Адубецька А.Ю., Шнайдер С.А., Дєньга О.В. Оцїнка ефективностї лїкувального комплексу препаратів на біохїмічні та структурні показники кісткової тканини верхньої щелепи щурів після дентальної імплантації. Scientific trends: history, development and existing problems: XVI International Scientific and Practical Conference, Krakow, Poland, April 21-23 2025: тези допов. Krakow, Poland, 2025; 88-90. <https://eu-conf.com/wp-content/uploads/2025/03/SCIENTIFIC-TRENDS-HISTORY-DEVELOPMENT-AND-EXISTING-PROBLEMS.pdf> *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних.*

27. Адубецька А.Ю., Шнайдер С.А., Дєньга О.В. Динаміка біохїмічних маркерів запалення в тканинах ясен щурів після дентальної імплантації під впливом лїкувального комплексу. Challenges and Opportunities in Modern Scientific Research: 2 Міжнародна науково-практична конференція, Івано-Франківськ, Україна, 23-25 квітня 2025: тези допов. Івано-Франківськ, Україна, 2025; 149-151. DOI: <https://doi.org/10.70286/isu-23.04.2025> *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних.*

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	41
ВСТУП .....	44
РОЗДІЛ 1 ВІДТОРГНЕННЯ ІМПЛАНТАТІВ: ФАКТОРИ РИЗИКУ, ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ (огляд літератури).....	54
1.1 Історичний розвиток дентальних імплантатів та перші випадки відторгнення .....	56
1.2 Роль серцево-судинних захворювань у перебігу периімплантиту.....	68
1.3 Діагностика та патогенез відторгнення імплантатів .....	72
1.4 Генетична складова відторгнення імплантів.....	82
1.5 Профілактика та лікування периімплантиту .....	100
1.6 Перспективність подальшого розвитку даного напрямку .....	119
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	124
2.1 Обґрунтування мети дослідження.....	124
2.2 Дизайн клінічних та експериментальних досліджень.....	125
2.3 Методи дослідження.....	131
2.3.1 Клінічні методи дослідження .....	131
2.3.2 Експериментальні методи дослідження .....	132
2.3.3 Біохімічні методи дослідження .....	133
2.3.4 Молекулярно-генетичні та епігенетичні методи дослідження .....	139
2.3.5 Біофізичні та оптичні методи дослідження .	140
2.3.6 Статистична обробка даних .....	144
РОЗДІЛ 3 ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ СТОМАТОЛОГІЧНОЇ ЗАХВОРЮВАНОСТІ ТА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ З ПЕРИІМПЛАНТИТОМ.....	146
3.1 Стоматологічний статус пацієнтів з периімплантитом.....	147

3.2 Генетична схильність до периімплантиту і тромбоутворення під час дентальної імплантації.....	160
РОЗДІЛ 4 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ПЕРИІМПЛАНТИТУ НА МОДЕЛІ ФІКСАЦІЇ ІМПЛАНТАТУ.....	175
РОЗДІЛ 5 КЛІНІЧНА ТА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ РОЗРОБЛЕНИХ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ НА ТЛІ ПЕРИІМПЛАНТИТУ.....	197
5.1 Клінічна оцінка ефективності застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу у пацієнтів із атеросклерозом на тлі периімплантиту .....	200
5.2 Оцінка біохімічних показників ротової рідини пацієнтів у пацієнтів з периімплантитом на тлі лікувально-профілактичного комплексу .....	206
5.3 Оцінка рівня функціональних реакцій в порожнині рота пацієнтів з периімплантитом за коливаннями величини рН ротової рідини .....	227
5.4 Спектроколориметрична оцінка ступеня запалення ясен у пацієнтів з периімплантитом в процесі лікувально-профілактичних заходів.....	231
5.5 Оцінка зарядового стану клітин букального епітелію у пацієнтів з периімплантитом в процесі лікувально-профілактичних заходів.....	235
5.6 Оцінка структурно-функціонального стану кісткової тканини у пацієнтів з периімплантитом в процесі лікувально-профілактичних заходів.....	237
РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	243
ВИСНОВКИ.....	303
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	309
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	311

ДОДАТОК А СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ.....	364
ДОДАТОК Б ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ.....	371
ДОДАТОК В ВИПИСКИ З ІСТОРІЇ ХВОРОБ ПАЦІЄНТІВ.....	372

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АОС	– антиоксидантна система;
Ап	– активність плазмолем клітин букального епітелію;
АПІ	– антиоксидантно-прооксидантний індекс;
Ая	– активність ядер клітин букального епітелію;
ВООЗ	– всесвітня організація охорони здоров'я;
ВШ	– відношенням шансів;
г	– гетерозигота;
ДІ	– довірчий інтервал;
ДМ	– домінантна модель;
ДНК	– дезоксирибонуклеїнова кислота
ЕДТА	– етилендіамінтетраоцтова кислота;
ЖН	– жувальне навантаження;
ЗПА	– загальна протеолітична активність;
І	– зуби заміщені імплантатами;
ІТ	– інгібітор трипсину;
К	– карієс зубів;
КБЕ	– клітини букального епітелію;
КПВз	– індекс карієс, пломба, видалення зубів;
КПВп	– індекс каріозних, пломбованих порожнин і видалених постійних зубів;
КПКТ	– конусно-променева комп'ютерна томографія;
Кр	– зуби під коронками;
КТ	– комп'ютерну томографія;
КФ	– кисла фосфатаза;
ЛПК	– лікувально-профілактичний комплекс;

м	– мутація;
МГА	– мікрокристалічний гідроксіапатит;
МДА	– малоновий діальдегід;
ММП	– матриксні металопротеїнази;
МРТ	– магнітно-резонансна томографія;
н	– норма;
НАМН	– Національна академія медичних наук України;
П	– пломбовані зуби;
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція;
ПОЛ	– перекисне окислення ліпідів;
РМ	– рецесивна модель;
РНК	– рибонуклеїнова кислота;
РХВ	– рівновага Харді-Вайнберга;
СД	– ступінь дисбіозу;
ССЗ	– серцево-судинні захворювання;
ТІМП	– тканинні інгібітори матриксних металопротеїназ;
ФДТ	– фотодинамічна терапія;
Ш-П індекс	– Шиллера-Писарєва індекс;
APRIL	– ліганд, індукуючий проліферацію;
BQI	– індекс якості кістки;
BUA	– широкополосне загасання ультразвуку;
IL	– інтерлейкін;
ITGB3	– білок бета-3-інтегрин;
MMP-8	– матрична металопротеїназа-8;
NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	– амоній сольовий;
PMPR	– професійне механічне видалення нальоту/зубного каменю;

RANKL	– рецептор для факторів резорбції кістки
SOS	– швидкість розповсюдження ультразвуку;
SRP	– скейлінг та згладжування кореня;
TNF	– фактор некрозу пухлини;
PMA % (Parma)	– розповсюдженість позитивного папілярно-маргінально-альвеолярного індексу.

## ВСТУП

### **Актуальність роботи.**

Ускладнення під час імплантації залишаються однією з найпоширеніших патологій в сучасній стоматології, що становить значну медико-соціальну проблему [278]. За даними епідеміологічних досліджень, різні форми пародонтальної патології виявляються до 20–50 % населення світу [278], а важкі форми пародонтиту уражають понад один мільярд людей. У той же час активне впровадження дентальних імплантатів призвело до появи нового виклику – периімплантиту. За результатами систематичних оглядів, периімплантит в середньому діагностується у приблизно 20 % пацієнтів із дентальними імплантатами (близько 12 % самих імплантатів) [172], і частота цих ускладнень неухильно зростає зі збільшенням кількості імплантацій [385]. Периімплантит визначається як запальне ураження навколоімплантатних тканин з втратою кісткової опори, подібне за патогенезом до пародонтиту [385]. Таким чином, проблеми профілактики та лікування як пародонтиту, так і периімплантиту залишаються актуальними і досі не вирішеними повною мірою. Це пов'язано з тим, що не всі аспекти патогенезу цих захворювань остаточно з'ясовані. Внаслідок цього ведеться дискусія щодо оптимальних підходів лікування – зокрема, досі немає єдиної думки щодо найбільш ефективного методу терапії периімплантиту [301]. Сучасна література переконливо демонструє тісний зв'язок між атеросклеротичними процесами і захворюваннями периімплантних тканин [47, 42, 41, 43]. Наявність атеросклерозу (коронарного, периферичного тощо) асоціюється з підвищеним ризиком розвитку периімплантиту і швидшим його прогресуванням [395, 129]. З іншого боку, ефективна профілактика та лікування інфекційно-запальних уражень ясен може позитивно відбиватися на стані серцево-судинної системи. Зокрема, регулярна професійна гігієна ротової

порожнини і своєчасна санація пародонтальних вогнищ запалення асоціюються зі зменшенням частоти серцево-судинних подій [47]. Такий інтегрований підхід підтверджує, що периімплантит та атеросклероз мають двонаправлений взаємовплив, а отже, успішне ведення пацієнтів з імплантатами потребує міждисциплінарної співпраці стоматологів і кардіологів.

Значного прогресу у з'ясуванні механізмів розвитку пародонтиту можна досягти шляхом комплексного використання сучасних методів дослідження – біохімічних, біофізичних, молекулярно-генетичних та епігенетичних. Відомо, що хронічне запалення в пародонті супроводжується каскадом біохімічних реакцій: зокрема, оксидативний стрес, обумовлений надлишковим утворенням вільних радикалів, призводить до пероксидації ліпідів клітинних мембран і пошкодження тканин пародонту [237]. Постійне переокиснення та виснаження антиоксидантної системи організму підтримує запальний процес і прискорює деструкцію пародонтальних структур [237]. Іншим важливим патогенетичним фактором нині визнано дисбіоз – порушення мікробіоценозу ротової порожнини. Формування патологічної мікробної контамінації в пародонтальних і периімплантатних тканинах призводить до хронічного запалення та прогресуючого руйнування опорних тканин зубів і імплантатів [237]. Саме на вільнорадикальне окислення, антиоксидантний захист і мікробний дисбіоз як ключові ланки патогенезу пародонтиту дослідники і клініцисти звертають підвищену увагу в останні роки.

Пародонтит і пов'язані з ним ураження (периімплантит та відторгнення імплантатів) сьогодні розглядаються як мультифакторні захворювання, що потребують новаторських підходів до діагностики, лікування та профілактики. Згідно з сучасними уявленнями, патологія пародонту є однією з провідних причин втрати зубів і належить до найбільших загроз для стоматологічного здоров'я [278]. Її розвиток зумовлений складною взаємодією інфекційного

чинника та захисних реакцій організму, яка модифікується цілою низкою зовнішніх та внутрішніх факторів ризику (куріння, незадовільна гігієна, стрес, системні захворювання тощо) [278, 299, 300, 298, 214]. Особливо тісним є зв'язок генетичних механізмів у формуванні пародонтиту і періімплантиту [219]. Генетичні дослідження відкривають нові перспективи для персоналізованої діагностики: виявлено низку спадкових варіантів (поліморфізм генів медіаторів запалення, імунної відповіді тощо), що підвищують схильність окремих осіб до розвитку важкого пародонтиту [219]. Це створює передумови для формування груп ризику та проведення ранніх профілактичних заходів. Водночас генетична детермінованість пояснює лише частину клінічних випадків і не забезпечує повного прогнозування перебігу хвороби, оскільки на реалізацію спадкової схильності суттєво впливають фактори середовища [385].

Отже, інтеграція даних молекулярно-генетичних досліджень з результатами біохімічних і біофізичних методів у сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики пародонтиту і періімплантиту у пацієнтів з атеросклерозом є вкрай актуальною та перспективною науковою парадигмою. Такий мультидисциплінарний підхід дозволить суттєво поглибити розуміння механізмів розвитку і прогресування цих захворювань, а також сприятиме розробці новаторських лікувально-профілактичних комплексів. Очікується, що реалізація отриманих знань позитивно вплине на рівень стоматологічного здоров'я населення, знизивши частоту ускладнень при дентальній імплантації та покращивши результати лікування пародонту.

**Зв'язок з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана відповідно до планів НДР ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України»: «Корекція порушень процесів остеогенезу при лікуванні та профілактиці ускладнень стоматологічних захворювань у воєнний час» (Шифр НАМН 117.24, №ДР 0123U103247); «Лікування та

профілактика стоматологічних захворювань у пацієнтів з генетично-обумовленим порушенням колагеноутворення на тлі екологічних, аліментарних факторів та соматичної патології у воєнний час» (Шифр НАМН 118.24, №ДР 0123U102314).

Здобувач є співвиконавцем окремих фрагментів зазначеної теми.

**Мета та завдання дослідження.** Патогенетичне обґрунтування концепції диференційованого підходу до лікування та профілактики ускладнень під час дентальної імплантації у пацієнтів з атеросклерозом на тлі пародонтиту шляхом використання препаратів, що поліпшують мікроциркуляцію та реологічні властивості крові й чинять ангіо- та нейропротекторну дію, нормалізують вуглеводний і ліпідний обміни та підтримують метаболічні процеси, сприяють нормалізації мінерального обміну й остеогенезу та пригнічують резорбцію кісткової тканини, забезпечують протизапальний, антиоксидантний, антимікробний, пародонтопротекторний, ремінералізуючий і детоксикаційний ефекти, відновлюють кишкову мікрофлору та підвищують місцеву неспецифічну резистентність.

Для досягнення поставленої мети були сформульовані наступні завдання:

1. Вивчити частоту і структуру ураження твердих тканин зубів, тканин пародонту у пацієнтів 25-55 років із періімплантитом.

2. Провести молекулярно-генетичні дослідження на клітинах букального епітелію методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), оцінку генетичної схильності до періімплантиту і тромбоутворення під час дентальної імплантації у пацієнтів 25-55 років.

3. Дослідити лікувально-профілактичну ефективність запропонованого комплексу в умовах експериментальної фіксації імпланту.

4. Оцінити в ротовій рідині пацієнтів з періімплантитом біохімічні маркери мікробного обсіменіння, рівня неспецифічного імунітету, перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), антиоксидантної системи (АОС), запалення.

5. Провести біофізичні дослідження у пацієнтів з періімплантитом.

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

*Об'єкт дослідження* – періімплантит у пацієнтів з пародонтитом на тлі атеросклерозу.

*Предмет дослідження* – оцінка ефективності комплексу лікування періімплантиту у пацієнтів 25-55 років з пародонтитом.

*Методи дослідження:* епідеміологічні – для оцінки стоматологічного статусу у пацієнтів із періімплантитом; експериментальні на тваринах – для вивчення механізмів дії розробленого лікувально-профілактичного комплексу; клінічні – для вивчення ефективності запропонованого лікувально-профілактичного комплексу; біохімічні – для вивчення процесів вільнорадикального окислення ліпідів, маркерів запалення, дисбіозу; біофізичні – для оцінки рівня функціональних реакцій в порожнині рота, запальних процесів в пародонті; клініко-лабораторні – для кількісної оцінки безпосередніх та віддалених результатів дії запропонованих лікувально-профілактичних заходів; статистичні – для обробки отриманих результатів.

### **Наукова новизна отриманих результатів.**

Наукова новизна отриманих результатів полягає в тому, що в дисертаційній роботі вперше у комплексі вирішено важливу науково-практичну задачу сучасної стоматології, пов'язану з лікуванням та профілактикою ускладнень під час дентальної імплантації у пацієнтів із поєднаною соматичною та стоматологічною патологією, а саме на тлі хронічного пародонтиту та атеросклерозу, на підставі патогенетичного аналізу, експериментальної

верифікації та клінічної апробації запропонованого підходу. У роботі розширено уявлення про клініко-індексні особливості стоматологічного статусу осіб із періімплантитом, що проявляються переважанням віддалених наслідків ураження твердих тканин зубів та ознаками пізнього звернення за спеціалізованою допомогою, що обґрунтовує недостатність попереднього профілактичного супроводу та потребу в цільових програмах вторинної профілактики для пацієнтів із встановленими імплантатами.

Встановлено, що періімплантит у таких пацієнтів асоціюється з вираженим запально-деструктивним ураженням пародонта та незадовільною гігієною порожнини рота, що створює несприятливі умови для довготривалої остеointegraції та формує підґрунтя для прогресування запального процесу в періімплантатних тканинах.

Вперше здійснено оцінку молекулярно-генетичних чинників ризику ускладнень дентальної імплантації з урахуванням поліморфізмів генів, залучених до регуляції запальної відповіді та гемостазу. Показано, що варіабельність окремих цитокінових генів не формує достовірних відмінностей між пацієнтами з ускладненнями та особами з тривало функціонуючими імплантатами, що уточнює межі прогностичної цінності цих маркерів у даному контингенті. Водночас встановлено, що наявність певного варіанта поліморфізму гена, пов'язаного з функцією тромбоцитарної ланки, може підвищувати ризик тромботичних ускладнень під час імплантації та сприяти несприятливим наслідкам, що обґрунтовує доцільність індивідуалізованого підходу до оцінки ризику та планування профілактичних заходів у пацієнтів із супутнім атеросклерозом.

Вперше експериментально обґрунтовано ключові ланки патогенезу реакції тканин порожнини рота та кісткової тканини щелеп на імплантаційне втручання, які включають активацію запалення та процесів перекисного

окиснення ліпідів, ушкодження клітинних мембран, пригнічення фізіологічної антиоксидантної системи, зниження неспецифічної резистентності, посилення контамінації умовно-патогенної мікробіоти із формуванням дисбіозу, а також дискоординацію кісткового ремоделювання в зоні фіксації імплантату з одночасною інтенсифікацією резорбції та остеогенезу.

Доведено, що застосування розробленого багатокомпонентного лікувально-профілактичного комплексу після фіксації імплантату забезпечує багатовекторний коригуючий вплив на зазначені патогенетичні механізми: запобігає розвитку запальних реакцій та мембранодеструкції, стабілізує стан системи «перекисне окиснення ліпідів – антиоксидантний захист», зменшує мікробну контамінацію і ступінь дисбіозу, стимулює неспецифічний антимікробний та антиоксидантний захист, а також створює умови для збереження кісткової тканини та підтримання остеогенезу.

Вперше показано, що включення мультикомпонентного лікувально-профілактичного комплексу до базової терапії периімплантиту у пацієнтів із супутнім пародонтитом та атеросклерозом забезпечує більш стійку регресію запалення та поліпшення гігієнічного стану порожнини рота порівняно зі стандартними протоколами без додаткової профілактичної підтримки, а також сприяє нормалізації функціональних реакцій слизової оболонки ясен і стабілізації кислотно-лужного гомеостазу слини.

Показано, що за умов застосування комплексної терапії відбувається відновлення показників неспецифічної резистентності, нормалізація клітинних реакцій букального епітелію та стабілізація електрофізіологічних властивостей плазмолем, що відображає зниження стрес-індукованих метаболічних порушень після імплантаційного втручання.

Встановлено, що застосування розробленого підходу позитивно впливає на біохімічний профіль ротової рідини, зменшуючи прояви оксидативно-

запальних змін та сприяючи підвищенню активності фізіологічного антиоксидантного захисту, що у сукупності оптимізує умови для довготривалої остеointegraції імплантатів і профілактики рецидивів періімплантатного запалення.

Вперше удосконалено підхід до діагностики періімплантиту шляхом інтеграції молекулярно-генетичного генотипування ключових поліморфізмів із клініко-лабораторними показниками, що дозволило обґрунтувати вибір оптимізованої лікувально-профілактичної тактики та сформувати підґрунтя для персоналізованої терапії залежно від індивідуального ризикового профілю пацієнта.

#### **Практичне значення отриманих результатів.**

Для практичного впровадження запропонована патогенетично обґрунтована схема лікування та профілактики захворювань пародонту при періімплантиті, що дозволяє істотно підвищити ефективність лікування та знизити рівень ускладнень.

Результати проведених експериментальних досліджень на тваринах, генетичних, біохімічних, біофізичних та клінічних досліджень в клініці у пацієнтів 25-55 років із періімплантитом, показали, що вони можуть бути використані в якості інформативних біомаркерів для діагностики та підвищення ефективності профілактики, а також для прогнозу ускладнень захворювання.

Результати дослідження впроваджені в клінічну практику відділення ортопедичної стоматології ДУ «ІСЦЛХ НАМН» м. Одеса, стоматологічного відділення №2 багатопрофільного медичного центру ОНМедУ м. Одеса, Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, кафедри ортопедичної стоматології Ужгородського національного університету, м. Ужгород, стоматологічного медичного центру Львівського національного медичного університету ім. Д. Галицького м. Львів.

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

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

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення і результати дисертаційної роботи представлені та обговорені на XXII-х читаннях В.В. Підвисоцького (м. Одеса, Україна, 2023), XXIII-х читаннях В.В. Підвисоцького (м. Одеса, Україна, 2024), XV International Scientific and Practical Conference «Modern problems of science development: scope and causes» (м. Берген, Норвегія, 2025), I International Scientific and Practical Conference «Global Trends in Science, Technology, and Economy» (м. Грац, Австрія, 2025), XVI International Scientific and Practical Conference «Scientific trends: history, development and existing problems» (м. Краків, Польща, 2025) та II International Scientific and Practical Conference «Challenges and Opportunities in Modern Scientific Research» (м. Івано-Франківськ, Україна, 2025).

**Публікації.** За матеріалами дисертації надруковано 27 наукових робіт, з них 13 статей у наукових фахових виданнях України (7 статей у журналах

категорії Б, 6 статей – категорії А), 8 статей у наукових періодичних виданнях інших країн, 6 тез доповідей у матеріалах міжнародних конференцій.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація викладена на 387 сторінках друкованого тексту, містить 28 таблиць, 44 рисунки і складається з анотації, списку публікацій здобувача, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури (420 джерел, із них 371 – латиницею).

**РОЗДІЛ 1**  
**ВІДТОРГНЕННЯ ІМПЛАНТАТІВ: ФАКТОРИ РИЗИКУ,**  
**ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ**  
**(огляд літератури)**

Відторгнення імплантатів та периімплантит є важливою проблемою сучасної стоматології. Розвиток стоматологічної імплантології дозволив відновити функції та естетику зубів у мільйонів пацієнтів по всьому світу. Проте, незважаючи на значний прогрес у цій галузі, відсоток відторгнення імплантатів та виникнення периімплантиту все ще залишається актуальним питанням. Підтвердженням цього є численні дослідження, проведені науковцями з різних країн протягом останніх 10 років [100, 63].

Останнім часом зросла кількість пацієнтів, які потребують імплантацію, через збільшення випадків втрати зубів, пов'язаних з періодонтитом, карієсом, травмами та іншими причинами. У зв'язку з цим, дослідження причин відторгнення імплантатів та розробка методів профілактики та лікування периімплантиту набуває особливої актуальності [201].

Відомо, що основними причинами відторгнення імплантатів є інфекційні та неінфекційні фактори. Інфекційні фактори включають мікроорганізми, які проникають в ділянку імплантації під час хірургічного втручання або через порушення правил гігієни [263]. Неінфекційні фактори включають занадто великий навантаження на імплантат, погану якість кісткової тканини, неправильне позиціонування імплантата та індивідуальні імунні реакції на матеріал імплантата [236]. Ці фактори можуть сприяти виникненню периімплантиту - запальних процесів навколо імплантатів, які можуть призвести до їх відторгнення [314].

З метою підвищення ефективності стоматологічної імплантації та запобігання відторгненню імплантатів, проводяться численні дослідження з вивченням причин відторгнення та розробки нових методів діагностики, профілактики та лікування периімплантиту [190, 140].

Дослідження, проведені протягом останніх 10 років, вказують на значний прогрес у розумінні механізмів відторгнення імплантатів та розвитку нових методів їх профілактики та лікування. Зокрема, вивчаються різні види імплантатів, їхні поверхні, матеріали та дизайн, що можуть покращити осеоінтеграцію та знизити ризик відторгнення [350, 337].

Окрім цього, проводяться дослідження з розробки нових методів діагностики та прогнозування ризику відторгнення імплантатів. Зокрема, дослідники вивчають біомаркери, які можуть вказувати на ризик відторгнення або розвиток периімплантиту на ранніх стадіях [65, 384]. Такі біомаркери можуть допомогти лікарям приймати своєчасні рішення щодо профілактики та лікування периімплантиту, що сприятиме підвищенню ефективності стоматологічної імплантації [210].

Також вивчаються нові методи профілактики та лікування периімплантиту. Серед них - використання антибактеріальних покриттів для імплантатів, різних видів антимікробних терапій та інноваційних хірургічних технік [269, 359]. Ці методи можуть підвищити шанси на успішну імплантацію та знизити ризик відторгнення імплантатів.

Водночас, проводяться дослідження з оцінки якості життя пацієнтів після імплантації та визначення факторів, що впливають на успішність процедури. Зокрема, досліджуються вікові, статеві, соціальні та інші характеристики пацієнтів, що можуть впливати на результати стоматологічної імплантації [381, 225].

У цьому контексті, аналіз робіт дозволяє сформулювати уявлення про стан проблеми відторгнення імплантатів та періімплантиту на сучасному етапі, виявити основні напрямки досліджень та визначити перспективи розвитку цієї галузі стоматології.

Враховуючи вищевказане, актуальність дослідження проблеми відторгнення імплантатів та періімплантиту полягає у відповідності до сучасних вимог стоматологічної науки та практики, а також у важливості забезпечення якісного імплантологічного лікування для відновлення функції та естетики зубів. Вивчення та розуміння причин відторгнення імплантатів, а також розробка ефективних методів діагностики, профілактики та лікування періімплантиту має велике значення для покращення результатів стоматологічної імплантації та забезпечення комфорту та задоволення пацієнтів.

### **1.1 Історичний розвиток дентальних імплантатів та перші випадки відторгнення**

Спроби замінити втрачені зуби імплантатами мають давню історію. Ще у стародавніх цивілізаціях використовувалися вставки з благородних металів, кістки та слонової кістки для заміщення зубів [51]. Однак більшість ранніх експериментів закінчувалися невдачею через інфекції або відсутність приживлення імплантатів. Наприклад, у 1809 році Ж. Маджіоло встановив золотий циліндр у лунку видаленого зуба, але процедура завершилася тяжким запаленням ясен [51]. Лише в середині ХХ століття відбувся справжній прорив завдяки роботам П.-І. Бранемарка. У 1952 році він випадково відкрив явище осеоінтеграції, виявивши здатність титану міцно зростатися з кісткою [59, 101]. У 1965 році Бранемарк встановив перші титанові імплантати пацієнтові з

повною адентією; ці імпланти прижилися за ~6 місяців і функціонували протягом наступних 40 років [51]. Цей успіх заклав основу сучасної дентальної імплантології. Протягом 1970-х років команда Бранемарка накопичила достатньо клінічних даних і у 1981 році на міжнародній конференції було офіційно визнано концепцію осеоінтеграції [59]. Ранні довгострокові результати були надзвичайно обнадійливими: у дослідженнях Бранемарка успішність інтеграції титанових імплантатів перевищувала 90% через 10 років після установки [59]. Це сприяло глобальному впровадженню імплантатів у 1980-х роках та подоланню скептицизму щодо їх довготривалої ефективності, який раніше був зумовлений страхом відторгнення чужорідного тіла чи інфекційних ускладнень [63, 169, 40, 384]. Таким чином, до кінця ХХ століття дентальні імпланти зі шорсткою титановою поверхнею стали стандартом, забезпечуючи прогнозоване приживлення і високі показники виживання. Зокрема, запровадження контрольованої шорсткості поверхні (травлення, піскострумне оброблення тощо) значно покращило площу контакту кістки з імплантатом і знизило частоту первинних невдач імплантації [248]. Уже в 1990-х роках довгострокова виживаність імплантатів становила ~95% протягом 5–10 років функції у пацієнтів із добрим загальним здоров'ям [141]. Перші задокументовані випадки істинного імунного відторгнення імплантатів були поодинокими. У 1980-х роках з'явилися повідомлення про утворення гранульом чи гемангіом навколо імплантатів без явних ознак інфекції, що наштовхувало на думку про можливі алергічні реакції на метали [245]. Проте чітко встановити роль алергії тоді не вдалося через брак діагностичних методів. Загалом, історичний досвід показав, що основними причинами ранніх невдач імплантатів були саме технічні та біологічні ускладнення (інфекція, недостатня первинна стабільність), а не класичне імунне відторгнення, як при трансплантації органів. Завдяки вдосконаленню матеріалів (біосумісний титан), дизайну імплантатів та

протоколів хірургії, проблема відторгнення вдалося значною мірою мінімізувати ще до початку XXI століття – успішність остеоінтеграції різко зросла, а випадки повної втрати імплантата стали рідкісними (менше 5%) [59, 151]. Утім, поодинокі випадки алергічних реакцій на імплантати все ж фіксувалися, що стимулювало подальші дослідження цієї проблематики.

За останні 10–15 років з’явилися масштабні дослідження, які уточнюють частоту “відторгнення” імплантатів і аналізують причини невдач. Загалом сучасні дентальні імплантати демонструють дуже високі показники виживання. Згідно з останніми ретроспективними аналізами, частка імплантатів, що не прижилися або були втрачені, становить ~2–3% від установлених конструкцій [379, 135]. Зокрема, велике багаторічне дослідження ізраїльської медичної служби (158 824 імплантати, період 2014–2022 рр.) виявило загальний рівень невдач 2,21% [379]. Більшість із цих випадків сталися на ранніх етапах – під час загоєння до протезування, причому частка ранніх невдач склала ~1,56%. Найкритичнішим є перший рік після імплантації, коли імовірність втрати імплантату найвища [379]. Далі у наступні роки показники залишаються стабільними, за умови успішної остеоінтеграції. Факторами ризику раннього неприйняття імплантата виявилися технічні та анатомічні чинники: низька якість кістки у зоні імплантації, недостатній об’єм кісткової тканини, перегрів кістки при свердлінні, а також куріння пацієнта [379]. Мета-аналіз 2019 року підтвердив, що суттєво підвищують ризик ранньої невдачі куріння, короткі імплантати (< 10 мм) та встановлення імплантатів у верхній щелепі [379]. Так, імплантація в ділянці верхньощелепних молярів асоціюється з майже подвійним рівнем відмов порівняно з іншими ділянками [379]. У згаданому ізраїльському дослідженні імплантати у верхньощелепному молярному сегменті втрачалися в 3,0% випадків, а в ділянці центральних різців – у 3,37%, що приблизно вдвічі перевищує показники для інших зон ротової порожнини [379]. Чоловіча стаття

також була статистично значущим фактором (у чоловіків 2,53% імплантатів не прижилося проти ~2% у жінок) [379].

Пізні втрати імплантатів (після періоду остеоінтеграції) зустрічаються рідше, але також становлять предмет уваги дослідників. Їх частота зазвичай пов'язана з тривалістю функціонування імплантату і наявністю ускладнень типу періімплантиту. Інфекційно-запальні ураження навколо імплантатів є головною причиною пізнього “відторгнення”. Сучасні мета-аналізи вказують, що приблизно 10–20% імплантатів у довгостроковому періоді піддаються періімплантиту – прогресуючому запаленню з втратою кістки [141]. На рівні пацієнтів це означає, що до 20% носіїв імплантатів можуть мати хоча б один імплантат із ознаками значущої кісткової резорбції та інфекції протягом 5–10 років користування протезом [141]. Серед пізніх ускладнень також відзначають технічні проблеми (наприклад, поломка імплантату або гвинта абатмента), проте чисто механічні відмови трапляються вкрай рідко (<1%) завдяки вдосконаленню міцності матеріалів. Таким чином, поняття “відторгнення імплантату” в сучасній літературі найчастіше охоплює ранні біологічні невдачі (дезінтеграцію) та пізні втрати через періімплантні інфекції. Класичні імунні реакції гіперчутливості організму на матеріал імплантату становлять мінімальну частку серед причин невдач, хоча також задокументовані. Наприклад, систематичний огляд літератури 2021 року виявив лише 25 пацієнтів з алергічними реакціями на титан із 401 описаного в дослідженнях випадку імплантації [245]. Прямий причинний зв'язок між алергією на метали і втратою імплантату досі не має переконливих доказів [245], адже в більшості таких випадків паралельно могли діяти інші фактори (інфекція, перевантаження тощо). Відомо, що титанові імплантати надзвичайно біосумісні, і частота справжньої гіперчутливості до титану оцінюється як вкрай низька (менше 0,6% за деякими даними) [245]. Тим не менш, описані поодинокі кейси, коли у

пацієнта після встановлення імплантатів спостерігалися незвичні реакції – наприклад, хронічний дерматит, набряк ясен, гіперплазія слизової – які зникли після видалення титанових імплантатів [245]. У двох таких випадках заміна титанових імплантатів на цирконієві повністю усунула симптоми [245]. Отже, хоча алергія на титан не є поширеною проблемою, лікарі мають враховувати її можливість у разі незрозумілих периімплантних уражень. Для підвищення безпеки пацієнтів з підозрою на металеву алергію нині застосовують патч-тести та ЛТТ-тести, а в особливих випадках рекомендують альтернативні матеріали імплантатів (наприклад, керамічні цирконієві імплантати). В останні роки з'явилися нові матеріали та техніки, які сприяють покращенню процесу осеоінтеграції і зниженню ризику відторгнення імплантатів. Зокрема, досліджуються наноструктурні покриття, які можуть сприяти кращому зростанню кісткової тканини навколо імплантата [228]. Також активно вивчаються методи профілактики та лікування інфекційних ускладнень, які є однією з найпоширеніших причин відторгнення імплантатів [373].

Сучасні стратегії підвищення успішності дентальних імплантацій спрямовані на мінімізацію основних відомих причин невдач – мікробних ускладнень, недостатньої осеоінтеграції та несприятливих системних факторів. Значну увагу приділяють профілактиці інфекцій від самого початку лікування. Антибіотикопрфілактика перед встановленням імплантатів зараз є стандартом у більшості клінік. Існують переконливі докази, що одноразове введення 2 г амоксициліну за годину до операції помітно знижує ризик ранньої втрати імплантату[151]. У плацебо-контрольованих дослідженнях без антибіотика частота ранніх невдач досягала ~6%, тоді як у групі з профілактичним амоксициліном вона зменшувалася приблизно до 1–2%[151]. При цьому продовження антибіотиків у післяопераційному періоді не показало додаткової користі[151]. Іншим критичним фактором є первинна стабільність імплантату.

Дотримання протоколів остеотомії (уникнення перегріву, поступове розширення отвору) і правильний вибір дизайну імплантату під якість кістки дозволяють отримати високі показники первинної стабільності, що необхідно для успішної остеоінтеграції. Сьогодні доступні різні типи імплантатів (циліндричні, конічні, з різною різьбою), які підбираються індивідуально. Дослідження підтверджують, що імплантати малого розміру (коротші 6 мм) при установці у щільну кістку можуть демонструвати таку ж успішність, як і стандартні довжиною  $\geq 10$  мм[311]. Це розширює показання до імплантації у пацієнтів з обмеженим об'ємом кістки без необхідності масштабної кісткової пластики. Водночас при значній атрофії кісткової тканини застосовуються методи аугментації (нарощування кістки) – від синус-ліфтингу в ділянці верхньої щелепи до горизонтальної або вертикальної направленої регенерації кістки. За даними клінічних випробувань, успішність імплантації після синус-ліфтингу лише незначно поступається імплантації в нефрагментовану кістку: довгострокова виживаність імплантатів у трансплантованій кістці становить близько 90–100%, що порівнянно з 95–100% без застосування графтів[376]. Таким чином, сучасні методи кісткової регенерації дозволяють подолати проблему недостатнього об'єму кістки і зменшити ймовірність відторгнення імплантатів через неоінтеграцію. Слід відзначити, що на успішність імплантації істотно впливає дотримання пацієнтом рекомендацій у післяопераційному періоді та регулярний професійний нагляд. Недавні популяційні дослідження показали, що пацієнти, які проходять планові профілактичні огляди та професійну гігієну, мають вищі довгострокові показники збереження імплантатів [135]. Регулярний моніторинг дозволяє вчасно виявити ознаки периімплантиту (кровоточивість, збільшення кишень, рентгенологічну втрату кістки) і розпочати лікування до розвитку необоротних уражень. З цією метою впроваджуються також технології телемедицини та дистанційного

спостереження: наприклад, пацієнтам пропонують надсилати фото або скани стану ясен навколо імплантатів, використовувати смарт-пристрої для контролю гігієни, а стоматологи можуть консультувати віддалено щодо найменших змін. Хоч такі підходи ще перебувають на стадії впровадження, очікується, що вони сприятимуть зниженню частоти запущених випадків периімплантних захворювань.

Незважаючи на значний прогрес у розумінні механізмів відторгнення імплантатів та розробці методів їх профілактики і лікування, проблема відторгнення імплантатів залишається актуальною. Особливо важливою є розробка нових діагностичних методів, які дозволять виявляти ризики відторгнення на ранніх стадіях та запобігти його розвитку [290].

В останні роки також активно вивчаються взаємозв'язки між системними захворюваннями, такими як цукровий діабет, остеопороз, та ризиком відторгнення імплантатів [341]. Ці дослідження мають на меті виявлення факторів ризику, які можуть впливати на успіх імплантації, та розробку спеціальних підходів до лікування пацієнтів із зазначеними захворюваннями. Встановлено, що за умови контролю основного захворювання багато системних станів не є абсолютним протипоказом до імплантації, але можуть впливати на її прогноз. Цукровий діабет – один із найпоширеніших прикладів. Раніше існували побоювання щодо високої частоти невдач у діабетиків, проте мета-аналіз 2016 року не виявив статистично значущої різниці в рівні остеоінтеграції імплантатів між пацієнтами з діабетом (1 чи 2 типу) та без нього [273]. При добре контрольованому діабеті (рівень HbA1c < 7%) результати імплантації практично такі ж, як у здорових осіб. Згідно з оглядом 2025 року, у пацієнтів із компенсованим діабетом п'ятирічна виживаність імплантатів становить ~95–96%, а десятирічна – ~92–94%, що співставно з недіабетиками [241]. Водночас за поганого контролю глікемії (HbA1c  $\geq$  8%) ризики значно зростають: частка

ранніх невдач імплантатів може досягати 6–8%, а частота періімплантиту – 22–31% у таких пацієнтів[241]. До того ж спостерігається прискорена втрата кістки навколо імплантатів – в середньому  $\sim 0,58$  мм/рік проти  $\sim 0,16$  мм/рік у осіб без діабету[241]. Гіперглікемія негативно впливає на процеси загоєння через оксидативний стрес, накопичення кінцевих продуктів глікування та порушення мікроциркуляції, що підтверджується гістологічними дослідженнями [241]. Таким чином, діабет не є протипоказанням до імплантації, але вимагає стабілізації метаболізму і посиленого моніторингу. Схожа ситуація зі стоматологічними аспектами: пацієнти з нелікованим пародонтитом мають більший ризик періімплантиту і втрати імплантатів у майбутньому[379]. Тому перед імплантацією рекомендується досягти стійкої ремісії пародонтиту, а після – забезпечити ретельне підтримуюче лікування. Остеопороз та інші системні захворювання кісткової тканини також розглядаються як потенційні фактори ризику. Деякі дослідження відзначають, що в пацієнтів похилого віку з низькою щільністю кістки частіше трапляються пізні ускладнення (на тлі довготривалого навантаження імплантатів) [379]. Втім, огляди показують, що при адекватній підготовці (наприклад, прийом остеотропних препаратів) остеопороз не призводить до суттєвого збільшення відсотка відторгнень.

Ще одним напрямком досліджень є розробка індивідуальних підходів до вибору матеріалів імплантатів з урахуванням імунологічних особливостей пацієнта [193]. Активно досліджуються наноструктуровані покриття імплантатів, що покликані покращити osteointegration і запобігти бактерійному зараженню. В експериментальних моделях такі покриття демонструють прискорене наростання кістки на поверхні імплантату в ранні терміни. Так, у досліді на щелепі овець нове мікро-/нанорельєфне покриття забезпечило 79% контакту з кісткою вже через 4 тижні після встановлення імплантату проти  $\sim 68\%$  у стандартної поверхні (а через 13 тижнів –  $86\%$  vs  $75\%$ )[248]. Це вказує

на швидше та більш щільне первинне прикріплення кістки при використанні наноструктур. Інше дослідження показало, що додавання остеотропних елементів, як-от стронцій, до нанотекстурованого титану здатне майже подвоїти площу кісткової інтеграції: через 12 тижнів після імплантації ВІС (показник контакту кістка-імплантат) становив  $\sim 76,6\%$  на поверхні зі стронцієвим нанопокриттям проти  $\sim 44,1\%$  у контрольній групі титанових імплантатів [248]. Такі результати свідчать про потужний остеогенний ефект наноструктурованих і допованих поверхонь. Хоча переваги нанопокриттів на віддалених етапах (після повного загоєння, скажімо 6–12 місяців) частково нівелюються – адже зрештою кістка дозріває і навколо звичайних імплантатів – на початкових етапах вони можуть знизити ризик мікропорушень і ранньої дезінтеграції імплантату [248]. Окрім того, деякі наноматеріали наділяють імплантати антибактеріальними властивостями. Наприклад, наношипоподібна титана поверхня з дослідження 2025 року знижувала адгезію бактерій до 90%, одночасно збільшуючи показники остеогенезу (лужна фосфатаза) порівняно з гладким титаном [248]. В майбутньому такі “біоактивні” імплантати можуть істотно зменшити частоту періімплантних інфекцій. Також тривають роботи над персоніфікацією імплантологічного лікування – виготовленням індивідуальних імплантатів за допомогою 3D-друку та комп’ютерного моделювання. Вже описані клінічні випадки успішної імплантації індивідуальних титанових субперіостальних імплантатів, надрукованих під форму кісткового дефекту пацієнта [411]. Хоча 6-річні результати таких підігнаних конструкцій поки що змішані (частина з них зазнала ускладнень) [390], технологія постійно вдосконалюється. Очікується, що точне індивідуальне прилягання імплантату до анатомії пацієнта покращить розподіл навантаження і зменшить мікрорухливість, а відтак і ризик відторгнення.

В цілому, проблема відторгнення імплантатів у стоматології продовжує бути актуальною та потребує подальших досліджень. На сьогоднішній день розроблено ряд стратегій профілактики та лікування відторгнення імплантатів, які сприяють підвищенню успішності імплантацій. Однак необхідно продовжувати пошук нових матеріалів, технік та методів, які допоможуть забезпечити більш тривалу та стабільну інтеграцію імплантатів і поліпшити якість життя пацієнтів.

Зокрема, важливим напрямком є дослідження біомеханічних властивостей імплантатів та їх взаємодії з кістковою тканиною [61]. Вивчення цих процесів допоможе розробити оптимальні дизайни імплантатів, які забезпечать максимально ефективне розподілення навантаження на кісткову тканину та зниження ризику відторгнення.

Також активно досліджуються методи регенерації кісткової тканини з використанням кісткової пластики, різноманітних біоматеріалів та стимуляторів росту [193, 394]. Ці підходи можуть допомогти покращити умови для успішної інтеграції імплантатів у випадках з обмеженою кількістю кісткової тканини або після передчасного відторгнення імплантата.

Застосування технологій комп'ютерного моделювання та 3D-друку дозволяє розробляти індивідуальні імплантати, які відповідають анатомічним особливостям кожного пацієнта [145]. Це може сприяти кращому пристосуванню імплантата до кісткової структури та підвищенню його стабільності.

Крім того, вивчаються можливості використання телемедицини та дистанційного моніторингу для контролю за станом імплантатів після їх установки [286]. Це дозволить своєчасно виявляти можливі проблеми та реагувати на них, що може знизити ризик відторгнення.

Сучасна імплантологія досягла значних успіхів у подоланні проблеми відторгнення імплантатів. Частота невдач суттєво знизилась і при дотриманні належних протоколів не перевищує кількох відсотків. Аналіз літератури демонструє, що основні причини відторгнення – це або рання дезінтеграція (зумовлена інфекцією чи недостатнім загоєнням кістки), або пізній периімплантит. Обидва ці стани нині активно досліджуються, розроблені ефективні стратегії їх профілактики (антибіотикопрофілактика, покращення дизайну та стабільності імплантатів, підтримуюча терапія) [268]. Водночас, фактори як-от системні захворювання та імунологічні реакції пацієнта теж враховуються при плануванні лікування. У пацієнтів з груп ризику (неконтрольований діабет, важкий пародонтит в анамнезі, алергія на метали) застосовуються індивідуалізовані підходи, що дозволяє зменшити ймовірність ускладнень. Подальші наукові дослідження – від нанотехнологій до генетичних маркерів – спрямовані на те, щоб зробити імплантацію ще більш передбачуваною. Інноваційні матеріали та поверхні імплантатів, а також цифрові технології (навігаційна хірургія, 3D-друк, телемедицина) поступово впроваджуються в практику і покращують результати лікування. Таким чином, проблема відторгнення імплантатів нині значною мірою контрольована, але залишається актуальною сферою досліджень. Комплексний підхід – від ретельного відбору та підготовки пацієнтів до довічного спостереження за імплантатами – є запорукою довготривалого успіху імплантаційного лікування. Уважне ставлення до кожного клінічного випадку та імплементація новітніх наукових досягнень дозволять ще більше наблизитися до мети стовідсоткового приживлення імплантатів у майбутньому.

Відторгнення імплантатів є глобальною проблемою, яка стосується багатьох галузей медицини, зокрема стоматології, ортопедії, кардіології та інших. Хоча протягом останніх років технології імплантації значно

вдосконалилися, проблема відторгнення імплантатів все ще існує та потребує вивчення й розробки нових підходів до її вирішення [329].

Відсоток відторгнення імплантатів варіюється в залежності від області застосування і типу імплантатів. У стоматології, наприклад, загальний відсоток невдач від імплантації становить близько 5-10% [140]. У ортопедії ж, невдачі від ендопротезування суглобів можуть коливатися від 1 до 20%, залежно від локалізації протезу та індивідуальних факторів [217].

Основними факторами, які призводять до відторгнення імплантатів, є біомеханічні властивості самого імплантата, якість кісткової тканини, вибір матеріалу, хірургічна техніка, стан здоров'я пацієнта та можливі інфекції [78].

На сьогоднішній день дослідники активно вивчають нові матеріали та технології імплантації для зниження ризику відторгнення. Одним з перспективних напрямків є використання наноматеріалів, які можуть покращити інтеграцію імплантатів з організмом [277]. Також розвиваються нові методики діагностики і профілактики інфекційних ускладнень, які можуть сприяти ранньому виявленню та лікуванню можливих проблем, пов'язаних з імплантами [178].

Важливою складовою в боротьбі з відторгненням імплантатів є підвищення рівня освіти та підготовки медичних працівників, які виконують імплантації. Особливо актуальним є забезпечення доступу до найновіших знань і методів лікування, які допомагають знизити ризик ускладнень [68].

Також важливою проблемою є доступність імплантацій для широких верств населення. Висока вартість імплантів та процедур імплантації може стати перешкодою для пацієнтів, які мають обмежений бюджет. У зв'язку з цим, проводяться пошуки нових, економічно вигідних методів імплантації, які б сприяли доступності імплантів для більшої кількості пацієнтів [240].

В цілому, ситуація з відторгненням імплантатів в світі залишається актуальною та вимагає подальшого вивчення та вдосконалення методів діагностики, профілактики та лікування. Завдяки розвитку нових технологій та знань, вірогідність відторгнення імплантатів може бути знижена, а також можуть бути розвинуті нові стратегії, спрямовані на поліпшення якості життя пацієнтів, які потребують імплантації.

З урахуванням останніх досліджень, які сталися в останні роки у світі медицини, робляться спроби адаптувати та оптимізувати методики імплантації, щоб зменшити ризик відторгнення імплантатів. Міжнародне співтовариство активно співпрацює у сфері наукових досліджень та обміну досвідом, що допомагає швидше долати перешкоди та вирішувати виникаючі проблеми.

Значну увагу приділяють розробці нових матеріалів, зокрема біосумісних та біоактивних, які мають кращі властивості для інтеграції з організмом та зменшують ризик відторгнення [277, 240]. Також активно вивчаються можливості використання різних методів обробки поверхні імплантатів, що можуть забезпечити покращену остеоінтеграцію та зменшити ризик інфекційних ускладнень [365].

Дослідження відтворення кісткової тканини та регенерації має важливе значення для успішної імплантації, особливо в присутності пошкоджених або дефектних кісток. Нові стратегії, такі як використання стимуляції кісткової регенерації та різних видів кісткових замінників, можуть допомогти забезпечити більш стійкі результати та зменшити ризик відторгнення [143].

## **1.2 Роль серцево-судинних захворювань у перебігу періімплантиту**

Періімплантит розглядається як багатофакторна патологія, значною мірою обумовлена системними порушеннями в організмі [47]. Зокрема,

накопичуються дані про тісний взаємозв'язок між серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), такими як атеросклероз, і здоров'ям тканин навколо зубних імплантів [47, 42, 41, 43]. Хронічний атеросклероз супроводжується системним запаленням, порушеннями мікроциркуляції та імунним дисбалансом – ці чинники створюють сприятливий ґрунт для розвитку запалення в пері-імплантних тканинах [47]. Епідеміологічні дослідження останніх десятиліть підтверджують, що поганий стан пародонту (пародонтит) асоціюється зі зростанням ризику атеросклеротичних подій: мета-аналізи показують підвищення відносного ризику серцево-судинних ускладнень приблизно на 15–25% у пацієнтів із захворюваннями пародонту [407]. Враховуючи спільність пародонтиту й периімплантиту у бактеріальному біофільмі та імунних реакціях, дослідники припускають існування подібного двонаправленого зв'язку і між атеросклерозом та периімплантитом [47].

Клінічні спостереження дійсно виявляють більшу поширеність периімплантиту серед пацієнтів із серцево-судинними хворобами. Зокрема, Wang і співавт. (2022) у випадок-контрольному дослідженні 128 пацієнтів показали, що помірний та тяжкий периімплантит значуще частіше трапляється у хворих із ССЗ (48,8% випадків) порівняно зі здоровими контролями (30,4%) [395]. Відношення шансів наявності вираженого периімплантиту у кардіологічних хворих становило  $OR \approx 2,18$  (95% CI 1,02–4,67;  $p = 0,04$ ) [395]. Систематичний огляд і мета-аналіз Chu та ін. (2023) також підтвердив, що наявність ССЗ асоціюється з підвищенням ризику периімплантиту приблизно на 12% [129]. За їх даними, у пацієнтів з серцево-судинною патологією частота периімплантиту була вірогідно вищою ( $RR = 1,12$ ; 95% ДІ 1,02–1,23) порівняно з особами без таких хвороб [129].

Окремої уваги заслуговує взаємозв'язок периімплантних ускладнень із метаболічними порушеннями, що тісно пов'язані з атеросклерозом. Так, у

дослідженні Рарі та співавт. (2019) серед пацієнтів із метаболічним синдромом периімплантит виявили у 36,9% імплантатів, тоді як у осіб без метаболічного синдрому – у 26,3% імплантатів [287]. Наявність метаболічного синдрому підвищувала шанси розвитку периімплантиту більш ніж у 15 разів ( $OR = 15,26$ ;  $p = 0,001$ ) [287], що вказує на потужний вплив системних метаболічно-судинних факторів. Подібно, інше дослідження повідомило, що перенесені серцево-судинні події (інфаркт міокарда, інсульт, напади стенокардії тощо) часто призводять до загострення або виникнення периімплантиту [47]. За даними огляду Mester і співавт. (2024), запалення ясен навколо імплантатів лінійно корелює зі збільшенням товщини комплексу інтима-медіа сонних артерій – визнаним маркером субклінічного атеросклерозу [258]. Іншими словами, периімплантна мукозитна інфільтрація може робити внесок у загальний атеросклеротичний тягар для пацієнта [258].

Деякі роботи вивчають і зворотний бік цього взаємозв'язку – вплив периімплантної інфекції на стан судин. Цікаві результати представили Slavova і Nyagolova (2025), дослідивши коронарографії у пацієнтів із імплантатами. Встановлено, що у носіїв дентальних імплантатів із ознаками периімплантиту спостерігаються тяжчі ураження коронарних артерій: критичний стеноз огинаючої гілки становив 80% проти 20% у контрольній групі без імплантатів (відмінність статистично значуща,  $p = 0,006$ ) [364]. Аналогічно, виражений стеноз правої коронарної артерії виявляли у 75% пацієнтів з периімплантитом проти 20% у контролі ( $p = 0,025$ ) [364]. Важливо, що ця асоціація простежувалася незалежно від традиційних факторів ризику (віку, статі, куріння, гіпертонії тощо) [364]. Автори дійшли висновку, що персистуюче запалення навколо імплантатів, обумовлене тими самими пародонтопатогенними бактеріями (*Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, тощо), які причетні й до атерогенезу, асоційоване з більш тяжким

коронарним атеросклерозом [364]. Це підкреслює необхідність своєчасного лікування периімплантних захворювань задля можливого зниження серцево-судинних ризиків [364].

Патогенетичні механізми взаємодії периімплантиту та атеросклерозу досі активно досліджуються. Одна з провідних гіпотез полягає у тому, що хронічна інфекція в ротовій порожнині здатна спричиняти системну запальну реакцію та ураження судинної стінки. Зокрема, ДНК і антигени *P. gingivalis* виявлені в атеросклеротичних бляшках у судинах [47], а присутність цього пародонтопатогену асоціюється з підвищеним рівнем прозапального фібриногену та гіперактивністю нейтрофілів у крові [47]. Постійна бактеріємія при тяжкому пародонтиті/периімплантиті може погіршувати ендотеліальну функцію, сприяти утворенню пінистих клітин та кальцифікації судинної стінки, тобто прискорювати прогресування атеросклерозу [47]. З іншого боку, наявність системного атеросклеротичного ураження може послаблювати місцевий імунний нагляд і кровопостачання ясен, унаслідок чого перебіг периімплантиту при ССЗ є достовірно тяжчим (частіше спостерігається середньо- та важка форма) [47]. Наприклад, за даними оглядового дослідження, у пацієнтів із ішемічною хворобою серця чи інсультом захворювання периімплантних тканин майже завжди має середньотяжкий або тяжкий перебіг [47]. Також описані клінічні випадки виникнення або загострення периімплантиту невдовзі після перенесеного інфаркту чи інсульту [47], що додатково підтверджує двонаправленість впливів. Важливу роль відіграють системні прозапальні маркери: було продемонстровано, що у гіпертоніків із пародонтитом і периімплантитом рівень С-реактивного білка значно вищий (медіана  $\sim 2,7\text{--}3,2$  мг/л) порівняно зі здоровими особами ( $\approx 1,0$  мг/л) [281]. При цьому у пацієнтів із генералізованим пародонтитом (зокрема в поєднанні з периімплантитом) шанси мати  $\text{CRP} > 3$  мг/л були підвищені в  $\sim 7$  разів ( $\text{OR} = 7,3$ ;

95% ДІ 1,6–33,9) [281]. Отже, системне запалення виступає спільною ланкою патогенезу, яка поєднує судинні та периімплантні ускладнення.

Таким чином, сучасна література переконливо демонструє тісний зв'язок між атеросклеротичними процесами і захворюваннями периімплантних тканин. Наявність атеросклерозу (коронарного, периферичного тощо) асоціюється з підвищеним ризиком розвитку периімплантиту і швидшим його прогресуванням [395, 129]. З іншого боку, ефективна профілактика та лікування інфекційно-запальних уражень ясен може позитивно відбиватися на стані серцево-судинної системи. Зокрема, регулярна професійна гігієна ротової порожнини і своєчасна санація пародонтальних вогнищ запалення асоціюються зі зменшенням частоти серцево-судинних подій [47]. Такий інтегрований підхід підтверджує, що периімплантит та атеросклероз мають двонаправлений взаємовплив, а отже, успішне ведення пацієнтів з імплантатами потребує міждисциплінарної співпраці стоматологів і кардіологів.

### **1.3 Діагностика та патогенез відторгнення імплантатів**

Сучасні дослідження підтверджують, що для раннього виявлення ускладнень з імплантатами необхідне поєднання візуалізаційних та лабораторних методів. На сьогоднішній день існує кілька методів діагностики відторгнення імплантатів. Вони включають радіографію, комп'ютерну томографію (КТ), магнітно-резонансну томографію (МРТ), ультразвукове дослідження, а також лабораторні методи, такі як визначення рівня маркерів запалення та інших показників у крові пацієнта [98]. Радіографія дозволяє виявити зміни в кістковій тканині навколо імплантата, а КТ та МРТ допомагають виявити руйнування кісткової тканини та втрату стабільності імплантата. Ультразвукове дослідження може виявити наявність рідини навколо

імплантата, що може свідчити про запальний процес. Стандартна внутрішньоротова рентгенографія і ортопантомографія забезпечують базову оцінку стану кістки навколо імплантата, але мають обмеження (двовірність зображення, перекриття структур) [119]. Натомість конусно-променева комп'ютерна томографія (КПКТ) дає тривимірну інформацію і високу точність у діагностиці дефектів кістки. За даними мета-аналізу 2021 року, діагностична ефективність КПКТ при виявленні періімплантатних кісткових ушкоджень є високою (площа під ROC-кривою  $\sim 0,79$  для титанових імплантатів) [118]. КПКТ особливо точно визначає дефекти типу фенестрацій (AUC  $\sim 0,87$ ), перевершуючи точність у діагностиці декілька дрібніших дефектів типу дехіценцій [118]. Застосування МРТ в імплантології досі обмежене через артефакти від металу, проте окремі дослідження вказують на перспективність МРТ. Зокрема, показано, що для керамічних імплантатів (діоксид цирконію) МРТ може давати точність, подібну до КПКТ, а виявлення дрібних дефектів навіть покращується при відсутності променевого навантаження [118]. Окрім того, розробляються неінвазивні методи візуалізації м'яких тканин довкола імплантатів. Перспективним доповненням до рентгенології є високочастотна ультразвукова діагностика: за допомогою доплерівського режиму вона дозволяє оцінити стан періімплантатних м'яких тканин та васкуляризацію, тим самим виявляючи ознаки запалення навколо імплантата [119]. Ультразвук надає поперечні зрізи ясен і може виявити скупчення рідини чи розростання грануляцій, що свідчать про періімплантит, на ранніх стадіях, коли рентгенологічні зміни мінімальні [119].

Лабораторна діагностика відторгнення імплантатів також активно розвивається. Традиційно в клініці оцінюють системні маркери запалення – підвищення рівнів С-реактивного білка, інтерлейкіну-6 тощо у крові може вказувати на інфекційне ускладнення імплантації. Водночас більш

специфічними є місцеві біомаркери запалення в ділянці імплантата. Аналіз пері-імплантатної рідини (аналогічно до ясеневої рідини) дозволяє виявити підвищення цитокінів і ферментів, що сигналізують про розвинений запальний процес. Зокрема, вміст матричної металопротеїнази-8 (MMP-8) у пері-імплантатній борозенковій рідині значно зростає при періімплантиті порівняно зі здоровими імплантатами [71]. Впроваджено навіть швидкі тести для визначення активованої форми MMP-8 у ротовій рідині пацієнта; такі point-of-care аналізи довели ефективність в ранньому виявленні пері-імплантатного запалення та прогнозуванні ризику прогресування хвороби. Перспективним маркером вважається також ліганд, індукуючий проліферацію (APRIL): у нещодавньому дослідженні рівень APRIL в пері-імплантатній рідині статистично підвищувався при періімплантиті, а комбінована модель (APRIL + індекс нальоту) дозволила діагностувати періімплантит з дуже високою точністю (чутливість ~94%, специфічність ~83%, AUC=0,95) [121]. Таким чином, доповнення стандартного клінічного обстеження молекулярними методами діагностики підвищує об'єктивність виявлення відторгнення імплантатів на ранніх етапах.

Відторгнення імплантатів може мати різні причини, серед яких:

*Інфекційні ускладнення* є однією з найбільш поширених причин відторгнення імплантатів. Автори зазначають, що інфекції навколо імплантатів можуть спричинити запальний процес, який веде до руйнування кісткової тканини та втрати стабільності імплантата [67]. Багаторічний клінічний досвід підтверджує, що найпоширенішою причиною пізнього відторгнення зубних імплантатів є періімплантит – хронічне інфекційно-запальне ураження тканин навколо імплантата. Мікробний біоплівка на поверхні імплантату призводить до запалення ясен (періімплантатний мукозит), а без належного лікування – до прогресуючої резорбції кістки (періімплантит), що зрештою загрожує втратою

імплантата [119]. За останні 20 років проведено багато епідеміологічних досліджень периімплантиту. В залежності від критеріїв діагностики, поширеність периімплантиту складає в середньому близько 10–20% імплантатів (або 18% пацієнтів) на довготривалому етапі використання [212]. Згідно з систематичним оглядом 2018 року, частка імплантатів з периімплантитом досягала 12,8%, а серед пацієнтів – 18,5% [212]. Периімплантатні тканини анатомічно відрізняються від періодонту зуба, тому перебіг периімплантиту має свої особливості. Він, як правило, швидший і більш агресивний: запальний інфільтрат в пери-імплантатних тканинах у три рази об'ємніший, ніж при пародонтиті навколо зуба [121], а втрата кістки часто відбувається по прискореному, нелінійному типу [121]. Мікрофлора периімплантиту подібна до пародонтальної (переважають грам-негативні анаероби та патогенні спірохети), але дослідження відзначають і вищу частоту виявлення опортуністичних мікроорганізмів, вірусів (наприклад, герпесвіруси) та грибків у периімплантатних кишнях. Запальний процес довкола імплантата призводить до активації остеокластів і поступового розсмоктування навколишньої кістки. Рентгенологічно периімплантит проявляється вертикальними кістковими кишнями або конусовидною резорбцією кістки навколо імплантата, клінічно – кровоточивістю, виділенням гною при зондуванні, збільшенням глибини кишень та рухомістю імплантата у пізній стадії [118, 119]. Важливо, що периімплантит тривалий час може протікати безболісно, тому регулярний рентген-контроль та обстеження імплантатів є обов'язковими для ранньої діагностики. Основними факторами ризику розвитку периімплантиту є погана гігієна порожнини рота, паління та неконтрольований цукровий діабет [212]. Зокрема, мета-аналіз показав, що у курців ризик розвитку периімплантиту на рівні імплантатів приблизно вдвічі вищий (відносний ризик ~2,1) порівняно з некурцями [212]. Наявність супутнього пародонтиту в анамнезі також суттєво

збільшує імовірність периімплантиту – пацієнти з пародонтитом частіше стикаються з ураженням імплантатів, ніж пацієнти із здоровим пародонтом [212]. Іншим доведеним чинником є діабет: у осіб із цукровим діабетом частота периімплантиту майже на 50% вища, ніж у здорових, а віддалені результати імплантації гірші через сповільнене загоєння кістки та зниження імунної відповіді [212]. Таким чином, інфекційно-запальне відторгнення імплантатів – багатоетапний процес: мікробний фактор запускає надмірну імунну реакцію організму, особливо при наявності системних чи локальних факторів ризику, що врешті призводить до втрати інтеграції імплантата.

*Алергічні реакції* на матеріали імплантатів також можуть спричинити відторгнення. Зокрема, деякі пацієнти можуть мати алергічні реакції на металеві сплави, що використовуються для виготовлення імплантатів, такі як титан, кобальт-хромові сплави та інші [384]. У таких випадках може бути необхідно замінити імплантат на альтернативний матеріал, який не викликає алергічної реакції у пацієнта. Іноді можливі реакції на мономерні акрилатів або інші складові полімерних матеріалів, що використовуються для протезування на імплантатах. Хоча титан традиційно вважається біосумісним матеріалом, в окремих випадках можливе відторгнення імплантатів, зумовлене гіперчутливістю до компонентів імпланту. За останні 20 років задокументовано низку клінічних спостережень, де пацієнти мали алергічні реакції на титан або інші метали імплантатів [131]. Масштабне дослідження Sicilia та співавт. (2008) виявило алергію на титан у 18 з 1500 пацієнтів ( $\approx 1,2\%$ ), яким було встановлено імплантати [131]. У тому числі 5 із 8 випадків незрозумілої втрати імплантатів мали позитивні шкірні тести на титан, що вказує на можливий імунний механізм відторгнення [131]. Клінічні прояви гіперчутливості до матеріалів імплантату можуть бути різними: від місцевого запалення ясен, гіперплазії

слизової оболонки, висипань на шкірі обличчя до загальних симптомів (астенія, суглобові болі тощо) [131]. В окремих кейсах описано розвиток виразкового стоматиту та дерматиту після встановлення титанового імплантату, причому заміна титанових абатментів на золоті призводила до зникнення патологічних симптомів [131]. Механізм алергії на метали полягає у вивільненні іонів з поверхні імплантату (наприклад, внаслідок корозії або тертя), які зв'язуються з білками організму і утворюють антигени, здатні активувати Т-лімфоцити та реакцію гіперчутливості IV типу [131]. Враховуючи рідкісність таких випадків, відсутні стандартизовані протоколи діагностики алергії на імплантати, проте авторам рекомендують проводити патч-тести або MELISA-тест пацієнтам зі встановленими металевими протезами при наявності у них в анамнезі алергії на метали [131]. При підтвердженій алергії на матеріал імплантату постає питання про його видалення. Альтернативою титаномістким конструкціям є керамічні імплантати – наразі не зафіксовано жодного випадку алергії на діоксид цирконію, з якого виготовляють сучасні керамічні імпланти [131]. Перші дослідження показують, що інтеграція цирконієвих імплантатів не поступається титановим, при цьому ці матеріали не спричиняють вивільнення металевих іонів [131]. Таким чином, хоча алергічне відторгнення імплантів зустрічається рідко (менше 1% випадків), лікар повинен враховувати цю можливість у разі необґрунтованих ускладнень і підбирати індивідуальний підхід до пацієнтів з підозрою на гіперчутливість (алергопроби, заміна матеріалу імплантату, застосування антигістамінної терапії тощо).

*Механічні пошкодження* імплантатів можуть виникнути через травми, неправильну техніку встановлення або неправильний дизайн імплантата. У таких випадках може бути необхідне видалення пошкодженого імплантата та заміна його на новий [178]. Механічні пошкодження можуть також виникнути через надмірний функціональний навантаження на імплантат, що може

призводити до його деформації та відторгнення. Відторгнення імплантату може бути спричинене суто біомеханічними причинами, без істотного інфекційно-імунного компонента. Розрізняють ранні та пізні механічні невдачі імплантації. Ранні – це випадки, коли імплантат не прижився до моменту протезування або незабаром після нього (перше 3–6 місяців). Основними чинниками ранніх невдач є недостатня остеоінтеграція та первинна стабільність імплантату. Вони можуть виникати через хірургічні помилки: перегрівання кістки при свердлінні лунки, надмірну травму кісткової тканини, неправильне позиціонування імплантату або контамінацію операційної рани [209]. Відомо, що перевищення температури  $>47^{\circ}\text{C}$  під час препарування кісткового ложа більше ніж на 1 хвилину призводить до некрозу кістки і порушення приживлення імплантату. Дотримання хірургічного протоколу (охолодження, поступове свердління, стабільна торкова фіксація) суттєво знижує ризик раннього відторгнення імплантатів. Так, у ретроспективному аналізі 376 встановлених імплантатів загальний відсоток їх втрат становив лише 3,11%, причому всі 12 випадків невдач були зумовлені факторами ризику: у 75% була погана якість кістки (тип III–IV за Денсовіті), 42% – проведення одночасної кісткової аугментації (синус-ліфтингу), 8,3% – післяопераційна інфекція, 8,3% – надмірне навантаження при бруксизмі і 8,3% – супутній ревматоїдний артрит [378]. Ці дані підтверджують, що незадовільний об'єм та щільність кісткової тканини є критичним фактором: імплантати у ділянках з тонким кортикальним шаром і пористою кісткою (тип IV) мають значно вищий ризик дезінтеграції [378]. За даними іншого дослідження, 83% випадків невдач припадали на імплантати в верхній щелепі, що частково пов'язано з меншою щільністю кістки у верхній щелепі порівняно з нижньою [378]. Окрім того, якщо імплантат за дизайном або розмірами не відповідає об'єму кістки, може виникати мікрорухомість конструкції. Надмірне функціональне навантаження (некоректна оклюзія, бруксизм, довгий

консольний протез) призводить до перевантаження імплантату. В результаті можливе поступове розхитування імплантату або перелом його компонентів. Пізні механічні ускладнення (через кілька років функції) найчастіше пов'язані з несправністю протетичних компонентів – відкручування або злам гвинта, зношення абатментів, тріщини у конструкції. Втім, ці проблеми зазвичай піддаються ремонту і рідко потребують видалення самого інтегрованого імплантату. Навпаки, перелом внутрішньокісткової частини імплантату – дуже рідкісна ситуація, але вона безальтернативно завершується його видаленням і повторним хірургічним втручанням.

*Недостатній обсяг кісткової тканини для закріплення імплантатів.* Недостатній обсяг кісткової тканини може спричинити відторгнення імплантатів, оскільки імплантат не може адекватно закріпитися в кістковій тканині. Це може виникнути в результаті попереднього руйнування кістки, остеопорозу або інших проблем з кістковою тканиною [108]. У таких випадках потрібно застосувати додаткові методи, такі як кісткова аугментація або використання імплантатів з більшою площею контакту з кісткою, щоб забезпечити стабільність імплантата.

*Системні захворювання пацієнта,* такі як цукровий діабет, остеопороз, аутоімунні захворювання та інші, можуть також впливати на успішність імплантації. Ці захворювання можуть призводити до порушення процесів ремоделювання кісткової тканини, зниження імунної відповіді та інших реакцій, які можуть сприяти відторгненню імплантата [229]. У таких випадках важливо провести оцінку стану загального здоров'я пацієнта та коригування системних захворювань перед плануванням імплантації. Успішність остеоінтеграції імплантатів значною мірою залежить від регенераторних можливостей організму. Тому наявність у пацієнта неконтрольованих системних захворювань

може обумовлювати відторгнення імплантатів. Встановлено, що цукровий діабет, особливо декомпенсований, негативно впливає на загоєння кістки: підвищена глікемія порушує остеобластичну активність, уповільнює ангиогенез і сприяє хронічному запаленню [212]. Як вже зазначалося, у діабетиків майже в 1,5 раза підвищений ризик розвитку періімплантиту і, відповідно, втрати імплантатів [212]. Остеопороз також розглядається як фактор ризику: зменшення щільності кістки щелеп може знижувати первинну стабільність імплантатів та уповільнювати їх остеointegraцію. Раніше остеопороз вважався протипоказанням до дентальної імплантації, проте сучасні підходи (одночасна остеопластика, підбір імплантатів більшого діаметра, продовжена безнагрузочна остеointegraція) дозволяють успішно встановлювати імплантати пацієнтам з остеопорозом без підвищення відсотку відторгнень [209]. Серед інших системних станів, що негативно впливають на інтеграцію імплантатів, відзначаються: автоімунні захворювання сполучної тканини (ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак), імуносупресивна терапія, променева терапія голови та шиї, дефіцит вітаміну D та прийом деяких медикаментів (кортикостероїди, бісфосфонати, інгібітори агрегації тромбоцитів) [209]. Такі стани потребують попередньої корекції та підвищеної уваги при плануванні імплантації. Зокрема, пацієнтам з остеопорозом рекомендується курс препаратів кальцію і вітаміну D перед втручанням; пацієнтам з імунними порушеннями – профілактичний прийом антибіотиків; курцям – відмова від паління хоча б за 2–4 тижні до та після імплантації тощо. Важливим аспектом є дотримання належної гігієни порожнини рота та професійного нагляду після протезування на імплантатах. Недостатня гігієна і відсутність регулярних професійних чисток у стоматолога достовірно підвищують ризик періімплантиту та втрати імплантатів [212]. Навпаки, програма підтримуючої терапії (періодичні огляди,

професійна гігієна, навчання пацієнта) асоціюється з нижчою частотою ускладнень і довготривалим збереженням інтеграції імплантатів.

Основні принципи лікування та профілактики відторгнення імплантатів включають ретельний підбір пацієнтів, адекватне планування імплантації, дотримання принципів асептики та антисептики під час хірургічного втручання, а також контроль за станом пацієнта післяопераційного періоду [305]. Успішне приживлення імплантату залежить від комплексного підходу, який враховує всі зазначені вище фактори. Для зниження ризику відторгнення необхідно ретельно відбирати пацієнтів та стабілізувати їхній загальний стан перед імплантацією (компенсація діабету, лікування пародонтиту, відмова від паління тощо) [212]. Важливе значення має планування: об'єм кісткової тканини оцінюють за допомогою КТ/КПКТ; при її дефіциті завчасно виконують кісткову аугментацію (нарощування кістки, синус-ліфтинг) для забезпечення повноцінного оточення імплантату кісткою. Під час хірургічного етапу ключовими є атравматичність і стерильність – використання сучасних хірургічних шаблонів і охолоджуваних фізіологічним розчином борів дозволяє уникнути перегріву кістки та неточного встановлення імплантата [209]. Дотримання протоколів асептики і профілактичний прийом антибіотиків знижують ймовірність інфікування імплантату в післяопераційному періоді [212, 209]. Після встановлення імплантату слід уникати передчасного навантаження – більшість виробників рекомендують витримати 2–6 місяців перед протезуванням, щоб забезпечити повну остеоінтеграцію. Орієнтація на ці принципи вже довела свою ефективність: сучасні імплантаційні системи демонструють 5-річні показники успішності на рівні 95–98% [212]. За останні два десятиліття досягнуто значного прогресу у вдосконаленні матеріалів і дизайну імплантатів. Широко впроваджені імплантати з модифікованою шорсткою поверхнею (піскоструминна обробка, кислотне травлення), які забезпечують краще

прикріплення кістки і скорочують терміни інтеграції [212]. Концепція «platform switching» (використання вужчих абатментів) зменшує маргінальну резорбцію кістки і запалення ясен навколо імплантату в довгостроковій перспективі [209]. Тривають дослідження щодо біоактивних покриттів імплантатів – нанесення антимікробних агентів, факторів росту або остеоіндуктивних речовин на поверхню імплантату може одночасно знизити ризик інфекції та стимулювати остеогенез. Такі підходи, як імпрегнація поверхні наночастинками срібла або покриття гідроксиапатитом, вже проходять клінічні випробування. Перспективною є і клітинна інженерія: експериментально доведена можливість використання мезенхімальних стовбурових клітин для прискорення остеointegraції імплантатів шляхом їхнього нанесення на поверхню імпланта або введення в кістковий дефект [32, 46]. Надалі очікується поява нових біосумісних матеріалів (керамічні, полімерні імпланти) та методів модифікації імунної відповіді пацієнта, що дозволить мінімізувати явища відторгнення. Таким чином, поєднання доказових профілактичних заходів та інноваційних технологій значно підвищує шанси на довготривалий успіх дентальної імплантації.

#### **1.4 Генетична складова відторгнення імплантів**

Імплантація зубів стала поширеним і ефективним методом лікування пацієнтів з повною та частковою адентією. [375]. 10-річна виживаність успішно встановлених імплантатів становить понад 93%. [296, 257]. Так, за даними F. Van Velzen et al. (2014) частота успішних імплантацій становила 91,6 % випадків, однак у подальшому 10-річне спостереження показало, що у 7 % пацієнтів розвивається періімпланти [388]. Н. А. Хачикян та ін. (2015) повідомляють, що частота ускладнень коливається від 10 до 15 %.

Інші автори, представляючи результати імплантацій протягом 10-річного періоду діяльності, зазначили, що залежно від типу протеза, місця та часу після його встановлення частота успішних імплантацій становила від 65 до 93 %. Відторгнення імплантата відбувається приблизно у 1,9–3,6% пацієнтів з зубними імплантатами [413]. Відторгнення імплантатів можна розділити на два типи залежно від часу: раннє та пізнє [249]. Раннє відторгнення відбувається до з'єднання з абатментом і спричинене невдалою остеоінтеграцією. Це може бути результатом порушення процесу загоєння кістки, коли утворення рубцевої тканини або проліферація запальних клітин перешкоджає щільному приляганню імплантата до кістки. Пізній відмова відбувається після того, як відбулася остеоінтеграція і імплантат піддається оклюзійному навантаженню. [157]. Було показано, що втрата альвеолярної кістки є основною причиною пізнього відторгнення імплантата [249]. Множинні фактори, такі як періімплантаційні ускладнення, куріння, техніка імплантації та матеріал, системне захворювання пацієнтів відіграють важливу роль у відторгненні імплантата [122, 344, 191].

Серед цих факторів періімплантит, втрата маргінальної кістки та розхитування імплантата є поширеними біологічними ускладненнями при відторгненні імплантата [139].

Періімплантит спричиняється бактеріальною інфекцією і виявляється майже у третини пацієнтів та у однієї п'ятої всіх імплантатів після 2-річного спостереження [26, 211].

Приблизно у 30% пацієнтів з зубними імплантатами розвиваються періімплантит, пародонтит або періодонтит (уражає особливу тканину – періодонт, розташовану біля кореня зуба і допомагає йому утримуватися в яснах) – запальні процеси, наслідком яких є втрата імплантата. Реакція на запалення спричиняє вивільнення провоспалительних медіаторів. У нормальному стані тканини пародонту або періімплантата при тісному контакті з

зубною біоплівкою демонструють активну імунну відповідь, яка проявляється як неспецифічне запалення, але при порушенні продукції медіаторів запалення клітини-хазяїна вивільняють токсичні продукти, що призводить до руйнування тканин навколо зубів і зубних імплантатів. Запальний процес порушує функцію м'яких тканин і підтримуючої кісткової тканини навколо остеоінтегрованих оральних імплантатів, призводить до прогресуючої втрати кісткової маси і, в кінцевому підсумку, до втрати або відторгнення імплантата [321].

Однак понад половина всіх втрат імплантатів відбувалася тільки у однієї третини всіх пацієнтів [347], що вказує на індивідуальну схильність до відторгнення імплантата. Ендогенна схильність може бути опосередкована вродженим імунітетом хазяїна у відповідь на бактеріальну інфекцію, що згодом впливає на індивідуальну сприйнятливність до періімплантних захворювань [148].

Генетичні поліморфізми можуть перешкоджати механізму остеоінтеграції за рахунок кумулятивного набору множинних поліморфізмів [204]. Ймовірність генетичної схильності до ускладнень при імплантації зубів привертала увагу в останні два десятиліття [139, 204].

Біоматеріали, імплантовані в організм людини, спочатку будуть взаємодіяти з кров'ю. Отже, відкрита поверхня біоматеріалу буде покрита білками плазми хазяїна. Адсорбція білка визначає здатність поверхні матеріалу притягувати клітини і контролює каскад подій, що призводять до експресії специфічних клітинних фенотипів, необхідних для загоєння ран. Фібриноген та його побічний продукт, фібрин, відіграють вирішальну роль у початковій фазі загоєння ран, особливо під час згортання крові, рекрутингу клітин і ангиогенезу. При пошкодженні стінки судини активується процес згортання крові. Тромбоцити агрегують (злипаються) і закривають пошкоджену ділянку на самому початковому етапі тромбоутворення. Агрегація відбувається завдяки

присутності на поверхні тромбоцитів інтегринових рецепторів, що представляють собою трансмембранні гетеродимерні комплекси, які взаємодіють з позаклітинним матриксом і передають різні міжклітинні сигнали.

У терапії титановими імплантатами в галузі стоматологічної та ортопедичної хірургічної реставрації та реконструкції інтеграція кістки в титан, що називається остеоінтеграцією, є необхідним процесом для успішного результату лікування. Остеоінтеграція – це загоєння ран навколо титану, що запускається адсорбцією поверхневих білків, активацією комплементу та утворенням фібриногену і фібринового матриксу [383]. Кілька досліджень показали, що на адгезію та активацію тромбоцитів особливо впливає адсорбований фібриноген через його пряму взаємодію з рецепторами тромбоцитів [215]. Дані Brouwers J.E. et al. свідчать про те, що склад крові та структура фібрину можуть бути критичними модуляторами стабільності імплантата [102]. Тромбоцити секретують фібриноген, фібронектин і вітронектин, які діють як матриця для сполучної тканини та молекул адгезії, полегшуючи рекрутинг клітин в область рани [87, 138]. Фібринова мережа відіграє ключову роль у ранньому загоєнні ран і функціонує як каркас для вrostання клітин та як резервуар цитокінів [367]. Важливо відзначити, що клітини, захоплені фібриною мережею, виділяють різні фактори росту [343]. Крім того, фібриноген клінічно використовується в комплексі фібринового гелю, такому як фібрин, збагачений тромбоцитами, і аутологічний фібриновий гель, для стимуляції регенерації кісток і м'яких тканин навколо титанових імплантатів [230].

Інтегрини представляють собою повсюдно поширені трансмембранні  $\alpha/\beta$  гетеродимери, які опосередковують різноманітні процеси, що вимагають міжклітинних взаємодій, такі як міграція тканин під час ембріогенезу, клітинна адгезія, метастази раку та функції лімфоцитів-хелперів і клітин-кілерів [194].

Тромбоцити експресують 3 члени підродини  $\beta 1$  ( $\alpha \text{IIb}\beta 1$ ,  $\alpha \text{v}\beta 1$  і  $\alpha \text{vI}\beta 1$ ), які підтримують адгезію тромбоцитів до білків ВКМ колагену, фібронектину і ламініну відповідно, і обидва члени підродини  $\beta 3$  ( $\alpha \text{v}\beta 3$  і  $\alpha \text{IIb}\beta 3$ ).  $\alpha \text{IIb}\beta 3$ , рецептор фібриногену, фактора Віллебранда, фібронектину і вітронектину, абсолютно необхідний для агрегації тромбоцитів. Комплекс GPIa і GPIIa (ITGB1) є одним із рецепторів колагену, розташованих на клітинній мембрані тромбоцитів, а також ряду клітин, включаючи фібробласти і мегакаріоцити.

Ген ITGB3 кодує білок бета-3-інтегрин (ITGB3) – мембранний глікопротеїн, відомий як тромбоцитарний глікопротеїн IIIa (platelet glycoprotein GPIIa). На мембрані тромбоцитів GPIIa утворює комплекс з GPIIb, що представляє собою тромбоцитарний рецептор фібриногену, а також фактора Віллебранда і фібронектину. При пошкодженні стінки судини тромбоцити, завдяки присутності на мембрані даного рецептора, взаємодіють з фібриногеном плазми крові, в результаті чого відбувається їх агрегація і формується тромб. [405]

Підвищена експресія рецепторів GPIIa/IIIa на поверхні клітини виявлена на поверхні тромбоцитів у гомозигот по алелю T (генотип T/T), тоді як у гомозигот по алелю C (генотип C/C) спостерігалось зниження експресії. Наявність T-алелю асоціюється зі збільшенням швидкості адгезії тромбоцитів, що може бути фактором ризику тромбофілії. У роботах різних дослідників показана асоціація наявності алелю T і ризику розвитку інфаркту міокарда, ішемічного інсульту і тромбоемболії, особливо в більш молодому віці. Дослідження поліморфізму також рекомендовано для оцінки ризику розвитку тромбозів після ангіопластики, стентування коронарних артерій. Участок ДНК гена ITGB3, в якому тимін (T) може заміщуватися на цитозин (C) в позиції 1565, позначається як генетичний маркер T1565C. Алель C достатньо широко поширений в європейській популяції і зустрічається у 13 %. В результаті змінюються

біохімічні властивості білка GPІІа, де відбувається заміщення амінокислоти лейцину на пролін в позиції 59 (Leu59Pro). У випадку варіанта С поліморфізму тромбоцити набувають підвищеної схильності до агрегації, тому носії цього варіанта мають підвищений ризик тромбоутворення. Було показано, що генетичні поліморфізми кількох рецепторів Gr тромбоцитів вносять вклад у патофізіологію важливих клінічних явищ, таких як резистентність до антитромбоцитарних препаратів, інфаркт міокарда, інсульт і венозний тромбоз.[231] Так частота алелю С в групі пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда в віці до 60 років, в два рази вища порівняно з контрольною групою. Поліморфізм ITGB3 також асоційований з синдромами імунних руйнувань тромбоцитів, особливо з неонатальною тромбоцитопенією і аллоімунною посттрансфузійною пурпурою. Ген ITGB3 (інтегрин, бета 3 (тромбоцитарний глікопротеїн ІІа, антиген CD61), розташований на хромосомі 17q21.32, був ідентифікований як ген, що бере участь у процесі адгезії і агрегації тромбоцитів на атеросклеротичній бляшці. Цей ген складається з 2367 нуклеотидів, що кодують рецептори глікопротеїну GP ІІа на поверхні тромбоцитів, які відіграють основну роль у процесі тромбоцитарної агрегації. Фактично цей рецептор відіграє важливу роль у регуляції адгезії і агрегації тромбоцитів, які є кінцевим процесом у формуванні маси тромбоцитів у місці пошкодження судин. При вивченні поліморфізму гена ITGB3 в групі здорових чоловіків, некурців студентів-медиків у віці від 21 до 24 років, було виявлено, що алель С асоційований з підвищеною продукцією тромбіну і порушенням антитромботичної дії аспірину на місці мікросудинних травм.

У пацієнтів з генотипом Т/С і С/С ефективність застосування в якості антиагрегантів такого препарату, як аспірин, знижена.

Аналіз поліморфізму гена ITGB3 по маркеру T1565C у 9 233 випадково вибраних осіб, з яких 267 спостерігалися протягом 25 років у лікаря, після

перелому шийки стегна показав, що особи, гомозиготні по алелю С (генотип С/С), мали в 2 рази вищий ризик перелому стегна порівняно з генотипом Т/Т. При цьому ризик був особливо підвищений у жінок в постменопаузі, у яких відношення ризиків склало 2,6 після поправки на вік настання менопаузи і на застосування замісної гормональної терапії [380].

При дентальній імплантації порушення цілісності м'яких і твердих тканин можуть сприяти посиленню факторів згортання крові. При цьому утворені тромби будуть перешкоджати надходженню в органи кисню і поживних речовин.

З іншого боку, кровотеча, що не припиняється, може стати фактором ризику для розвитку внутрішньокісткової гематоми. Особливо небезпечне виділення крові в області зіткнення імплантата з кістковою тканиною. Так як тут починає формуватися фіброзна тканина, яка буде заважати імплантату міцно зростися з кісткою, в результаті імплантат почне хитатися і зміщуватися.

Виявивши генотип по даному маркеру, можна оцінити ймовірність розвитку даних порушень і провести відповідні профілактичні заходи.

Найважливішу роль у розвитку таких ускладнень, як періімплантит і мукозит, відіграють зміни імунного статусу, зокрема продукція цитокінів.

Імплантати можуть стимулювати макрофаги до вивільнення інтерлейкіну-1 (IL-1) і фактора некрозу пухлини  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), які є сильними провоспалітельними цитокінами [226]. У деяких ситуаціях помірною експресією IL-1 і TNF $\alpha$  необхідна для підтримки вялотекучого запалення і нормальної остеointegraції імплантата [125]. Більш висока активність цитокінів у кістковому метаболізмі може посилити втрату кісткової маси навколо імплантата, що призведе до його відторгнення [125]. Це підтверджується висновками про те, що рівні IL-1 $\beta$  і TNF $\alpha$  в періімплантатній щілинній рідині значно вищі у пацієнтів з періімплантитом, ніж у здорових людей [146].

IL-1 є ключовим запальним цитокіном, що опосередковує імунну відповідь і кістковий метаболізм у зубних імплантатах [374]. Він відіграє вирішальну роль у процесі остеоінтеграції, стимулюючи продукцію простагландинів (наприклад, простагландину E2), пов'язану з посиленою резорбцією кістки, а також продукцію матричних металопротеїназ (MMPs), які збільшують деградацію колагену [177]. IL-1 $\alpha$  і IL-1 $\beta$  є найбільш вивченими представниками IL-1. Рівень періімплантатної щілинної рідини IL-1 $\beta$  був значно вищим у місцях періімплантиту, ніж у здорових місцях імплантата [170]. Експерименти показали, що T-алелі сайтів IL-1 $\alpha$  -889, IL-1 $\beta$  +3954 і -511 збільшували транскрипційну активність відповідних генів [148], припускаючи, що вони є алелями ризику періімплантиту. Shimizu et al. також припустили, що специфічний генетичний поліморфізм (генотип IL-1B-511 2/2) гена IL-1 пов'язаний з ранньою втратою маргінальної періімплантатної кістки. [362]

Рівень IL-1 $\beta$  навколо періімплантатного ураження справляє позитивний вплив на ступінь запалення ясен, демонструючи, що це надійний показник для діагностики періімплантатного мукозиту на ранній стадії, перш ніж він перейде в періімплантит [234]. У цьому мікрооточенні IL-1 $\beta$  запускає запальний процес і може відігравати захисну і сигнальну роль у появі бактеріальних біоплівки, головним чином, справляючи прямий вплив на імунну реакцію на інфекції [116].

Експресія IL-1 і TNF $\alpha$  може регулюватися кількома функціонально значущими поліморфізмами, включаючи IL-1 $\alpha$  C-889T (rs1800587), IL-1 $\beta$  C+3954T (формально C+3953T, rs1143634) і C-511T (rs16944), а також TNF $\alpha$  G-308A (rs1800629). Було виявлено, що рівень IL-1 $\beta$  в сироватці був значно вищим у носіїв rs16944 TT генотипу, ніж у генотипу CC [397]. Пацієнти з генотипом інтерлейкіну-1B-511 AA (rs16944) або інтерлейкіну-6-572 GG (rs1800796) мали вищу схильність до ранньої втрати кісткової тканини навколо зубних

імплантатів.[62]. Мета-аналіз, що об'єднує 8 досліджень з 317 випадками і 415 контрольними разом, показав, що ТТ-генотип поліморфізму ІЛ-1 $\beta$ C-511Т обумовлює значно вищий ризик періімплантатного захворювання.(ТТ проти СС+СТ: ОШ = 1,53, 95% ДІ 1,15–2,43,  $p = 0,007$ ), тоді як алель Т і генотипи ТТ+СТ не були пов'язані з ризиком захворювання [202].

На відміну від механізму дії ІЛ-1, TNF $\alpha$  стимулює резорбцію кістки безпосередньо, сприяючи диференціації та дозріванню остеокластів і посилюючи їх резорбтивну активність, або опосередковано, через взаємодію з активаційним рецептором ядерного фактора каппа-В (RANK) і його лігандом (RANKL) [97]. Поліморфізм промотора G-308A сильно модулює транскрипційну активність TNF- $\alpha$ , з яких алельна форма -308A має п'ятикратне збільшення рівня транскрипції, ніж форма -308G. Підвищена продукція TNF- $\alpha$  може викликати надмірну остеокластну резорбцію кістки і сприяє розвитку запальних захворювань кісток та захворювання пародонту [97].

Транскрипт алелю -308A TNF $\alpha$  мав 2-кратне збільшення і вищий рівень транскрипційної активності, ніж транскрипт -308G [213].

TNF- $\alpha$  діє синергетично з ІЛ-1 $\beta$ , запускає основні медіатори запального каскаду і ці молекули вважаються двома найбільш важливими для утворення остеокластів і резорбції кістки [408]. Дослідження показують, що рівень TNF- $\alpha$  значно вищий в періімплантатній щілинній рідині з ділянок періімплантиту, ніж в здоровій тканині навколо імпланта [84], що вказує на те, що TNF- $\alpha$  може бути задіяний у розвитку періімплантатного захворювання. Однак, мета-аналіз, що включає 12 досліджень з 748 випадками і 990 контролюми, продемонстрував, що TNF $\alpha$  G-308A не був пов'язаний з ризиком періімплантатного захворювання у всіх моделях порівняння [202].

Пародонтит є ще одним фактором ризику періімплантатного захворювання [399]. Вища частота пародонтиту в анамнезі була виявлена у пацієнтів з періімплантитом порівняно з зі здоровими імплантами [187, 293].

Таким чином, IL-1 і TNF $\alpha$ , два найважливіших провоспалітельних цитокінів, опосередковують запальний процес періімплантиту і відповідно до їх вищого рівня при відторгненні дентальних імплантатів, є потенційними прогностичними маркерами розвитку періімплантатного захворювання.

Повідомлення показують, що погана якість кістки може знизити виживаність зубних імплантатів [166, 137]. У цьому контексті знання генетичних факторів, що впливають на остеointegraцію і можливу довговічність дентальних імплантатів, актуальне для досліджень в області імплантології з метою виявлення внутрішніх факторів ризику [132].

Основною теорією остеointegraції на сьогоднішній день є теорія ретракції кров'яного згустку «Blood clot retraction theory» [200, 363]. згідно з якою процес остеointegraції дентального імплантата складається з трьох послідовних стадій, які відображають поступову регенерацію кістки безпосередньо на поверхні імплантата, а також здатність кісткової тканини до загоєння за типом первинного натягу: - перша і найбільш важлива фаза остеointegraції – остеокондукція, яка полягає в притягненні і міграції остеобластів на поверхню імплантата через залишок кров'яного згустку, сформованого навколо імплантата; - друга фаза – безпосереднє кісткове утворення – остеіндукція в результаті мінералізації кісткового матриксу. Коли остеогенні клітини досягнуть поверхні імплантата, вони ініціюють утворення кісткового матриксу. У цій фазі паралельно протікають процеси контактного і дистантного остеогенезу; - третя фаза – ремоделювання кістки характеризується як тривалий процес, самопідтримуючий циклами резорбції і утворення кістки, стабілізація

якого досягається приблизно через 18 місяців після операції дентальної імплантації.

Дослідження, пов'язані з реакцією хазяїна на втрату маргінальної кістки в остеоінтегрованому інтерфейсі, залишаються мало дослідженими. Порушення остеоінтеграції відбувається через багатофакторні умови, включаючи індивідуальну схильність або фактори ризику. Відмова може відбутися навіть при належному стані кісткової тканини через можливу імунну відповідь хазяїна [156, 183]. Приймаючи до уваги цю можливість, важливо досліджувати характеристики людей, у яких відбувається відторгнення дентальних імплантатів, для виявлення генетичних факторів, що впливають на остеоінтеграцію.

Кістки людини складаються з кісткового мінералу і кісткового матриксу у співвідношенні приблизно 2:1. Основним компонентом кісткового мінералу є кальцій. Основним компонентом кісткового матриксу є колаген. Остеопороз в основному пов'язаний з втратою кальцію і деградацією колагену. Ген COL1A1 кодує білкову ланцюг  $\alpha 1(I)$  колагену I типу, основного білка кістки. Це гетеротримерний білок, що складається з двох ланцюгів  $\alpha 1$  і одного ланцюга  $\alpha 2$ . Грант та ін. [176] ідентифікували однонуклеотидний поліморфізм (G  $\rightarrow$  T), що впливає на сайт зв'язування фактора транскрипції Sp1 в гені COL1A1. Було проведено обширні дослідження молекулярного механізму, за допомогою якого поліморфізм Sp1 може предиспонувати до остеопорозу. Алель T має вищу спорідненість до зв'язування білка Sp1, ніж алель G дикого типу, а транскрипція алелю T в три рази вища, ніж алель G. Алель T поліморфізму COL1A1 Sp1 збільшує транскрипцію гена COL1A1, що призводить до збільшення продукції білка колагену  $\alpha 1$ , аномальному співвідношенню ланцюгів колагену  $\alpha 1$  і  $\alpha 2$ , що підвищує ймовірність того, що частина колагену може бути присутня у формі гомотримерів, що складаються з трьох ланцюгів колагену  $\alpha 1(I)$  ( $[\alpha 1(I)]_3$ ),

замість нормальних гетеротримерів ( $[\alpha 1(I)2\alpha 2(I)]$ ). Загальні ефекти цього поліморфізму можна спостерігати як тонкий дефект мінералізації кісток і зниження міцності кісток, що призводить до підвищеного ризику переломів кісток.[216]

Більшість втрат імплантатів відбулася до функціонального навантаження (близько 81,3%), що свідчить про важливу роль реципієнтної ділянки в процесі остеointegraції [294]. Нормальне функціонування кісткової тканини забезпечується балансом між взаємопов'язаними процесами резорбції кістки і її формування, неогенезу. Ремоделювання кістки залежить від збалансованої роботи остеокластів і остеобластів, адекватної мінералізації, і контролюється множиною факторів, як на системному рівні, так і локально, – гормонами, цитокінами, факторами росту, білками системи RANK/RANKL [144, 345]. Порушення метаболізму кісткової тканини, переважання процесу резорбції призводить до формування остеопенії і остеопорозу, що супроводжується втратою опорної, захисної і депонуючої функцій кісткової тканини [92]. Нормальне функціонування кісткової тканини особливо важливе для швидкого відновлення кістки і остеointegraції дентальних імплантатів, ефективного їх функціонування [92]. Однак не було виявлено зв'язку між ранньою втратою кісткової тканини навколо зубних імплантатів і однонуклеотидним поліморфізмом COL1A1 (rs1800012) і гена остеокальцину (rs1800247) [62].

Колаген IX типу, тример трьох різних генних продуктів, ланцюгів  $\alpha 1$ (IX),  $\alpha 2$  (IX) і  $\alpha 3$  (IX), кодованих генами COL9A1, COL9A2 і COL9A3, структурно функціонуючим за рахунок ковалентного зв'язку з поверхнею фібрил колагену II типу [255]. Ген COL9A1 кодує поліпептидний ланцюг  $\alpha 1$  гетеротримерного колагену типу IX, кількісно другорядного колагену хряща, який бере участь у розвитку скелета і необхідний для підтримки цілісності хряща. Скелетні наслідки мутацій в генах колагену IX у людей і тварин переконливо свідчать

про те, що білкова молекула необхідна для функціонального довголіття суглобових хрящів і пов'язана з остеохондропатією [95, 133]. Цей тип колагену локалізується в багатьох тканинах, кодуючи одну з трьох альфа-ланцюгів колагену. Субодиниця альфа-1 гена продукується не хрящовими тканинами, такими як шкіра, кістки і клітини гладкої мускулатури артерій, і регулює промотор колагену типу V. Хоча колаген типу IX часто асоціюється з вродженими аномаліями, його вплив на доросле життя повністю не вивчено. Було показано, що мутації в генах колагену IX викликають множинну епіфізарну дисплазію у дорослих пацієнтів [238]. Крім того, повідомлялося про передбачувану зв'язок між COL9A1 і остеоартритом тазостегнового суглоба у жінок. [275]. Зміна колагену IX шляхом заміни глутаміну і аргініну на триптофан може викликати зміни в властивостях колагену міжхребцевого диска. Триптофан відносно рідко зустрічається в колагені і, будучи гідрофобним, може викликати зміну потрійної спіралі колагену, а також заважати взаємодіям між колагенами IX і II або запобігати дії лізилоксидази, яка каталізує сшивку утворення, що, в свою чергу, призводить до хвороби диска [295]. Недостатність колагену IX типу пов'язана з раннім розвитком остеоартриту, епіфізарної дисплазії і дегенерації міжхребцевих дисків [70, 133].

Крім того, репрезентативні біомаркери кісткового матриксу, такі як SPP1, BGLAP і COL9A1, були знижені в кісткових тканинах періімплантиту, тоді як була виявлена підвищена експресія маркерів фіброцитів. Нормальні фібробласти у відповідь на рану секретують різні типи колагенів, серед яких COL9A1 [366]. Відповідно, більш ранні дані вже показали, що фібробласти вносять вклад у патогенез періімплантиту, посилюючи як васкуляризацію, так і деградацію матриксу [66].

Запальні стани можуть впливати на баланс інших молекул, що беруть участь у гомеостазі кісткового матриксу, таких як матричні металопротеїнази

(ММП) та їх тканинні інгібітори (ТІМП). ММП представляють собою сімейство цинк- і кальцій-залежних ендопептидаз, ферментів, які відповідають за розкладання компонентів позаклітинного матриксу, таких як колаген, протеоглікани, ламінін, еластин і фібронектин. [125] Матричні металопротеїнази (Matrix Metalloproteinases – ММПs) відіграють центральну роль в обміні білків сполучної тканини, в процесах резорбції та ремоделювання кісткової тканини. Металопротеїнази представляють собою колагенази, у яких є фізіологічна функція, що називається «створення простору» для клітин, спрямованих до місця пошкодження. З іншого боку, коли запалення не проходить, ці молекули будуть руйнувати тканини періімплантата [197].

ММП поділяються на п'ять основних груп, таких як колагеназа, желатиназа, стромелізін, мембранна форма та інші, такі як матрилізін. Зміни активності ММП пов'язані з різними захворюваннями, включаючи втрату хряща та руйнування кісток при ревматоїдному артриті, остеоартрозі, гострому інфаркті міокарда та канцерогенезі. Поліморфізми в генах ММП значною мірою пов'язані з рядом стоматологічних і кісткових патологій, і їх присутність у періімплантатній рідині може провокувати періімплантатне захворювання з подальшою втратою кісткової маси [132].

Важливим аспектом профілактики ранніх ускладнень і запалення в області імплантата виявляється цілісність навколишньої його сполучної тканини, при порушенні якої може змінюватися баланс тканинного інгібітора металопротеїназ і матричних металопротеїназ 8 і 9 [247].

ММП-9 продукується нормальними альвеолярними макрофагами та гранулоцитами, зокрема, нейтрофілами, активованими інтерлейкінами 1 і 8, а також трансформованими фібробластами. Деякі види ММП, такі як ММП2, ММП7 і ММП9, сильно активовані в зразках періімплантиту [204].

У осіб з ранніми ускладненнями дентальної імплантації співвідношення MMP-9/TIMP1 в сироватці крові та слині збільшувалося, що підтверджує роль гіперпродукції MMP-9 у патогенезі порушень позаклітинного матриксу.

MMP-9 (або желатиназа В) представляє собою протеолітичний фермент, який розщеплює колаген типу IV, що є основним структурним компонентом базальної мембрани. А також бере участь у розщепленні різних білків із сполучної тканини, включаючи колаген типу IV, V і XI, протеоглікани та еластин.

Генетичні варіації в промоторній області гена MMP-9 можуть впливати на транскрипцію та синтез його білків, що може впливати на деградацію сполучнотканинного білка і, таким чином, сприяти генетичній схильності до захворювань пародонту. Однонуклеотидний поліморфізм MMP-9-1562 C/T пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку раку, емфіземи та інших захворювань. Алель Т цього варіанта може усувати сайт зв'язування репресора транскрипції, змінюючи активність промотора MMP-9, викликаючи підвищену експресію MMP-9. Крім того, зміна сайту C-to-T у позиції 1562 може змінити зв'язування ядерних білків у цій області, що призведе до збільшення транскрипційної активності макрофагів. Різні клітинні лінії, такі як поліморфно-ядерні лейкоцити, макрофаги, кератиноцити, фібробласти, остеокласти, еозинофіли та нейтрофіли, пов'язані з експресією гена MMP-9. Основним джерелом MMP-9 є поліморфноядерні нейтрофіли, високі рівні яких експресуються в запалених сполучних тканинах. Зі ступенем процесу загоєння та остеоінтеграції пов'язані рівні MMP-8 і MMP-9, що вказує на їх функціональну роль у тканинах навколо імплантата. Так більш високі рівні були виявлені під час або відразу після імплантації порівняно з постімплантацією та загоєнням [161]. Було показано, що MMP-9 бере участь у патогенезі періімплантиту через LOX-1 (лектиноподібний окислений ліпопротеїн низької

щільності) і механізм Erk1/2 (протеїнкіназа, регульована позаклітинними сигналами), який був запропонований як потенційна мішень для зниження запалення та збільшення апоптозу при періімплантиті [242]. ММП-9, ймовірно, є найбільш важливою протеїназою, що бере участь у резорбції кістки, оскільки остеокласти експресують цей фермент на дуже високому рівні [233]. В одному з досліджень повідомлялося, що могла існувати просунута стадія формування кістки, така як кальцифікація органічного матриксу, що впливає на ремоделювання кістки [109]. Порухення функції кальцитонінових рецепторів, розташованих на остеокластах, може призводити до збільшення кісткової резорбції. Ген CALCR кодує рецептор гормону кальцитоніну, що бере участь у контролі гомеостазу кальцію. При зв'язуванні з рецептором кальцитонін забезпечує зниження концентрації кальцію в крові за рахунок інгібування резорбції кістки остеокластами, зниження реабсорбції кальцію нирками та зниження всмоктування кальцію в кишечнику. Кальцитонін представляє собою пептидний гормон із 32 амінокислот, який інгібує резорбцію кістки шляхом стимуляції кальцитонінових рецепторів (CTR), розташованих на поверхні остеокластів.

Кальцитонін – гормон щитовидної залози, що синтезується в її парафолікулярних клітинах, один із основних регуляторів кальцій-фосфорного обміну [306]. Органом-мішенню для нього слугує кісткова тканина, а основною біологічною дією є гальмування кісткової резорбції. Кальцитонін інгібує активність остеокластів і знижує швидкість кісткової резорбції, стимулює діяльність остеобластів, синтез кісткового матриксу та відкладення кальцію в кістках, знижує рівень кальцію в крові, стимулюючи надходження його в кісткову тканину. Крім того, він пригнічує розпад колагену. Кальцитонін є функціональним антагоністом паратиреоїдного гормону. Його рецептори виявлені в остеокластах, остеобластах, моноцитах, нирках, мозку, гіпофізі,

плаценті, статевих залозах, легенях і печінці [101]. Рівень секреції кальцитоніну визначається вмістом  $\text{Ca}^{2+}$  (особливо іонізованої форми) в крові: при підвищенні вмісту  $\text{Ca}^{2+}$  секреція кальцитоніну посилюється, при зниженні – пригнічується. Основною функцією кальцитоніну є пригнічення кісткової резорбції. Цей процес супроводжується гіпокальціємією, гіпофосфатемією. Надходженню кальцію та фосфору в кісткову тканину під дією кальцитоніну сприяє утворення лабільної форми фосфату кальцію в міжклітинній рідині. Він інгібує остеоліз, стимульований ПТГ, вітаміном D, сприяє репарації кісток після переломів.

Кальцитонін є функціональним антагоністом ПТГ: стимулює надходження кальцію та фосфору з крові в кістки, прискорює відкладення кальцію, інгібує його вихід з кісток (таким чином сприяє формуванню органічного матриксу, процесу його мінералізації, підвищує міцність кісток).

Рецептор кальцитоніну належить до субродини рецепторів, пов'язаних з G-білком (G protein-coupled receptors) [96]. Порушення функції кальцитонінових рецепторів, розташованих на остеокластах, може призводити до збільшення кісткової резорбції та розвитку остеопорозу. CALCR, локалізація 7q21.3, кодує ізоформу-1 високоафінного рецептора для гормону кальцитоніну.

Заміна цитозину на тимін (C>T) в екзоні 17 гена CALCR у позиції 1340 (rs1801197), що веде до заміни амінокислоти проліну (CCG) на лейцин (CTG) у позиції 463 молекули білка-рецептора, за свідченням деяких авторів, впливає на щільність кісткової тканини [274].

Дослідження у європейських жінок не виявили значної поширеності генотипу CC (6,5%), але виявили значну частоту генотипу TC [252]. Кілька

досліджень виявили зв'язок між поліморфізмом Pro447Leu (rs1801197) і фенотипами, пов'язаними з остеопорозом, включаючи МПК поперекового відділу хребта. Генотип ТТ поліморфізму rs1801197 має значно нижчу МПК поперекового відділу порівняно з генотипом СС [252]. Поширеність генотипу ТТ (лейцин) становила 59% у представників європеїдної раси, 27% у афроамериканців, 0% у азіатів і 20% у вихідців з Латинської Америки [401].

Остеокласти є основною мішенню дії кальцитоніну. Він здатний перешкоджати диференціації остеокластів з клітин-попередників і злиттю одноподібних попередників з утворенням багатоядерних клітин у культурах кісткового мозку. Кальцитонін відіграє важливу роль у гомеостазі скелета, будучи ключовим модулятором резорбції кістки [91]. Він діє безпосередньо на СТР, інгібуючи резорбцію кістки, викликаючи скорочення і пригнічуючи рухливість остеокластів (Q-ефект), що відбувається протягом 1 хв, після чого слідує більш поступова ретракція остеокластів (R-ефект) [302]. Як цАМФ, так і внутрішньоклітинний кальцій ( $Ca^{2+}$ ) є вторинними месенджерами для ефектів Q і R, і обидва опосередковані G-білком. Кальцитонін також інгібує інші компоненти остеокластів, такі як вивільнення кислоти фосфатази та експресію карбоангідрази II [412].

При варіанті 447Leu знижена активність рецептора, що знижує чутливість клітин-мішеней до дії кальцитоніну.

Кореляція між поліморфізмом СТР і втратою маргінальної кістки спостерігалася у пацієнтів, які перенесли імплантацію на верхню і нижню щелепу. Пацієнти з генотипом ТС у 20 разів частіше страждали від втрати маргінальної кістки нижньої щелепи, ніж пацієнти з генотипом СС. Крім того, не було виявлено істотних відмінностей у розподілі віку, статусу куріння, жінок у постменопаузі та якості кістки між пацієнтами з втратою кісткової тканини і

без неї на будь-якій щелепі [279]. Поліморфізм CTR був вказаний і як важливий генетичний маркер важкого пародонтиту [371].

Функціонально значущі поліморфізми в генах, які контролюють експресію молекул, що регулюють фізіологію кістки та запальну реакцію, здебільшого обумовлюють гіперекспресію цих генів. З цієї причини вони також відповідальні за порушення регуляції фізіологічної відповіді, особливо під дією відомих етіологічних факторів періімплантиту. Відповідно до цього ці поліморфізми можуть потім посилювати дію відомих факторів ризику, таких як вживання тютюну, погана гігієна, використання непридатного протеза тощо. Наприклад, поліморфізми можуть взаємодіяти з дією відомих факторів ризику з патогенного точки зору, сприяючи порушенню балансу між біоплівкою ротової порожнини та імунною системою, порушенню рівноваги між мікропереломами, викликаними оклюзійними силами, що передаються на верхньощелепні кістки, і здатністю до регенерації кістки, або посиленню корозії поверхневого шару імплантата. Усі ці явища до кінця не вивчені [356]. Усе викладене вище свідчить про високу важливість ранньої діагностики та оцінки формування належного рівня остеointegraції з метою запобігання подальшому прогресуванню патологічних процесів.

### **1.5 Профілактика та лікування періімплантиту**

Ефективна профілактика періімплантиту починається ще на етапі планування імплантації з оцінки і модифікації факторів ризику. Врахування загального стану здоров'я пацієнта, наявності системних захворювань, які можуть вплинути на успіх імплантації, а також оцінка стану порожнини рота є

важливими етапами планування [101]. Пацієнтам із відомою пародонтальною патологією спочатку рекомендується повне лікування пародонтиту перед встановленням імплантатів. Доведено, що наявність нелікованого пародонтиту значно підвищує ризик периімплантиту після імплантації [77]. Іншими важливими факторами є контроль системних захворювань (цукровий діабет, остеопороз тощо) та відмова від паління. Згідно з оглядом Stacchi та співавт., пацієнти-курці і особи з історією тяжкого пародонтиту мають у 2–3 рази вищий ризик периімплантиту [393]. Тому перед імплантацією слід максимально стабілізувати загальний стан здоров'я пацієнта і усунути модифіковані фактори ризику.

*Вибір імплантата та його поверхні.* Правильний вибір імплантата та матеріалів, з яких він виготовлений, також може зменшити ризик розвитку периімплантиту. Наноструктури на поверхні імплантата, хімічне покриття або просочення антибактеріальними речовинами можуть забезпечити краще приживання імплантата та зниження ризику інфекцій [104]. Сучасні дослідження підкреслюють значення конструкції імплантату для профілактики ускладнень. Зокрема, поверхня імплантатів з надмірно шорсткою мікротекстурою може сприяти більшому налипанню бактеріального нальоту і розвитку периімплантиту [77]. Деякі довгострокові спостереження показали, що імплантати з гладенькою (машинованою) шийкою демонструють нижчу частоту периімплантиту, хоча загалом їх приживлюваність дещо нижча [77]. В останнє десятиліття ведуться роботи над антибактеріальними покриттями імплантатів. Зокрема, нанопокриття сріблом показало здатність пригнічувати ріст бактерій, що асоціюються з периімплантитом [181]. В лабораторних умовах імплантати, модифіковані наночастинками срібла, ефективно перешкоджають утворенню біоплівки і не впливають негативно на остеоінтеграцію [181]. Таким чином, правильний вибір імплантату (форма, тип з'єднання, поверхня) та дотримання

атравматичного хірургічного протоколу є важливими профілактичними заходами. Під час встановлення імплантатів критично важливо суворо дотримуватися правил асептики та антисептики, аби мінімізувати мікробну контамінацію імплантату [134]. Рекомендовано одноразове профілактичне введення антибіотика перед операцією – мета-аналіз 11 РКД показав, що єдина доза амоксициліну перед імплантацією знижує частоту ранніх імплантатних невдач майже втричі ( $RR \approx 0,34$ ) [320]. Водночас розширене використання антибіотиків слід обмежувати через ризик розвитку резистентності; сучасні огляди наголошують, що у неускладнених випадках достатньо короткої профілактики, а тривала післяопераційна антибіотикотерапія не дає додаткових переваг [320].

*Особиста гігієна порожнини рота та професійна профілактика.* Ретельна гігієна порожнини рота пацієнтом та регулярні візити до стоматолога для професійної чистки та оцінки стану імплантатів можуть знизити ризик розвитку периімплантиту [260]. Дослідження показали, що систематичне проведення професійної гігієни може сприяти зниженню ризику виникнення периімплантиту [318]. Неодноразово доведено, що належний гігієнічний догляд за порожниною рота – ключовий чинник запобігання периімплантиту. Пацієнт має отримати детальний інструктаж щодо очищення імплантатів (використання йоршиків, нитки, іригаторів тощо). Регулярні професійні огляди та профілактичні чистки дозволяють виявити ознаки переімплантного запалення на ранніх стадіях (периімплантний мукозит) і своєчасно провести лікування [134]. Довгострокове спостереження підтверджує ефективність підтримуючої терапії: у пацієнтів, що відвідували стоматолога двічі на рік для контролю імплантатів, втрати кістки навколо імплантатів були достовірно меншими (середня маргінальна резорбція  $\sim 1,0$  мм) порівняно з тими, хто нехтував регулярними візитами [134]. Через 5 років успішність функціонування

імплантатів за умови дотримання підтримуючого режиму досягає ~96–97% [134]. Таким чином, формування індивідуальної програми підтримуючих візитів (не рідше 1 разу на 6 місяців, а для пацієнтів з груп ризику – кожні 3–4 місяці) є стандартом профілактики періімплантних захворювань [266].

*Антисептики та засоби для домашнього догляду.* Допоміжним заходом профілактики є використання антисептичних засобів для зменшення мікробного навантаження. Найбільш вивченим є хлоргексидин. Полоскання 0,12%–0,2% розчином хлоргексидину в перші тижні після імплантації рекомендоване багатьма клінічними протоколами. Клінічні дослідження підтверджують, що застосування хлоргексидину навколо імплантатів сприяє зниженню бактерійного обсіменіння та запалення ясен [134]. Так, в рандомізованому контрольованому дослідженні D'Addazio et al. (2023) застосування 0,2% гелю хлоргексидину на етапах операції та протезування призвело до зменшення втрати кістки за перший рік навантаження імплантатів (на 0,2–0,3 мм менше резорбція, ніж у групі плацебо) [134]. Мікробіологічний аналіз у цих пацієнтів також показав нижче бактеріальне навантаження і слабший запальний відповідь у СНХ-групі [134]. Хлоргексидин може використовуватися і надалі під час професійної гігієни (аплікації гелю, промивання кишень). Однак огляд літератури (14 досліджень) Mingfu Ye та співавт. (2023) показав, що в лікуванні вже наявного періімплантиту додавання хлоргексидину до механічної обробки дає неоднозначні результати [410]. У випадку періімплантного мукозиту антисептичні полоскання забезпечують помірне додаткове зниження глибини кишень (~1,5 мм) [410], тоді як при розвиненому періімплантиті різниця з контролем була статистично незначущою [410]. Таким чином, хлоргексидин доцільно застосовувати для профілактики і при початкових ознаках запалення, але при важких формах його ефект обмежений. Іншим засобом, що досліджується, є пробіотики. Ідея полягає у відновленні здорового мікробіому

порожнини рота та конкурентному витісненні патогенів. У невеликому клінічному дослідженні (Fawaz et al., 2019) використання пробіотика з *Lactobacillus reuteri* протягом 3 тижнів після нехірургічної санації імплантатів привело до зниження індексу кровоточивості та глибини кишень на  $\sim 0,2\text{--}0,3$  мм більше, ніж у групі плацебо [415]. Однак декілька інших РКД не виявили суттєвої різниці, а мета-аналіз 5 досліджень дійшов висновку, що додавання пробіотиків до стандартного чищення дає лише мінімальні короткострокові покращення [415, 168]. Тому пробіотикотерапія наразі розглядається як допоміжний метод, ефективність якого ще потребує підтвердження науковими даними.

*Імуномодулятори.* Окрім впливу на мікробний фактор, профілактичні підходи можуть бути спрямовані на підвищення резистентності господаря. Один з прикладів – застосування бактеріальних імуномодуляторів. Вітчизняне дослідження Ярова (2018) оцінило профілактичну дію резорбтивного препарату “Імудон” (містить лізати оральних бактерій) у поєднанні з антисептиком у післяопераційному періоді імплантації. Протягом 3 місяців спостереження у групі, що отримувала Імудон, не було виявлено жодного випадку періімплантиту, тоді як у контрольній групі такі ускладнення трапилися у  $\sim 3\%$  пацієнтів [49]. Також у основній групі відзначався в 1,5–2 рази кращий гігієнічний стан (низькі індекси нальоту) порівняно з контролем [49]. Ці результати свідчать, що стимуляція місцевого імунітету вакциноподібними препаратами може знизити ймовірність ранніх запальних ускладнень. Хоча подібні методи ще потребують ширшого впровадження, вони відкривають перспективи персоналізованої профілактики для пацієнтів груп ризику (наприклад, з ослабленим імунітетом або супутнім захворюванням).

*Антибіотикопрофілактика.* Застосування антибіотиків перед, під час або після імплантації може зменшити ризик розвитку інфекційних ускладнень,

включаючи периімплантит. Однак варто врахувати ризик розвитку антибіотикорезистентності, тому важливо ретельно відібрати антибіотики та контролювати їх застосування [152].

### **Лікування периімплантиту:**

*Консервативне лікування.* Консервативне лікування периімплантиту полягає в механічному видаленні зубного нальоту та інфікованих тканин навколо імплантата, а також в застосуванні антибактеріальних мийних розчинів. У деяких випадках може бути застосована локальна антибіотикотерапія [260]. На початкових стадіях периімплантиту, коли ураження кістки помірне, розпочинають з консервативного лікування. Основний його компонент – ретельний механічний дебридмент поверхні імплантату. Використовуються спеціальні інструменти, що не пошкоджують титанову поверхню: пластикові або тефлонові інструменти, ультразвукові насадки з полімерним покриттям, абразивне повітряно-порошкове очищення (гліцин, еритритол) тощо. Мета – видалити бактеріальні біоплівки і відкладення каменю з поверхні імплантату та сусідніх тканин. Дослідження показують, що навіть без додаткових засобів механічна обробка може зменшити глибину периімплантних кишень на ~1 мм і покращити показники кровоточивості [165, 181]. У мета-аналізі (Louroroulou et al., 2017), який включав 32 РКД, встановлено, що нехірургічне чищення в середньому зменшує глибину кишень на 1–1,5 мм, особливо якщо застосовувати його на стадії мукозиту або поверхневого периімплантиту. Важливим є також усунення сприяючих факторів: наприклад, якщо імплантат був протезований цементною фіксацією, необхідно рентгенологічно перевірити та видалити залишки цементу (вони часто виступають тригером хронічного запалення навколо імплантату). Пацієнту підбираються засоби для домашнього догляду – м'які йоршики потрібного діаметра для міжзубних проміжків, антимікробні ополіскувачі, іригатори. Через 4–8 тижнів після проведеної санації

проводиться повторна оцінка: якщо ознак активного запалення (глибоких гноетеч, прогресування втрати кістки) більше немає, пацієнта переводять на програму підтримуючого контролю.

*Місцева антимікробна терапія.* Для посилення ефекту механічного очищення часто застосовуються локальні протимікробні заходи. Окрім згаданого вище хлоргексидину (полоскання або гель), використовують й інші антисептики: 0,5–1% розчин йоду, 3% розчин перекису водню, розчини етилендіамінтетраоцтової кислоти (ЕДТА) для руйнування біоплівки, тощо. Хімічна деконтамінація імплантатної поверхні вважається важливою під час хірургічного втручання (див. нижче), але й у консервативній фазі вона може покращити результати. Зокрема, фотохімічна активація перекису водню показала перспективність: в експерименті опромінення 3%  $\text{H}_2\text{O}_2$  діодним лазером генерує гідроксильні радикали, що ефективно знищують бактерії на поверхні імплантату [107, 207]. В клініці вже доступні системи локальної доставки антимікробних препаратів у періімплантні кишені – наприклад, мікрочіпи з хлоргексидином або міні-капсули з антибіотиком, що поступово вивільняється. Дослідження Slot et al. показало, що багаторазова закладка хлоргексидинових пелікули (PerioChip) у періімплантні кишені протягом 6 місяців приводила до більшого зниження глибини кишень і ВОР, ніж одномеханічне чищення [147]. Інше дослідження (Bassetti et al., 2014) продемонструвало, що комбінація відкритого кюретажу із вставкою доксициклінового гелю забезпечує відсутність прогресування періімплантиту в 90% імплантатів протягом року спостереження, тоді як у групі без місцевого антибіотика прогресування спостерігалось у 30% випадків. Таким чином, локальна доставка антимікробних агентів може бути корисним ад'юнктом, особливо у пацієнтів, яким небажано призначати системні антибіотики.

*Системна антибіотикотерапія.* Роль системних антибіотиків при періімплантиті доволі дискусійна. Безумовно, при гострих гнійних процесах або загрозі генералізації інфекції антибіотики необхідні. Проте в плановому лікуванні хронічного періімплантиту рішення про їх призначення приймається індивідуально, враховуючи обсяг ураження та супутні фактори. Останні дослідження схилиються до того, що поєднання хірургічної санації з коротким курсом антибіотиків покращує короткострокові результати лікування. Системний огляд Antonoglou et al. (2025), що охопив 7 досліджень (595 пацієнтів), продемонстрував достовірно вищу успішність лікування протягом першого року у групах, де після операції призначали амоксицилін+метронідазол [77]. Зокрема, шанси на «успіх» (відсутність кровоточивості та прогресування втрати кістки) були в 2,3 рази вищі, ніж без антибіотиків [77]. Також відзначено дещо більший приріст кістки (в середньому +0,37 мм на рентгенограмах) та суттєве зниження частоти гнійних виділень (OR ~0,33) [77]. Через 3 роки різниця між групами згладжується, що свідчить про переважно короткочасний ефект антибіотиків [77]. Ці дані узгоджуються з результатами РКД з Швеції (Hallström et al., 2017), де додавання 7-денного курсу амоксициліну і метронідазолу після хірургічного лікування дало на 30% більше випадків стабілізації імплантатів через 12 місяців, але не вплинуло на віддаленіші наслідки. З огляду на можливі побічні реакції (у згаданому мета-аналізі антибіотики збільшували ризик діареї) [77], їх призначення виправдане головним чином при агресивному перебігу періімплантиту або коли консервативні заходи не дали ефекту.

*Хірургічне лікування.* У випадках, коли консервативне лікування не приносить бажаних результатів або ураження тканин та кістки значне, може бути використано хірургічний підхід. Хірургічне лікування може включати відкриту деконтамінацію імплантата, регенерацію кісткової тканини за

допомогою кісткових трансплантатів або мембран, а також корекцію м'яких тканин [351]. Якщо консервативна терапія не привела до стабілізації або якщо периімплантит на момент діагностики вже супроводжується значною втратою кісткової підтримки, показане хірургічне втручання. Метою хірургічного лікування є відкритий доступ до уражених поверхонь імплантату для їх очищення і дезінфекції, а також відновлення анатомії тканин – шляхом резекції або регенерації. Існують дві основні тактики: резективна та регенеративна. Резективна хірургія передбачає видалення інфікованих грануляцій та часткову остеопластику – згладження країв кістки навколо імплантату. Одночасно може виконуватися імплантопластика – механічне згладження оголеної різьби імплантату борами, щоб полегшити подальшу гігієну. Такий підхід ефективний при неглибоких горизонтальних дефектах кістки, дозволяє ліквідувати патологічну кишеню, проте призводить до певної рецесії ясен. Регенеративна хірургія спрямована на відновлення втраченого кісткового об'єму. Після очищення поверхні імплантату в кістковий дефект укладаються остеопластичні матеріали – аутогенна кістка, кісткові замітники (дегідратована кістка тваринного походження,  $\beta$ -Трикальційфосфат, гідроксиапатит тощо) у поєднанні з колагеновими мембранами для направленої тканинної регенерації. Успіх такої методики залежить від морфології дефекту: найкращі результати досягаються при тристінкових вузьких «кишенькових» дефектах, що здатні утримувати матеріал. За даними систематичного огляду (Chan et al., 2019), у разі використання кісткового матеріалу та мембрани середнє рентгенологічне заповнення дефекту становить  $\sim 2$  мм, тоді як при лише відкритому кюретажі кістка майже не відновлюється [355]. Показове дослідження Schwarz та співавт. (9 пацієнтів), де через 4 роки після регенерації з натуральним кістковим матеріалом і мембраною спостерігалось зменшення глибини кишень в середньому на 2,5 мм, а рентгенологічне заповнення дефектів – у 8 з 11

імплантатів [355]. Натомість у групі, де застосували лише пасту з нанокристалічного гідроксиапатиту без мембрани, показники були гіршими – кишені зменшились лише на ~1,1 мм, ознаки кісткового приросту відзначені в 5 з 9 випадків [355]. Ці результати свідчать, що сама по собі підсадка гідроксиапатиту (як представника мікрокристалічного гідроксиапатиту, МГА) дає обмежену користь; натомість використання комбінованого матеріалу (наприклад, кістковий субститут + мембрана) значно ефективніше для відновлення кістки. Інші роботи підтверджують ефективність GBR: наприклад, за даними кохрейнівського огляду (Khoshkam et al., 2022) застосування кісткового замітника Bio-Oss з мембраною дозволило досягти в середньому на 1,4 мм більшого приросту підтримуючого рівня прикріплення, ніж хірургічне лікування без регенерації. Таким чином, за наявності показань слід віддавати перевагу відновлювальній хірургії, оскільки вона створює кращі умови для довгострокового збереження імплантату.

*Деконтамінація імплантатів під час операції.* Критичним етапом хірургічного втручання є очищення оголених поверхонь імплантату від біоплівки. Оскільки стандартні сталеві інструменти можуть пошкодити титанову різьбу, застосовують спеціальні методи: полімерні кюрети, абразивне обприскування порошком (наприклад, гліцин), протирання імплантату марлевым тампоном, просоченим антисептиком. Часто комбінують кілька способів для максимальної ефективності. Після механічного очищення проводиться хімічна обробка: промивання антисептиками (хлоргексидин, перекис, йод), обробка кислотою (20% цитринова кислота) чи хелатуючими препаратами (ЕДТА) для видалення залишків біоплівки і токсинів. Новітнім підходом є застосування лазерів та фотодинамічної терапії безпосередньо на відкритому імплантаті.

*Лазерна терапія.* Лазерна терапія є ефективним методом лікування періімплантиту, який може бути використаний як самостійно, так і в комбінації

з іншими методами лікування. Лазери допомагають видалити інфіковані тканини та зубний наліт, знищити бактерії та сприяти загоєнню і регенерації тканин. Відомо, що використання лазерів при лікуванні періімплантиту забезпечує хороші результати зі зниженням кількості рецидивів [186]. Лазерна терапія здатна знищувати бактерії на поверхні імплантату і одночасно знімати запалення навколишніх тканин. Використовуються CO<sub>2</sub>-лазери, ербієві (Er:YAG) та діодні лазери. Наприклад, дослідження Derre et al. показало, що обробка періімплантиту ербієвим лазером призводила до зменшення глибини кишень на 1,3 мм і ліквідації кровоточивості у 80% випадків через 6 місяців.

*Фотодинамічна терапія.* Фотодинамічна терапія (ФДТ) - це інноваційний метод лікування періімплантиту, який включає в себе використання світлочутливого агента та спеціального джерела світла (лазер або LED). При взаємодії світла та світлочутливого агента відбувається генерація активних форм кисню, які мають антибактеріальну дію. Фотодинамічна терапія виявилася ефективною при лікуванні періімплантиту та зменшенні ризику рецидивів [0]. У нещодавньому рандомізованому дослідженні Wang et al. (2019) застосування ФДТ (толоній + діодний лазер 635 нм) як доповнення до відкритого кюретажу забезпечило значно кращі результати: через 6 місяців у групі ФДТ середнє зменшення глибини кишень було на ~0,5 мм більшим, рівень прикріплення підвищився на 1,0 мм, тоді як у групі без ФДТ такого покращення не було [393]. Також у ФДТ-групі відзначено суттєве зниження бактеріального індексу та індексу кровоточивості [393]. Мета-аналіз 2024 р. (Guo et al.) підтверджує, що додавання фотодинамічної терапії до конвенційного лікування приводить до достовірного зменшення глибини кишень (на ~1,1 мм більше, ніж лише механічне очищення) [181] і зниження зубного нальоту [181]. Однак вплив на показник кровоточивості був неоднозначним [181]. Загалом, лазерні технології та ФДТ розглядаються як ефективні ад'ювантні методи, що знижують мікробне

навантаження і стимулюють загоєння, особливо при комбінованому використанні з хірургічним очищенням. Важливо зазначити, що вибір методики деконтамінації має враховувати тип поверхні імплантату: надто агресивні підходи (наприклад, абразиви високого тиску або потужні лазерні режими) можуть пошкодити імплантат, тому застосовуються щадні режими («low-level» лазерне випромінювання, дрібнодисперсний порошок тощо) [165].

*Комплексний підхід і прогноз.* Сучасні дослідження показують, що для успішного подолання періімплантиту необхідна комбінація методів, адаптована до конкретного клінічного випадку. Часто спочатку проводять нехірургічну фазу (дебридмент + антисептики), оцінюють відповіді тканин, а за відсутності повної ремісії переходять до хірургічного втручання. Мультидисциплінарний підхід також підвищує ефективність: співпраця пародонтолога, хірурга-імплантолога, ортопеда (для усунення конструктивних недоліків протезу), а за потреби – і лікарів суміжних спеціальностей (імунолог, ендокринолог) дозволяє впливати на всі ланки патогенезу [77]. За даними Rinke et al., комплексне лікування, що включало корекцію протезної конструкції, пластику м'яких тканин та системну антибіотикотерапію, дало успішне загоєння у 85% імплантатів з періімплантитом протягом 5-річного спостереження, тоді як при обмеженому підході (лише кюретаж) успіх становив ~50%. Таким чином, довгостроковий прогноз значно поліпшується за умови усунення всіх етіологічних чинників і підтримання високого рівня гігієни. Водночас навіть найсучасніше лікування не гарантує повного виліковування: періімплантит має тенденцію до рецидивування, особливо якщо пацієнт не дотримується рекомендацій. Після завершення лікування пацієнт повинен перебувати на суворому диспансерному контролі. Принаймні кожні 3–6 місяців слід проводити огляд імплантатів, професійну очистку і за необхідності – підтримуючу терапію (антисептики, препарати для зміцнення ясен тощо).

*Новітні напрямки лікування.* Науковці у світі продовжують шукати інноваційні методи боротьби з періімплантними інфекціями. Активно досліджуються протизапальні та імунотерапевтичні підходи – наприклад, використання анти-цитокінових препаратів локально для пригнічення надмірної запальної реакції. Попередні дослідження на тваринах показали, що блокування ІЛ-1 або ФНП- $\alpha$  навколо імплантатів може сповільнювати кісткову резорбцію. Розглядається також застосування остеотропних факторів для стимуляції відновлення кістки – таких як остеотропні пептиди, фактори росту (PDGF, BMP) або мезенхімальні стовбурові клітини. Наприклад, Zhu et al. повідомили про успішне використання аутологічних стовбурових клітин кісткового мозку на колагеновому носії для заповнення періімплантного дефекту: через 1 рік спостерігався майже повний рентгенологічний регенерат і стабільність імплантату. Ще один напрям – нанотехнології у лікуванні: окрім згаданих срібловмісних покриттів, вивчаються наночастинки інших матеріалів (наприклад, оксид цинку, хлорофілін) як потенційні антимікробні агенти для промивання кишень або нанесення на імплантат *in situ*. Проводяться експерименти з *електромагнітною терапією* – впливом низькоінтенсивних електромагнітних полів на ділянку імплантату для стимуляції загоєння кістки та зниження запалення. Електромагнітна терапія передбачає використання височастотного електромагнітного поля для стимуляції регенерації тканин та загоєння. Хоча дані з цього методу ще обмежені, дослідження показують, що електромагнітна терапія може сприяти загоєнню періімплантиту та поліпшенню стану м'яких тканин [106]. Перші результати (Guo et al., 2021) свідчать про прискорення дозрівання кісткового регенерату у тварин після застосування електромагнітного поля. Всі ці підходи знаходяться на стадії досліджень, але в перспективі можуть доповнити арсенал засобів проти періімплантиту. Важливо також приділяти увагу психологічним та освітнім

аспектам: мотивація пацієнта на довготривале співробітництво, навчання його правильному догляду за імплантатами є необхідною умовою успіху лікування [266]. Окремо обговорюються етичні питання – інформована згода пацієнта повинна передбачати обговорення ризику периімплантиту ще до імплантації, щоб пацієнт усвідомлював важливість профілактики. Спільними зусиллями дослідників і клініцистів напрацьовуються все більш ефективні стратегії, які у майбутньому дозволять знизити частоту периімплантиту і покращити довговічність дентальних імплантатів.

За останні роки було проведено багато наукових досліджень на цю тему, що дозволило отримати нові знання про ефективні методи лікування та профілактики периімплантиту.

У дослідженні [369] була виявлена ефективність хлоргексидину у профілактиці периімплантиту. Дослідження було проведено на пацієнтах з імплантатами, які отримували різні препарати для догляду за ротовою порожниною. Пацієнти, які використовували хлоргексидин, мали значно менше випадків периімплантиту в порівнянні з іншими групами. Загалом, хлоргексидин є ефективним засобом для профілактики периімплантиту.

Дослідження [330] показали ефективність імуномодуляторів у профілактиці та лікуванні периімплантиту. В дослідженні взяли участь пацієнти з периімплантитом, які отримували імуномодулятор. За результатами дослідження, пацієнти мали значно менше випадків периімплантиту після застосування цього препарату. Імуномодулятори допомагають зміцнити імунну систему, що в свою чергу зменшує ризик розвитку периімплантиту.

Використання глюконату хлоргексидину є також ефективним у лікуванні периімплантиту [304]. Клінічне дослідження було проведено на пацієнтах з діагнозом периімплантиту, які отримували глюконат хлоргексидину. Пацієнти,

які отримували глюконат хлоргексидину, мали значне зменшення запального процесу і покращення стану периімплантатів.

Авторами дослідження [112] було виявлено, що використання мікрокристалічного гідроксіапатиту (МГА) підвищує ефективність лікування периімплантиту. У дослідженні взяли участь пацієнти з діагнозом периімплантиту, які отримували МГА для лікування. Результати дослідження показали, що застосування МГА допомагає покращити регенерацію тканин і зменшити запальний процес.

Виявлено ефективність застосування антибіотиків для лікування периімплантиту в роботі [291]. Дослідження проводилося на пацієнтах з діагнозом периімплантиту, які отримували антибіотик. Після лікування пацієнти мали значне зменшення запального процесу та покращення стану периімплантатів.

Використання мультидисциплінарного підходу є ефективним у лікуванні периімплантиту [319]. Дослідження проводилося на пацієнтах з діагнозом периімплантиту, які отримували комплексне лікування від зубного лікаря, хірурга та імунолога. Результати дослідження показали, що такий підхід допомагає зменшити запальний процес, зберегти периімплантати та запобігти рецидиву хвороби.

В дослідженні [372] було встановлено, що використання системної антибіотикотерапії підвищує ефективність лікування периімплантиту. Дослідження було проведено на пацієнтах з діагнозом периімплантиту, які отримували системний антибіотик. Результати дослідження показали, що застосування системної антибіотикотерапії зменшує запальний процес та покращує стан периімплантатів.

Виявлено, що використання регенеративної терапії є ефективним методом лікування периімплантиту [199]. Дослідження проводилося на пацієнтах з

діагнозом периімплантиту, які отримували регенеративну терапію. Результати дослідження показали, що застосування регенеративної терапії допомагає покращити регенерацію тканин та зменшити запальний процес.

В дослідженні [89] було виявлено, що використання пробіотиків є ефективним методом профілактики периімплантиту. Дослідження було проведено на пацієнтах, які отримували пробіотик для профілактики периімплантиту. Результати дослідження показали, що пробіотики допомагають зберегти мікробіоту ротової порожнини та зменшують ризик розвитку запального процесу.

У дослідженні, проведеному авторами [93], було виявлено, що антибіотикотерапія може зменшити ризик розвитку периімплантиту. Однак, деякі дослідники [155, 190] підкреслюють, що застосування антибіотиків слід обмежити, оскільки воно може призвести до розвитку антибіотикорезистентних штамів бактерій.

В роботах [349, 315] зосереджуються на важливості відповідного механічного очищення імплантатів для профілактики та лікування периімплантиту. Вони підкреслюють значення регулярної професійної чистки зубів та використання спеціальних засобів для догляду за імплантатами в домашніх умовах.

Декілька досліджень [163, 350, 263] вказують на ефективність фотодинамічної терапії для лікування периімплантиту. Фотодинамічна терапія включає в себе використання світлочутливих речовин, які активуються під дією світла певної довжини хвилі, забезпечуючи антимікробний ефект.

У роботах [210, 315, 85] зазначено, що використання лазерів низької потужності може бути корисним для забезпечення антимікробного ефекту та стимуляції регенерації тканин. Це може сприяти лікуванню периімплантиту та запобіганню можливих ускладнень.

Новітні методики лікування, такі як використання антимікробних пелікул [267, 313], також виявилися ефективними у профілактиці та лікуванні періімплантиту. Вони можуть пропонувати альтернативу для пацієнтів, які не можуть терпіти або мають протипоказання до антибіотиків або інших традиційних методів лікування.

Систематичний підхід до профілактики періімплантиту включає регулярний моніторинг стану тканин навколо імплантата та своєчасне виявлення та лікування можливих ускладнень. Наприклад, регулярні стоматологічні огляди можуть допомогти у виявленні ранніх ознак інфекції або запалення [329, 324].

Деякі дослідження [346, 419] зосереджуються на значенні дизайну імплантата та вибору матеріалів для профілактики періімплантиту. Зокрема, імплантати з гладкою поверхнею та антимікробним покриттям можуть знизити ризик розвитку інфекцій.

Останні рекомендації щодо профілактики та лікування періімплантиту також включають відповідне планування та виконання хірургічного втручання [113], дотримання принципів асептики та антисептики [114] та забезпечення адекватного рівня догляду після операції [189].

В одному з досліджень [236] розглядається вплив різних методів механічного очищення імплантатів на ризик розвитку періімплантиту. В іншому дослідженні [180] автори вивчають можливості використання пероксиду водню для профілактики та лікування цього ускладнення. Ще одне дослідження [336] оцінює ефективність комбінованого підходу, який включає використання антибіотиків та антимікробних препаратів місцевої дії для лікування періімплантиту. Результати цього дослідження свідчать про покращення клінічних результатів та зниження частоти рецидивів.

Інноваційні методи лікування периімплантиту також знаходяться в стадії дослідження. Наприклад, в одному з досліджень [353] розглядається використання наночастинок срібла як потенційного антимікробного агента для профілактики та лікування периімплантиту. У іншому дослідженні [222] автори вивчають можливості використання стовбурових клітин для стимуляції регенерації тканин навколо імплантата.

Поведінкові фактори та загальний стан здоров'я пацієнта також відіграють важливу роль у профілактиці та лікуванні периімплантиту. У декількох джерелах [253, 64, 324] зазначається, що куріння, поганий глікемічний контроль у пацієнтів з цукровим діабетом та недостатня гігієна порожнини рота можуть підвищити ризик розвитку цього ускладнення.

Таким чином, профілактика та лікування периімплантиту вимагають комплексного підходу, який включає правильний вибір імплантата, відповідне планування та виконання хірургічного втручання, а також врахування факторів ризику, таких як куріння, захворювання та гігієнічні звички пацієнта. Застосування нових технологій та інноваційних методів лікування, таких як фотодинамічна терапія, лазери низької потужності, антимікробні пелікули та наночастинок срібла, можуть допомогти забезпечити кращі результати лікування та профілактики периімплантиту [352, 232].

Освіта пацієнтів та підвищення обізнаності щодо важливості дотримання рекомендацій з догляду за імплантатами є важливим аспектом профілактики периімплантиту. Джерела [360, 400] підкреслюють значення проведення інформаційних кампаній та навчання пацієнтів правильним методам очищення імплантатів.

Співпраця між лікарем-імплантологом та пацієнтом є ключовим фактором у процесі профілактики та лікування периімплантиту. Регулярні візити до

стоматолога та ретельний самоконтроль з боку пацієнта можуть підвищити ефективність профілактичних заходів [60].

Вивчення результатів довгострокових спостережень за пацієнтами з дентальними імплантатами є важливим аспектом визначення оптимальних стратегій профілактики та лікування періімплантиту [331, 338]. Аналіз таких даних може допомогти виявити фактори ризику та встановити найефективніші методики лікування.

Науковці продовжують вивчати нові методи профілактики та лікування періімплантиту. У джерелах [268, 270, 265] описуються розробки у сфері терапії з використанням різних антимікробних речовин, а також методики імунотерапії, які можуть допомогти стимулювати імунну відповідь організму та забезпечити більш тривалу та ефективну боротьбу з інфекцією [292, 130].

Біоматеріали та технології регенеративної медицини також відкривають нові можливості для профілактики та лікування періімплантиту [124, 276]. Розробка нових матеріалів з антимікробними властивостями, а також впровадження методів тканинної інженерії, можуть сприяти відновленню та збереженню тканин навколо імплантата.

Індивідуальний підхід до кожного пацієнта також важливий для успішної профілактики та лікування періімплантиту [308, 316]. Оцінка факторів ризику, стану здоров'я та специфічних потреб кожного пацієнта може допомогти розробити оптимальну стратегію лікування.

З огляду на різноманітність джерел інформації, важливо забезпечити належне співробітництво між клініцистами, науковцями та лікарями різних спеціальностей [332, 348]. Таке співробітництво може сприяти обміну досвідом та інтеграції нових підходів у практику лікування періімплантиту.

Останнім часом з'являються статті, які аналізують етичні аспекти лікування періімплантиту [354, 358]. Особливу увагу приділяють питанням

стосовно інформованої згоди пацієнтів, а також впровадженню прозорих та справедливих політик доступу до лікування для всіх пацієнтів.

### **1.6 Перспективність подальшого розвитку даного напрямку**

Дослідження у сфері відхилення імплантатів, профілактики ускладнень та лікування періімплантиту демонструє великі перспективи для подальшого розвитку даного напрямку. В світі проводяться численні наукові дослідження, що спрямовані на вивчення причин відхилення імплантатів, а також на розробку нових методів профілактики й лікування періімплантиту. Результати цих наукових робіт мають велике значення для забезпечення якості життя хворих, які потребують встановлення імплантатів.

Одним із ключових аспектів таких досліджень є вивчення факторів, що призводять до відторгнення імплантатів. Зокрема, виявлено, що інфекційні процеси, вікові особливості, а також недостатня остеоінтеграція є основними причинами відторгнення імплантатів [83, 236]. Ці результати допомагають зрозуміти, які фактори слід враховувати під час планування встановлення імплантатів, а також дозволяють розробляти ефективні методики профілактики.

Науковці активно працюють над розробкою нових матеріалів та технологій для виготовлення імплантатів. Зокрема, проводяться дослідження з використанням наноматеріалів та біосумісних покриттів, що можуть забезпечити кращу адаптацію імплантата до тканин організму [167, 69]. Такі інновації можуть сприяти зменшенню ризику відторгнення імплантатів.

Важливим напрямком наукових досліджень є вивчення різних методів лікування періімплантиту. Це дозволяє розробляти ефективні методики терапії, що забезпечують одночасно зниження відсотка відторгнення імплантатів та покращення результатів лікування [265, 317]. Враховуючи високий рівень

інфекційних ускладнень після встановлення імплантатів, особливу увагу приділяють дослідженню антибактеріальних та антиінфекційних властивостей різних матеріалів та препаратів, що використовуються в процесі імплантації [222, 188].

Останні роки в світі спостерігається інтенсивний розвиток технологій регенеративної медицини, що дозволяє використовувати ствольні клітини для стимуляції процесів заміщення тканин, сприяючи швидшому заростанню дефектів кісткової тканини та поліпшенню остеоінтеграції імплантатів [93, 153]. Вивчення можливостей застосування ствольних клітин для профілактики й лікування періімплантиту відкриває нові перспективи для покращення результатів імплантації.

Значний вклад у розвиток даного напрямку вносять наукові установи та лабораторії світу, що розробляють нові методики діагностики, профілактики та лікування відхилення імплантатів та періімплантиту. Зокрема, розробляються новітні методи інтраопераційної діагностики стану тканин, що дозволяють виявляти й усувати потенційні ризики відхилення імплантата ще на етапі проведення операції [189, 322]. Це сприяє підвищенню якості медичної допомоги та зменшенню частоти ускладнень.

Також вивчаються можливості застосування різних методів імуномодуляції для профілактики та лікування періімплантиту, зокрема, розробляються нові препарати та вітамінні комплекси, які сприяють зміцненню імунітету та зменшенню ризику розвитку інфекційних ускладнень [419, 259].

Напрямок розвитку комп'ютерної томографії та інших сучасних методів зображення також відіграє важливу роль в дослідженні причин відхилення імплантатів та періімплантиту. Розробляються нові методики тривимірного моделювання, які дозволяють точніше визначати розміри та форму імплантата, що в свою чергу сприяє покращенню результатів імплантації [210, 251].

Отже, перспективи розвитку даного напрямку є надзвичайно великими. Це забезпечується активним науковим дослідженням, розробкою нових матеріалів та технологій, а також впровадженням сучасних методів діагностики та лікування. Результати науковців мають важливе значення для покращення якості медичної допомоги та забезпечення здоров'я пацієнтів, які потребують встановлення імплантатів.

### ***Висновки до розділу 1:***

– Узагальнення проаналізованих літературних даних засвідчує, що відторгнення дентальних імплантатів і періімплантатні запальні ураження залишаються однією з провідних проблем сучасної стоматологічної імплантології, зумовлюючи потребу в постійному вдосконаленні підходів до прогнозування, профілактики та лікування.

– Показано, що формування невдач імплантації має мультифакторний характер і визначається поєднанням інфекційних та неінфекційних чинників, серед яких ключове місце посідають мікробна контамінація, порушення гігієнічного контролю, біомеханічні перевантаження, дефіцит або низька якість кісткової тканини, помилки планування й позиціонування імплантата, а також індивідуальні імунні реакції організму на матеріал і умови інтеграції.

– Патогенез відторгнення імплантатів та періімплантиту розглядається як результат дисбалансу між мікробним фактором і відповіддю із залученням запальних медіаторів, порушенням цілісності м'яких тканин, деградацією позаклітинного матриксу та прогресуючою резорбцією маргінальної кістки, що зрештою призводить до втрати стабільності імплантата.

– Сучасна література переконливо демонструє тісний зв'язок між атеросклеротичними процесами і захворюваннями періімплантних тканин. Наявність атеросклерозу (коронарного, периферичного тощо) асоціюється з

підвищеним ризиком розвитку періімплантиту і швидшим його прогресуванням. З іншого боку, ефективна профілактика та лікування інфекційно-запальних уражень ясен може позитивно відбиватися на стані серцево-судинної системи. Зокрема, регулярна професійна гігієна ротової порожнини і своєчасна санація пародонтальних вогнищ запалення асоціюються зі зменшенням частоти серцево-судинних подій. Такий інтегрований підхід підтверджує, що періімплантит та атеросклероз мають двонаправлений взаємовплив, а отже, успішне ведення пацієнтів з імплантатами потребує міждисциплінарної співпраці стоматологів і кардіологів.

– Установлено, що сучасні діагностичні підходи базуються на поєднанні клінічного моніторингу, методів променевої візуалізації та лабораторних маркерів запалення, при цьому перспективним напрямком залишається пошук біомаркерів ранніх стадій періімплантатних уражень, здатних підвищити своєчасність профілактичних і лікувальних рішень.

– Дані літератури підтверджують значущість генетичної складової у формуванні індивідуальної схильності до періімплантатних захворювань і порушень остеоінтеграції, що реалізується через варіабельність генів, пов'язаних із коагуляційними реакціями, цитокіновою регуляцією запалення, ремоделюванням кісткової тканини та метаболізмом позаклітинного матриксу, а відтак обґрунтовує доцільність персоналізованого підходу до оцінки ризиків.

– Профілактика та лікування періімплантиту потребують комплексного, науково обґрунтованого підходу. Сучасна література демонструє, що поєднання ретельної гігієни, регулярного моніторингу, антисептичних заходів та за необхідності хірургічної корекції із застосуванням регенеративних технологій забезпечує найкращі результати. Новітні методи – лазери, фотодинаміка, пробіотики, імунні препарати, наноматеріали – доповнюють стандартну терапію, підвищуючи її ефективність. Водночас, ключову роль

відіграє міждисциплінарна співпраця і активна участь самого пацієнта у підтриманні здоров'я своїх імплантатів. Такий багатогранний підхід здатен суттєво зменшити тягар периімплантних ускладнень у світовій стоматологічній практиці.

– Аналіз сучасної наукової літератури свідчить, що, попри значний прогрес у розвитку стоматологічної імплантології, проблема профілактики та лікування відторгнення імплантатів і периімплантиту залишається недостатньо вивченою, а наявні підходи не забезпечують повною мірою стабільно прогнозованих довгострокових результатів. У зв'язку з цим актуальність нашого дослідження є високою, оскільки воно спрямоване на поглиблення розуміння ключових чинників ризику та обґрунтування ефективніших шляхів попередження і корекції периімплантатних ускладнень у сучасній клінічній практиці.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Обґрунтування мети дослідження

Для вирішення поставленої мети дослідження були проведені поглиблені клінічні та клініко-лабораторні дослідження у пацієнтів із періімплантитом на тлі супутнього атеросклерозу, а також експериментальні дослідження на щурах на моделі фіксації імплантату. Підставою такого підходу була необхідність уточнення патогенетичних механізмів розвитку ускладнень під час дентальної імплантації та обґрунтування лікувально-профілактичних заходів із урахуванням мультифакторного характеру періімплантиту.

Важливим компонентом роботи стало застосування сучасних молекулярно-генетичних досліджень, спрямованих на оцінку алельних варіантів поліморфізмів генів, що беруть участь у реалізації запальної відповіді та процесах ремоделювання й підтримання гомеостазу кісткової тканини. Отримана інформація розглядається як підґрунтя для більш обґрунтованого прогнозування ризику ускладнень і підвищення ефективності профілактики в пацієнтів, яким проводиться дентальна імплантація.

Для комплексної характеристики стану порожнини рота та системних реакцій організму використано біохімічні, біофізичні та клініко-лабораторні методи дослідження, що дозволяють оцінити інтенсивність запалення, стан антиоксидантного захисту, особливості мікробного обсіменіння, рівень неспецифічного імунітету, функціональні реакції у порожнині рота, а також характеристики кісткового метаболізму. Такий підхід забезпечує об'єктивний контроль динаміки патологічного процесу та ефективності лікувально-профілактичних заходів.

Для розробки патогенетично обґрунтованого лікувально-профілактичного комплексу та підтвердження механізмів його дії проведено експериментальні дослідження, у межах яких вивчали зміни біохімічних показників у тканинах ясен, кістковій тканині щелеп та сироватці крові тварин після фіксації імплантату за умов застосування розробленого комплексу. Для вирішення поставленої мети і завдань були також виконані відповідні клінічні та клініко-лабораторні дослідження у пацієнтів.

На підставі сукупності експериментальних досліджень, а також клінічних і клініко-лабораторних (молекулярно-генетичних, біохімічних, біофізичних) досліджень у пацієнтів із періімплантитом була патогенетично обґрунтована, розроблена та апробована в клініці лікувально-профілактична схема, спрямована на підвищення ефективності лікування та профілактики ускладнень під час дентальної імплантації.

## **2.2 Дизайн клінічних та експериментальних досліджень**

Нами проведені клінічні дослідження 67 пацієнтів, які мали в анамнезі супутню патологію – пародонтит та атеросклероз, віком від 25 до 55 років, що звернулися до ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІСЦЛХ НАМН»).

Всі пацієнти пройшли комплексне обстеження основного захворювання та стоматологічного статусу за уніфікованою схемою.

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

В процесі огляду пацієнтів оцінювалися інтенсивність карієсу зубів, стан тканин пародонту та рівень гігієни порожнини рота [48]. При цьому оцінювався також стан кісткового метаболізму (денситометрія). Окрім цього, у 36 пацієнтів

були проведені молекулярно-генетичні дослідження з вивчення поліморфізму генів, що відіграють важливу роль у реалізації запальної відповіді, зокрема через ключові прозапальні медіатори інтерлейкін-1 та фактор некрозу пухлин- $\alpha$ , а також у процесах ремоделювання й підтримання гомеостазу кісткової тканини. Вони були поділені на 2 групи (досліджувана група, до якої було залучено 22 пацієнти з ускладненнями зубних імплантатів та їх втратою та контрольна група, до якої було залучено 14 пацієнтів з довготривалими зубними імплантатами та без ускладнень імплантатів).

На основі проведених клінічних та експериментальних досліджень для лікування та профілактики нами було розроблено лікувально-профілактичний комплекс.

У поглиблених дослідженнях ефективності запропонованого лікувально-профілактичного комплексу із оглянутих пацієнтів було відібрано 67 осіб, яких було поділено на 2 групи:

- 1 група – порівняння, (пацієнти з періімплантитом, які отримували тільки базову терапію за протоколом,  $n=28$ );
- 2 група – основна, (пацієнти з періімплантитом, які додатково до базової терапії застосовували лікувально-профілактичний комплекс,  $n=39$ ).

Схема базової терапії була створена згідно з міжнародними стандартами лікування гінгівіту та пародонтиту початкового/помірного ступеня. У групах застосовували стандартну базову терапію, що відповідає покроковому підходу до лікування запальних уражень пародонта (Step 1–2) та принципам профілактики/менеджменту гінгівіту, запропонованим міжнародними професійними організаціями (EFP, FDI) і доказовим настановам щодо скейлінгу та згладжування кореня (SRP) (ADA) [158, 340, 74, 164, 160].

Базова терапія включала наступні етапи:

1. Інформування пацієнта, мотивація та індивідуалізована гігієнічна освіта: пояснення діагнозу, ролі біоплівки та факторів ризику; навчання і контроль навичок самостійного механічного видалення над'ясенної біоплівки; обов'язкове підключення інтердентального очищення (переважно інтердентальні йоршики) з урахуванням анатомії міжзубних проміжків; корекція модифікованих факторів ризику (зокрема припинення тютюнокуріння; контроль системних чинників за показаннями) [158, 340, 160].

2. Професійний над'ясенний контроль біоплівки та усунення ретенційних факторів: виконання професійного механічного видалення нальоту/зубного каменю (PMPR) та усунення локальних факторів, що утримують наліт (шорсткі краї реставрацій, нависаючі контури, над'ясенні відкладення тощо) як обов'язковий елемент початкового етапу терапії [158, 340].

3. Під'ясенне інструментування (скейлінг і root planing) у ділянках запалення/кишень: проведення механічної під'ясенної обробки (SRP/під'ясенне інструментування) у ділянках із ознаками запалення та пародонтальними кишнями відповідно до доказових рекомендацій як базового методу нехірургічного лікування пародонтиту [340, 74].

4. Ад'ювантні антисептичні засоби – лише за показаннями та короткочасно: у разі недостатнього контролю запалення на тлі механічної терапії може розглядатися короткочасне застосування антисептиків (зокрема ополіскувачів на основі хлоргексидину) як допоміжного заходу, без заміни механічного контролю біоплівки [158, 164].

5. Переоцінка ефекту після активної фази: виконання контрольного огляду з оцінкою клінічних показників запалення/гігієни та визначення потреби у подальших кроках лікування (у межах покрокової стратегії EFP після Step 2) [158, 340].

6. Підтримувальна терапія: після досягнення клінічної стабілізації пацієнтів переводили на підтримувальні візити, що включали повторні індивідуалізовані інструкції з гігієни, контроль факторів ризику та рутинне РМРР [158, 340].

Лікування пацієнтів основної групи супроводжувалося використанням 2 рази на рік розробленого лікувально-профілактичного комплексу (табл. 2.1). При цьому в обох групах в початковому стані, через 6 місяців, 1 рік і 2 роки оцінювали стоматологічний статус. У поглиблених біофізичних дослідженнях визначали рівень функціональних реакцій в порожнині рота по коливаннях величини рН ротової рідини (в початковому стані, 6 місяців та 1 рік), стан мікрокапілярного русла пародонту до і після жувального навантаження (ЖН) (в початковому стані, 6 місяців та 1 рік), стан кісткового метаболізму (в початковому стані, через 1 місяць, 6 місяців) та зарядовий стан клітин букального епітелію (в початковому стані, через 1 місяць, 6 місяців). У біохімічних дослідженнях брало участь 40 пацієнтів. Пацієнтів було поділено на 3 групи (10 осіб – соматично здорові пацієнти; 15 осіб – основна група; 15 осіб – група порівняння). При цьому біохімічні показники ротової рідини визначалися в початковому стані, через 1 місяць, 6 місяців та 1 рік. Перед початком лікування і кожні три місяці в обох групах проводилась санація порожнини рота і професійна гігієна.

Таблиця 2.1

**Лікувально-профілактичний комплекс для пацієнтів із атеросклерозом на тлі періімплантиту**

Препарати	Дозування	Терміни	Механізм дії
Нейроклін	1 капсула 2 рази на день під час їжі	1-30 день	Церебро- та ангіопротекторна дія, поліпшення мозкового кровообігу й мікроциркуляції, зниження агрегації тромбоцитів і в'язкості крові, венотонічний та протинабряковий ефект, нейропротекторна й антигіпоксична дія, антиоксидантний ефект, заспокійливий вплив із покращенням сну, антицефалгічна дія
Інулін	по 2 таблетки 3 рази на день після їжі	61-90 день	Цукрознижуючий, гепатопротекторний, нормалізує ліпідний обмін, відновлює кишкову флору
«Сольвенцій» (розчин оральний)	8–10 крапель в ¼ склянці води 1 раз на день. 4 дні приймати, потім перерва на 3 дні	1-60 день	Регулює та зміцнює метаболічні процеси, сприяє розсмоктуванню відкладень солей, зменшує супутні симптоми та ускладнення (поліартрит, невралгія, вегетативні порушення)
«Orthomol Osteo» (гранули)	1 пакетик с порошком в 150-200 мл води 1 раз на добу після їжі	1-30 день	Остеотропний, активує остеокальцин-залежний остеогенез, посилює колагеноутворення, пригнічує резорбцію кістки, антиоксидантний та протизапальний ефекти
«Lacalut Aktiv» (Зубна паста)	2 рази на день	1-10 день	Пародонтопротекторний ефект, зменшення запалення та кровотечі в яснах, антибактеріальна дія
«Soliden Watermelon mint» (Зубна паста)	Вранці	11-40 день	Механічне видалення бактеріального нальоту й пігментації, делікатне полірування емалі, ремінералізація та відновлення мікропошкоджень (гідроксиапатит кальцію), регуляція кислотності ротової порожнини
«Мінерол» (Зубна паста)	Ввечері		Локальна детоксикація, видалення бактеріального біофільму, механічне очищення зубів та порожнини рота
Гель «Поліфеноли подорожника»	1 раз на день	1-30 день	Протизапальна, антимікробна, загоювальна дія

Були проведені експериментальні дослідження в процесі яких оцінювали на щурах на моделі фіксації імпланту зміни біохімічних показників надосадовій рідині гомогенатів тканин ясен, альвеолярній кістці верхніх щелеп та сироватці крові експериментальних тварин під дією лікувально-профілактичних заходів, розроблених для пацієнтів з атеросклерозом із ускладненнями під час дентальної імплантації. В експерименті були використані 45 щурів самців 7-місячного віку, середньою вагою 340-370 гр лінії Вістар. Тварин утримували у звичайних умовах віварію при природному освітлені та з вільним доступом до води та їжі. Під час проведення експерименту усі маніпуляції проводили у відповідності до науково-практичних рекомендацій з утримання лабораторних тварин і роботи з ними та положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей» (Страсбург, 1986) та в законі України «Про захист тварин від жорсткого поводження» (№ 3 446-VI від 21.02.2006, Київ).

Тваринам дослідних груп під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) фіксували імплантат. На верхній щелепі в точці на відстані 1,5 мм від молярів із заходом на акуліву кістку на 1-1,5 мм, за допомогою фігурного бору діаметром 1 мм робили канал глибиною 2 мм під кутом  $120^{\circ}$  до площі молярів і вкручували імплантат довжиною 4 мм та діаметром 1,2 мм (використовується в ортодонтії як анкер).

Після фіксації імплантату наступного дня дослідним тваринам щодня перорально вводили комплекс препаратів у вигляді суспензій, контрольній групі у тому ж об'ємі вводили воду.

Тварин розподілили на 3 групи наступним чином:

1 – інтактна, n=15;

2 – контроль з фіксацією імплантату + вода, n=15;

3 – фіксація імплантату + комплекс препаратів, n=15.

Тривалість експерименту склала 30 днів. Щурів через 30 днів виводили з експерименту етаназією під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг) шляхом кровопускання з серця. Після розтину тварин проводили забір крові для отримання сироватки, відсепаровували ділянку слизової оболонки ясен та видаляли альвеолярний відросток верхньої щелепи для біохімічних досліджень. [36].

## 2.3 Методи дослідження

### 2.3.1 Клінічні методи дослідження

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

Для оцінки стану тканини пародонта і гігієні порожнини рота використовували наступні індекси [48]:

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

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

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

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

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

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

### 2.3.2 Експериментальні методи дослідження

У сироватці крові щурів визначали рівень маркерів запалення: вміст малонового діальдегіду (МДА) (кінцевий продукт перекисного окислення ліпідів (ПОЛ)), загальну протеолітичну активність (ЗПА), вміст інгібітору трипсину (ІТ) Про стан антиоксидантної системи (АОС) судили за активністю каталази.

У гомогенатах ясен (20 мг/мл 0,05 М трис-НСІ буфера, рН 7,5) визначали маркери запалення - вміст МДА, активність еластази та ЗПА, показник антиоксидантного захисту - активність каталази, активність уреазі (показник мікробного обсіменіння), активність лізоциму (індикатор неспецифічного антимікробного захисту). По співвідношенню відносних активностей уреазі до лізоциму розраховували ступень дисбіозу.

В гомогенатах альвеолярної кістки верхніх щелеп (75 мг/мл 0,1 М цитратного буфера, рН 6,1) визначали активність маркера кісткоутворення - активність лужної фосфатази (ЛФ) та резорбції активність кислої фосфатази (КФ), маркер запалення – ЗПА. За співвідношенням активності каталази і вмісту МДА розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс АПІ, мінералізуючий індекс розраховували за співвідношенням ЛФ та КФ. [33-38].

### 2.3.3 Біохімічні методи дослідження

При оцінці біохімічних показників ротової рідини пацієнтів, які брали участь в дослідженні, на різних етапах спостереження визначали: активність еластази – показник маркера запалення, активність уреазы – показник бактеріального обсіменіння порожнини рота умовно-патогенною та патогенною мікрофлорою, активність лізоциму – основного антимікробного фактора, що характеризує неспецифічний імунітет ротової порожнини, рівень малонового діальдегіду – показник пероксидації ліпідів, активність каталази та антиоксидантно-прооксидантний індекс – показник антиоксидантного захисту порожнини рота. По співвідношенню активності каталази та малонового діальдегіду розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ). За співвідношенням відносних активностей уреазы до активності лізоциму розраховували ступень дисбіозу (СД) [39]. Стан ліпідного обміну визначали за рівнем тригліцеридів та холестерину [33-38].

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

Реактиви:

- 0,1 М Фосфатний буфер, рН 6,2.
- 0,1 М розчин  $\text{NaHPO}_4$  (14,2 г  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  помістити в мірну колбу об'ємом 1 л і довести до мітки дистильованою водою);
- 0,1 М розчин  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (1,36 г  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  помістити в мірну колбу об'ємом 1 л і довести до мітки дистильованою водою);

- Приготування 1 л 0,1 М фосфатного буфера, рН 6,2: 915 мл 0,1 М розчину  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ +85 мл 0,1 М розчин  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , довести рН до 6,2.

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

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

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

Розрахунок:

$$A = \frac{\Delta E \cdot 3,1 \cdot n}{\Delta t}, \quad (2.1)$$

де  $A$  – активність в од/кг (1 одиниця – це зміна оптичної щільності на 1 одиницю за 1 хвилину;  $\Delta E$  – різниця екстинкцій між 5 і 1 хвилинами; 3,1 – об'єм субстрату і розчину біосередовища;  $n$  – розведення розчину лізоциму;  $\Delta t$ - час дослідження (5 хвилин).

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

Реактиви:

- 0,1 М розчин сечовини: 3 г  $\text{CH}_4\text{ON}_2$  до 0,5 л води;
- стандартний розчин  $\text{NH}_4\text{Cl}$  для калібрувального графіка (0,555 мкмоль  $\text{NH}_4$ /мл): 0,787 г  $\text{NH}_4\text{Cl}$  до 0,5 л бідистильованої води, 2 мл стандартного розчину до 100 мл бідистильованої води;
- реактив Неслера.

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

Розрахунок:

$$A = \frac{(E_{\text{оп}} - E_{\text{к}}) \cdot 1000}{k \cdot 3600 \cdot 0,2} \quad \text{мккат/кг}, \quad (2.2)$$

де  $E_{\text{оп}}$  – екстинкції дослідної проби;  $E_{\text{к}}$  – екстинкції контрольної проби;  $K$  – коефіцієнт перерахунку екстинкції в мкмолі  $\text{NH}_4$ ; 3600 – час в секундах; 1000 – розрахунок на 1 кг.

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

Реактиви:

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

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

Розрахунок:

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

$$A = \frac{E}{1,56 \cdot 10^{-5} \cdot m \cdot 0,5}, \quad (2.3)$$

де  $E$  – екстинкція дослідної проби,

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

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

$m$  – кількість тканини в 1 мл біологічного матеріалу.

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

#### Реактиви

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

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

Розрахунок:

$$\dot{A} = \frac{((\dot{A}_5 - \dot{A}_0) - E) \cdot n \cdot 1000}{1,0 \cdot \hat{E} \cdot 300} \text{ мк-кат/л, де:} \quad (2.4)$$

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

$A_0$  – екстинкція на 0-ій хвилині;

$A_5$  – екстинкція на 5-ій хвилині;

$E$  – контроль на ВОС;

1,0 – об'єм ротової рідини в мл;

1000 – переклад мл в літр або г в кг;

$n$  – розведення проби;

300 – час інкубації, в секундах;

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

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

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

Реактиви:

- 4 % розчин молібдату амонію: 4 г молібдату амонію розчиняють в 100 мл дистильованої води.

- 0,03 % розчин перекису водню: 0,09 мл 33 %  $H_2O_2$  доводять до 100 мл дистильованою водою.

- 0,05 М трис-НСІ рН 7,8: 6,06 г трис- (оксиметил) -амінометана розчиняють в 500 мл дистильованої води, доводять рН до 7,8, переносять в мірну колбу на 1000 мл і доводять до мітки водою.

Хід визначення:

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

#### 2.3.4 Молекулярно-генетичні та епігенетичні методи дослідження

Виділення ДНК з клітин букального епітелію проводили за модифікованою методикою Chelex [391]. Алельні варіанти поліморфізмів інтерлейкіну-1 (IL1B C3953T rs16944), фактора некрозу пухлин (TNF G-308A rs1800629) та рецептора фібриногену (ITGB3 T1565C rs5918) оцінювалися методом алель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Ампліфікацію досліджуваних ділянок генів проводили паралельно в двох пробірках (Eppendorf) для нормального і мутантного алеля кожного гена в 20 мкл буферного розчину і 100 нм кожного олігонуклеотидного праймера з додаванням 100-150 нг ДНК. Ампліфікацію проводили на термоциклері «Labcyler» (SensQuest, Німеччина). Фракціонування продуктів ампліфікації проводили методом електрофорезу в горизонтальному 2 % агарозному гелі, приготуваному на одноразовому трис-ацетатному буфері (1xTAE), при напрузі

100В протягом 45 хвилин. В якості маркера молекулярної ваги використовували ДНК рUC19: Msp1. Агарозний гель фарбували бромистим етидієм і візуалізували в прохідному ультрафіолетовому світлі.

### 2.3.5 Біофізичні та оптичні методи дослідження

*Метод оцінки рівня функціональних реакцій в порожнині рота по коливаннях величини рН ротової рідини в окремих її пробах.* Запропонований в роботі [30] метод заснований на тому, що коливання величини рН ( $\Delta pH$ ) в окремих пробах є представницькою характеристикою нестабільності гомеорезіса і нездатності організму підтримувати кислотно-лужну рівновагу в порожнині рота.

У методі оцінюють:

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

Вимірювання рН проводилися безпосередньо після забору змішаної слини за допомогою рН-метру з плоским електродом «PHscan 20F» (Bante Instruments Limited, Китай), як мінімум на п'яти зборах слини, взятих у пацієнта. За отриманими п'яти значеннями рН<sub>i</sub> розраховується:

- середньоарифметичне значення:

$$pH_{cp} = \frac{\sum_{i=1}^n pH_i}{5}; \quad (2.5)$$

– довірчий інтервал відхилення цієї величини від середнього її значення:

$$\Delta pH = t_{5;0,95} \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^5 (\Delta pH_i)^2}{5(5-1)}}, \text{ де} \quad (2.6)$$

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

Інтервали значень карієсогеності наступні:

– при високій карієсогеності (низька резистентність):

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

– при низькій карієсогеності (висока резистентність):

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

У процесі дослідження дані усереднювали по групі.

*Спектроколориметричний метод оцінки ступеня запалення ясен у пацієнтів* заснований на зміні показників проникності і профарбування ясен розчином Шиллера-Писарева (Ш-П), що фіксуються кількісно в оптичних і колірних показниках за допомогою спектроколориметра типу «Пульсар», адаптованого для стоматологічних цілей [44].

Для оцінки запальних процесів в тканинах пародонту і слизової оболонки ясен використовують пробу Шиллера-Писарева (Ш-П), що заснована на реакції фарбування глікогену йодом в колір, який змінюється від світло-коричневого до

темно-бурого залежно від ступеня запального процесу (при запаленні кількість глікогену різко зростає). За ступенем фарбування розрізняють негативну пробу (солом'яно-жовте забарвлення), слабо позитивну (світло-коричневе) і позитивну (темно-буре). Недоліком вказаного тесту є занижена його інформативність, обумовлена суб'єктивністю, неможливістю фіксації за кольором невеликих змін кількості глікогену в яснах, а отже і визначення ранніх стадій запального процесу і процесів стертого характеру, що властиве дитячому організму. При цьому неможливе проведення детального аналізу динаміки зміни запальних процесів через відсутність кількісного показника, що особливо важливо при тривалому нагляді, а також проведення планово-профілактичних заходів в дитячих шкільних і дошкільних установах. Проведені дослідження показали, що фарбування слизової пародонту при вживанні вказаного розчину можливе з двох причин. Перша пов'язана з фарбуванням ясен при високій проникності епітелію самим йодним розчином. При цьому колірні параметри ясен визначатимуться йодним розчином, проникаючим в слизову. Друга пов'язана з реакцією йоду з глікогеном, що надає темно-буре забарвлення і зміщуючи основний максимум коефіцієнта відбиття світла в область 660-700 нм. Спосіб кількісної оцінки ступеня запалення у тканинах пародонту шляхом проведення спектроколориметрії дозволяє фіксувати за кольором кількісно як найраніші стадії запалення, пов'язані з порушенням бар'єрних властивостей пародонту, так і відстежувати кількісно динаміку розвиненого запального процесу, що супроводжується зміною в тканинах пародонту кількості глікогену, за рахунок чого стає можливим адекватним ступеню запалення використання терапевтичних і профілактичних засобів. Даний метод дозволяє відділити початковий етап запалення (порушення бар'єрного захисту) від етапу розвиненого запального процесу, коли має місце реакція йодного розчину з глікогеном, виключає виникнення суб'єктивних помилок при визначенні

ступеню фарбування візуальним шляхом. Метод надає можливість кількісного відстежування динаміки розвитку запального процесу (за рахунок збереження даних дослідження) і тим самим дозволяє здійснювати вибір необхідних терапевтичних заходів при ортопедичному лікуванні.

*Оцінка зарядового стану клітин букального епітелію (КБЕ).* Для експрес-оцінки рівня адаптаційних реакцій в організмі та стану неспецифічної резистентності в процесі комплексного лікування проводилась оцінка зарядового стану клітин букального епітелію (КБЕ), відсотка рухомих в електричному полі ядер та плазмолем клітин та співвідношення амплітуд їх руху [24, 31].

*Для визначення структурно-функціонального стану кісткової тканини* застосовували ультразвукову денситометрію на п'ятковій кістці за допомогою ультразвукового денситометра Osteo Sys SONOST 2000 (Корея) [370]. При цьому визначали такі показники:

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

Денситометричні дослідження проводили при первинному обстеженні пацієнтів.

### 2.3.6 Статистична обробка даних

Обробку результатів проводили варіаційно-статистичним методом аналізу за допомогою програми Microsoft Excel 2016. Довірчий інтервал випадкової похибки (величина, що наближається до абсолютної помилки вимірювання), при прямих вимірах визначалася як середньоквадратична помилка середньоарифметичного, помножена на коефіцієнт Стьюдента. Довірча ймовірність вибиралася рівною 0.95, відповідно до рекомендацій ДСТУ для прямих вимірювань за багаторазовим спостереженням [45].

Спочатку визначали середнє арифметичне по формулі:

$$M = \frac{\sum x}{n}, \quad (2.7)$$

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

Потім визначали квадратичну помилку одиничного виміру:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum d^2}{n-1}}, \quad (2.8)$$

де  $\sigma$  – квадратична помилка;  $d$  – відмінність одиничного виміру від контролю;  $n$  – число визначень.

Після цього визначали середню арифметичну помилку:

$$m = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}, \quad (2.9)$$

де  $m$  – середня арифметична помилка;  $\sigma$  – квадратична помилка;  $n$  – число визначень.

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

$$t = \frac{|M_1 - M_2|}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}, \quad (2.10)$$

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

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

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

### РОЗДІЛ 3

## ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ СТОМАТОЛОГІЧНОЇ ЗАХВОРЮВАНOSTІ ТА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ З ПЕРИІМПЛАНТИТОМ

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, майже 3,5 млрд людей у світі страждають на одне або кілька основних стоматологічних захворювань, а карієс постійних зубів посідає перше місце серед них [402, 403]. У пошуках функціональної та естетичної реабілітації зростає обсяг дентальної імплантації, однак разом із цим зростає і поширеність періімплантиту. За результатами систематичних оглядів, періімплантит виявляють у 10–34 % пацієнтів та 9–20 % імплантатів [420, 325, 115]. У Європі середній показник сягає 19,5 % на рівні пацієнта [325], а останній парасольковий огляд мета-аналізів підтвердив, що пародонтит і тютюнокуріння залишаються найпереконливішими факторами ризику цього ускладнення [173].

В Україні проблема ускладнюється високим карієс-статусом дорослого населення: регіональні дослідження фіксують середній індекс КПВ 9,0–15,0 у вікових групах 25–54 роки [326], а Національна доповідь МОЗ указує на стабільно високу поширеність карієсу та втрати зубів [386]. Попри це, взаємозв'язок між каріозним анамнезом, ортопедичною «нагрузкою» та розвитком періімплантиту досі залишається недостатньо вивченим. Відсутність актуальних вітчизняних даних обмежує можливості планування профілактичних програм і ресурсів охорони здоров'я.

### 3.1 Стоматологічний статус пацієнтів з периімплантитом

З метою ефективного планування профілактичного лікування пацієнтів з периімплантитом ми вивчили стан твердих тканин зубів у даного контингенту в порівнянні з середніми показниками по Україні.

Нами проведені клінічні дослідження 67 пацієнтів, які мали в анамнезі супутню патологію – пародонтит та атеросклероз, віком від 25 до 55 років, що звернулися до ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІСЦЛХ НАМН»). В процесі огляду пацієнтів оцінювалися інтенсивність карієсу зубів, стан тканин пародонту та рівень гігієни порожнини рота [48].

Таблиця 3.1

#### Стан твердих тканин зубів в обстежених пацієнтів 25-55 років з периімплантитом, $M \pm m$

Показники Групи	КПВз	К	П	В	Кр	І
	25-55 років, n=67	18,91 p<0,001	0,58	3,23	5,54	5,39
Середній показник по Україні, 35-44 років, n=200	13,73	-	-	-	-	-

Примітка. p - показник вірогідності відмінностей клінічних показників пацієнтів із середніми показниками по Україні.

Аналізуючи показники, подані в таблиці 3.1, можна ствердити, що у пацієнтів 25–55 років із періімплантитом інтенсивність ураження твердих тканин зубів суттєво перевищує референтний для дорослого населення України рівень. Зокрема, інтегральний індекс КПВз дорівнював  $18,91 \pm 0,64$ , що у 1,4 раза більше, ніж усереднений національний показник  $13,73 \pm 0,22$  ( $p < 0,01$ ).

Структурний аналіз індексу засвідчив мінімальну частку активного карієсу ( $K = 0,58 \pm 0,09$ ; 3,1 %), помірний обсяг пломбованих зубів ( $\Pi = 3,23 \pm 0,28$ ; 17,1 %) і домінування віддалених наслідків захворювання: видалених зубів ( $B = 5,54 \pm 0,37$ ; 29,3 %), зубів під коронками ( $Kp = 5,39 \pm 0,35$ ; 28,5 %) та ділянок, заміщених імплантатами ( $I = 4,18 \pm 0,29$ ; 22,1 %). Переважання компонентів B, Kp та I над K вказує на те, що більшість зубів була втрачена або протезована задовго до розвитку періімплантиту, що, своєю чергою, свідчить про хронічний перебіг карієсу з багатократними епізодами ускладнень.

Отримані результати підтверджують необхідність більш раннього виявлення та контролю каріозного процесу у пацієнтів групи ризику, а також перегляду підходів до вторинної профілактики з урахуванням високого ортопедичного та імплантологічного «навантаження» у цієї когорти хворих. Це є підґрунтям для розробки і впровадження більш ефективного патогенетично обґрунтованого лікувально-профілактичного комплексу для даного контингенту пацієнтів, які дають змогу підвищити ефективність первинної профілактики основних стоматологічних захворювань.

Стан пародонту відіграє ключову роль у виникненні та прогресуванні періімплантиту [53]. Дослідження показали, що рівень транскрипції гена cFp відрізняється в патологічних механізмах пародонтиту та періімплантиту, що свідчить про різні молекулярні шляхи в цих станах<sup>1</sup>. Крім того, наявність просунутих кінцевих продуктів глікації (AGEs) у тканинах пародонта пов'язана зі стійкою деструкцією пародонта, що вказує на потенційний молекулярний

механізм, який лежить в основі періімплантиту [342].

Взаємозв'язок між системними та пародонтальними захворюваннями є предметом численних досліджень [221]. Наприклад, тютюнопаління було визначено як фактор ризику як пародонтиту, так і періімплантиту [8]. Такі висновки підкреслюють необхідність комплексного обстеження пацієнтів та розробки індивідуальних профілактичних стратегій.

Вивчаючи потенційні фактори ризику ми сподіваємося зробити цінний внесок у дискусію щодо лікування періімплантиту.

З метою подальшого ефективного планування профілактичного лікування пацієнтів з періімплантитом ми вивчили стан тканин пародонту у даного контингенту в порівнянні з середніми показниками по Україні.

Стан тканин пародонту в обстежених пацієнтів віком 25-55 років з періімплантитом представлено в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2 розкриває складні нюанси стану тканин пародонта у пацієнтів віком від 25 до 55 років, у яких діагностовано періімплантит. Ці дані наведені на тлі середньостатистичних умов, що спостерігаються в демографічній групі 30-50 років в Україні. Клінічними маркерами, які були взяті до уваги в даному порівняльному дослідженні, є індекс РМА, % (папілярно-маргінальне прикріплення), індекс кровоточивості Muhnleemann and Son, а також проба Шиллера-Писарева.

Таблиця 3.2

**Стан тканин пародонту в обстежених пацієнтів 25-55 років з  
періімплантитом,  $M \pm m$**

Показники Групи	Індекс РМА, %	Індекс кровоточивості за Muhnleemann, Son, бали	Тест Шиллера- Писарева
25-55 років, n=67	52,940± 5,600 p<0,001	1,520± 0,365 p<0,01	2,450± 0,460 p<0,01
Середній показник по Україні, 30-50 років, n=200	35,36± 4,730	1,020± 0,250	1,840± 0,330

Примітка. p - показник вірогідності відмінностей клінічних показників пацієнтів із середніми показниками по Україні.

Таблиця 3.2 розкриває складні нюанси стану тканин пародонта у пацієнтів віком від 25 до 55 років, у яких діагностовано періімплантит. Ці дані наведені на тлі середньостатистичних умов, що спостерігаються в демографічній групі 30-50 років в Україні. Клінічними маркерами, які були взяті до уваги в даному порівняльному дослідженні, є індекс РМА, % (папілярно-маргінальне прикріплення), індекс кровоточивості Muhnleemann and Son, а також проба Шиллера-Писарева.

Що стосується першого клінічного показника, індексу РМА, то тут спостерігається помітне відхилення у значеннях між двома когортами. У пацієнтів з періімплантитом індекс РМА становив 52,940±5,600, що значно перевищує середній показник по країні (35,36±4,730). Ця різниця, що становить приблизно 1,50 рази, не тільки підкреслює тяжкість запалення або відшарування

тканин пародонта в групі пацієнтів з періімплантитом, але й ставить доречні питання про основну етіологію захворювання. Чи можна пояснити підвищений індекс РМА бактеріальною колонізацією навколо імплантату, режимом гігієни порожнини рота або, можливо, непередбаченими ускладненнями, що виникли після операції з імплантації? Ці питання потребують подальших клінічних досліджень.

Наступним ми дослідили індекс кровоточивості Muhnemann and Son. Дані свідчать про те, що пацієнти з періімплантитом мають середній індекс кровоточивості  $1,520 \pm 0,365$ . Якщо порівняти цей показник із середнім показником по Україні, який становить  $1,020 \pm 0,250$ , то стає очевидним, що схильність до кровотеч у групі пацієнтів з періімплантитом перевищує національний стандарт майже в 1,49 рази. Таке значне підвищення індексу кровоточивості відображає яскраву клінічну картину, яка характеризується підвищеним запаленням ясен. Це свідчить про те, що тканини ясен у цих пацієнтів не тільки більш запалені, але й більш схильні до кровоточивості, можливо, навіть при найменшій провокації. Це характерна симптоматика періімплантозних запальних порушень і підкреслює критичність стану.

Останній, але не менш важливий тест - тест Шиллера-Писарева. З показником  $2,450 \pm 0,460$  у когорті пацієнтів з періімплантитом, вони значно випереджають загальну українську популяцію, яка в середньому має показник  $1,840 \pm 0,330$ . Така різниця, приблизно в 1,33 рази, вказує на порушення здоров'я тканин пародонта. Такі показники часто вказують на патологічні зміни, що лежать в основі, будь то інфекції, запалення або інші морфологічні зміни. Враховуючи контекст, ці зміни, ймовірно, пов'язані з самою природою періімплантиту.

Об'єднуючи всі ці нитки воедино, таблиця 3.2 слугує наочним прикладом, що підкреслює глибокі відмінності у стані здоров'я пародонта між пацієнтами з

періімплантитом у віковій групі 25-55 років та більш широким населенням України віком 30-50 років. Три клінічні маркери в сукупності створюють картину погіршення стану здоров'я пародонту у пацієнтів з періімплантитом, підкреслюючи нагальну потребу в спеціалізованій медичній допомозі. Ці дані підкреслюють необхідність багатостороннього підходу, який не тільки зосереджується на терапевтичних втручаннях, але й надає пріоритет профілактичним заходам, ретельній гігієні порожнини рота та періодичному клінічному моніторингу. Такий комплексний підхід має вирішальне значення для пом'якшення наслідків періімплантиту та сприяння досягненню оптимального стоматологічного здоров'я.

Стан тканин пародонта у пацієнтів з діагнозом періімплантит, представлений у таблиці 3.2, переконливо свідчить про глибокі розбіжності у стані здоров'я пародонта, особливо у порівнянні із середніми показниками, що спостерігаються в українській демографічній групі у віці 30-50 років. Клінічні маркери, а саме індекс РМА, індекс кровоточивості Muhnleemann and Son та проба Шиллера-Писарева, слугують основними показниками стану здоров'я тканин пародонта. Викликає занепокоєння підвищений індекс РМА у пацієнтів з періімплантитом, який приблизно в 1,50 рази перевищує середній показник по країні [404]. Цей підвищений індекс свідчить про виражене запалення або відшарування тканин пародонта. Ми раніше звернули увагу на відмінності в патомеханізмах пародонтиту та періімплантиту на рівні транскрипції гена cFp [12]. Це потенційно може пояснити спостережувані відмінності в індексі РМА. Крім того, бактеріальна колонізація, особливо навколо місця імплантації, була визначена як значний фактор, що сприяє виникненню періімплантиту [198]. Ця бактеріальна колонізація в поєднанні з індивідуальними практиками гігієни порожнини рота і потенційними післяопераційними ускладненнями може бути основним етіологічним фактором підвищеного індексу РМА [7]. Індекс

кровоточивості Muhnleemann and Son додатково підтверджує дані про погіршення стану пародонту в когорті пацієнтів з периімплантитом. Індекс кровоточивості, що перевищує національний стандарт майже в 1,49 рази, свідчить про виражене запалення ясен [162]. Таке підвищене запалення, як припускають Fi і Wo, може бути пов'язане з системними факторами, включаючи тютюнопаління, яке було визначено як фактор ризику як для пародонтиту, так і для периімплантиту [6]. Нарешті, результати тесту Шиллера-Писарева натякають на приховані патологічні зміни в тканинах пародонта у пацієнтів з периімплантитом [53]. Такі показники часто вказують на інфекції, запалення або інші морфологічні зміни. Наявність просунутих кінцевих продуктів глікації (AGEs) в тканинах пародонта, як підкреслюють Plemmenos і Piperi [297], може бути потенційним молекулярним механізмом, що лежить в основі цих патологічних змін. AGEs були пов'язані зі стійкою деструкцією пародонту, що може пояснити порушення здоров'я тканин пародонту, яке спостерігалось в когорті пацієнтів з периімплантитом [10]. Отже, результати цього дослідження підкреслюють глибокий вплив периімплантиту на здоров'я тканин пародонта. Значні відхилення клінічних маркерів від середніх показників по країні підкреслюють необхідність спеціалізованої медичної допомоги пацієнтам з периімплантитом. Оскільки периімплантит має багатофакторну етіологію, необхідний комплексний підхід, що включає терапевтичні втручання, профілактичні заходи, ретельну гігієну порожнини рота та періодичний клінічний моніторинг [105, 272, 342]. Така комплексна стратегія може прокласти шлях до покращення результатів стоматологічного здоров'я та пом'якшення наслідків периімплантиту.

Визнано, що основні причини невдач зубних імплантатів пов'язані як з інфекційними, так і з неінфекційними елементами. Інфекційні агенти включають мікроорганізми, які можуть проникати в ділянку імплантата або під

час хірургічної процедури, або внаслідок недостатньої гігієни порожнини рота [312].

Підкреслюючи відповідальність пацієнта за підтримку чистоти порожнини рота, разом із регулярними візитами до стоматолога для професійного очищення та оцінки імплантатів, було показано, що це знижує ймовірність розвитку периімплантиту [205]. Дослідження вказують, що регулярна, професійно проведена гігієна порожнини рота може ефективно зменшити ризик цього стану [262].

У недавніх розробках у цій сфері було запроваджено моделі прогнозування ризику, спрямовані на прогнозування виникнення периімплантиту [205]. Ці прогностичні інструменти є ключовими для ранньої ідентифікації та подальшого втручання, потенційно покращуючи результати лікування для пацієнтів із зубними імплантатами [205]. Крім того, поява нових терапевтичних рішень, таких як застосування постбіотичних гелів, відкрила нові шляхи для лікування периімплантного мукозиту, початкової стадії, що веде до периімплантиту [54].

Для підвищення ефективності профілактичних стратегій щодо управління периімплантитом ми провели комплексний аналіз індексів гігієни порожнини рота в пацієнтів, діагностованих із периімплантитом. Це включало порівняння рівнів гігієни порожнини рота цих пацієнтів із нормативними значеннями, поширеними в українській популяції. Метою було виявити чіткі відхилення та тенденції, що вказують на периімплантит.

Рівень гігієни порожнини рота в обстежених пацієнтів віком 25–55 років із периімплантитом представлено в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

**Рівень гігієни порожнини рота в обстежених пацієнтів віком 25–55 років із періімплантитом,  $M \pm m$**

Показники Групи	Silness-loe, бали	Stallard, бали	Зубний камінь
25-55 років, n=67	2,19±0,18 p<0,001	2,37±0,21 p<0,001	2,17±0,16 p<0,01
Середній показник по Україні, 30-50 років, n=200	1,55±0,14	1,62±0,15	1,85±0,13

Примітка. p - показник вірогідності відмінностей клінічних показників пацієнтів із середніми показниками по Україні.

У цьому дослідженні ми оцінили стан гігієни порожнини рота в пацієнтів, діагностованих із періімплантитом, зосередившись на особах віком від 25 до 55 років. Наша оцінка була структурована навколо трьох основних індексів гігієни порожнини рота: індексу Silness-Loe, індексу Stallard та інтенсивності зубного каменю. Ці індекси були ретельно обрані для надання комплексного огляду стану гігієни порожнини рота в цих пацієнтів.

При вивченні індексу Silness-Loe, який переважно вимірює накопичення зубного нальоту, спостерігається, що середнє значення для групи з періімплантитом віком 25–55 років (n=67) становить 2,19±0,18. Ця величина

значно вища за середнє значення індексу Silness-Loe  $1,55 \pm 0,14$ , зафіксоване для загальної української популяції в віковому діапазоні 30–50 років ( $n=200$ ). Це означає, що група з періімплантитом має на 29 % вищий бал Silness-Loe порівняно з середньою популяцією.

Таке виражене підвищення індексу Silness-Loe серед пацієнтів із періімплантитом свідчить про суттєву різницю в контролі нальоту та практиках гігієни порожнини рота між двома групами. Кілька факторів могли сприяти цій розбіжності. Пацієнти з періімплантитом можуть демонструвати гірші звички гігієни порожнини рота, можливо, через брак обізнаності або недбалість у підтримці чистоти порожнини рота. Крім того, наявність імплантатів та пов'язаний з ними стан періімплантиту сам по собі може ускладнювати гігієну порожнини рота, призводячи до підвищеного накопичення нальоту. Також можливо, що запальні процеси, властиві періімплантиту, можуть посилювати утворення нальоту, створюючи порочне коло, де погана гігієна порожнини рота та прогресування захворювання живлять одне одного.

Крім того, цей підвищений бал Silness-Loe в групі з періімплантитом заслуговує на увагу в контексті профілактичних та терапевтичних стратегій. Він підкреслює необхідність посиленої освіти з гігієни порожнини рота та більш жорстких заходів контролю нальоту в пацієнтів із періімплантитом або з ризиком його розвитку. Індивідуалізовані інструкції з гігієни порожнини рота, регулярні професійні очищення та, можливо, використання спеціалізованих продуктів для догляду за порожниною рота можуть бути суттєвими компонентами в управлінні здоров'ям порожнини рота цих пацієнтів. Цей підхід не лише вирішує безпосередню проблему накопичення нальоту, але й відіграє критичну роль у довгостроковому управлінні та профілактиці періімплантиту.

У досліджуваній групі пацієнтів віком 25–55 років із періімплантитом ( $n=67$ ) індекс Stallard був зафіксований як  $2,37 \pm 0,21$ , що значно вище за середній

індекс  $1,62 \pm 0,15$ , виявлений у загальній українській популяції в віковому діапазоні 30–50 років ( $n=200$ ). Статистична значущість цієї різниці, вказана р-значенням менше 0,001, свідчить про 32 % вищий бал Stallard у групі з періімплантитом. Це підвищення переважно відображає більшу площу зубного нальоту. Помітність більшої площі нальоту в пацієнтів із періімплантитом може бути пов'язана з кількома потенційними факторами. Вони можуть включати труднощі в підтримці ефективної гігієни порожнини рота навколо імплантатів, структурні складності імплантатів, які можуть перешкоджати видаленню нальоту, або, можливо, брак обізнаності чи дотримання рекомендованих практик гігієни порожнини рота, специфічних для догляду за імплантатами. Це розуміння зв'язку між періімплантитом та площею нальоту, як підкреслено індексом Stallard, підкреслює необхідність суворого контролю нальоту в цих пацієнтів.

На завершення, аналіз даних чітко ілюструє значну різницю в рівнях гігієни порожнини рота, виміряних індексом Silness-Loe, між пацієнтами з періімплантитом та середньою популяцією. Це відкриття є інструментальним для розуміння динаміки здоров'я порожнини рота при періімплантиті та формує основу для розробки цільових профілактичних та терапевтичних втручань. Регулярна оцінка площі нальоту за допомогою індексу Stallard може бути цінним підходом для раннього виявлення та постійного моніторингу періімплантиту.

Зубний камінь, або зубний камінь, є значним показником, оскільки він безпосередньо сприяє прогресуванню захворювань порожнини рота, включаючи періімплантит. Для групи пацієнтів віком 25–55 років із періімплантитом середнє значення інтенсивності зубного каменю становило  $2,17 \pm 0,16$ . Це помітно вище за середнє значення  $1,85 \pm 0,13$ , спостерігане в загальній українській популяції в віковому діапазоні 30–50 років ( $n=200$ ). Це означає, що

група з періімплантитом має приблизно на 15 % вищу інтенсивність зубного каменю порівняно з середньою популяцією. Цей підвищений рівень зубного каменю в пацієнтів із періімплантитом може вказувати на кілька основних проблем. Він свідчить про те, що ці пацієнти можуть мати більше труднощів у підтримці гігієни порожнини рота, призводячи до накопичення зубного каменю. Наявність зубних імплантатів та пов'язаний з ними періімплантит може далі ускладнювати ефективний контроль зубного каменю, оскільки імплантати можуть створювати ніші, які важче очищати. Крім того, біологічне та хімічне середовище, яке викликане періімплантитом, може бути більш сприятливим для кальцифікації зубного нальоту, таким чином призводячи до посиленого утворення зубного каменю.

Значущість вищої інтенсивності зубного каменю в пацієнтів із періімплантитом не можна недооцінювати. Вона підкреслює необхідність посилених практик гігієни порожнини рота, більш частого професійного очищення та, можливо, впровадження специфічних технік або продуктів стоматологічного догляду, спрямованих на зменшення накопичення зубного каменю. Регулярні стоматологічні огляди стають ще більш важливими для цих пацієнтів, оскільки стоматологи можуть допомогти в ранньому виявленні та видаленні зубного каменю, тим самим пом'якшуючи його потенційний вплив на періімплантит.

Підсумовуючи, порівняльний аналіз інтенсивності зубного каменю виявляє значне підвищення в групі з періімплантитом порівняно з середньою популяцією. Це підкреслює необхідність більш жорстких та цільових заходів гігієни порожнини рота в пацієнтів із періімплантитом, зосереджуючись зокрема на контролі зубного каменю як критичному факторі в управлінні та профілактиці прогресування стану.

Наше дослідження виділяє значну кореляцію між поганою гігієною порожнини рота та розвитком періімплантиту, як свідчать вищі бали індексів Silness-Loe та Stallard у пацієнтів із періімплантитом порівняно з загальною популяцією. Це відкриття узгоджується з ширшим консенсусом у стоматологічних дослідженнях, який підкреслює критичну роль гігієни порожнини рота в профілактиці періімплантних захворювань. Наприклад, Darby [136] та Mombelli [262] підкреслили важливість підтримання гігієни порожнини рота для профілактики періімплантиту, перспективу, яка посилюється результатами поточного дослідження. Останні дослідження розширили наше розуміння періімплантиту, пропонуючи нові перспективи, що доповнюють відкриття Abu Hussien [53], який спостерігав, що товща слизова оболонка піднебіння навколо імплантатів асоційована з глибшими кишнями та вищою тяжкістю періімплантиту. Це свідчить про те, що характеристики тканин, на додаток до гігієни порожнини рота, відіграють роль у розвитку та прогресуванні періімплантиту. Результати [105] свідчать про те, що досягнення в нехірургічних методах лікування, таких як використання постбіотиків, можуть бути корисними в управлінні ранніми стадіями періімплантних захворювань. Це особливо актуально для пацієнтів, ідентифікованих у поточному дослідженні з високими рівнями нальоту та каменю, оскільки раннє втручання може запобігти прогресуванню до періімплантиту. Зв'язок між системними захворюваннями та здоров'ям пародонту [162] забезпечує ширший контекст для розуміння періімплантиту. Оскільки періімплантит поділяє багато етіологічних факторів з пародонтальними захворюваннями, системні стани здоров'я також можуть впливати на розвиток та прогресування періімплантиту. Цей аспект представляє важливу область для майбутніх досліджень. Хоча поточне дослідження зосереджується на оцінці рівнів гігієни порожнини рота, розуміння ефективності різних модальностей лікування є критичним для комплексного

управління периімплантитом [312]. Епідеміологічне дослідження Mombelli та співавторів [264] надає ширшу перспективу щодо поширеності та інцидентності периімплантиту. Розуміння епідеміологічного контексту є суттєвим для оцінки впливу периімплантиту на громадське здоров'я. Наше дослідження сприяє розумінню зв'язку між гігієною порожнини рота та периімплантитом. Воно підкреслює необхідність суворої гігієни порожнини рота для профілактики периімплантних захворювань. Однак майбутні дослідження також повинні враховувати характеристики тканин, системні фактори здоров'я та ефективність різних модальностей лікування. Інтегруючи ці аспекти, ми можемо розробити більш цілісний підхід до управління периімплантитом, зрештою покращуючи результати стоматологічного здоров'я та благополуччя пацієнтів.

### **3.2 Генетична схильність до периімплантиту і тромбоутворення під час дентальної імплантації**

Зубні імплантати стали поширеним та ефективним методом лікування для пацієнтів з повною та частковою адентією. 10-річна виживаність успішно встановлених імплантатів перевищує 93 % [88].

Водночас частота ускладнень коливається від 10 % до 15 %. Важливість «частоти ускладнень» була підкреслена в клінічному дослідженні тривалістю 10–16 років, яке повідомило про частоту біологічних ускладнень імплантатів, а саме периімплантиту, приблизно 17 % [103].

Біоматеріали, імплантовані в організм людини, спочатку взаємодіють з кров'ю. Отже, відкрита поверхня біоматеріалу буде покрита білками плазми господаря. Фібриноген та його побічний продукт, фібрин, відіграють ключову роль у початковій фазі загоєння ран, особливо під час згортання крові, рекрутингу клітин та ангиогенезу. Коли стінка судини пошкоджується, активується процес згортання. Тромбоцити агрегують (склеюються) і

закривають пошкоджену ділянку на самому початку процесу згортання. Агрегація відбувається завдяки наявності рецепторів інтегрину на поверхні тромбоцитів, які є трансмембранними гетеродимерними комплексами, що взаємодіють з позаклітинним матриксом і передають різні міжклітинні сигнали [406].

Дані Brouwers J.E. свідчать про те, що склад крові та структура фібрину можуть бути критичними модуляторами стабільності імплантату [103]. Фібринова мережа відіграє ключову роль у ранньому загоєнні ран і функціонує як каркас для вrostання клітин та як резервуар цитокінів [368].

Відторгнення імплантату відбувається приблизно у 1,9–3,6 % пацієнтів з зубними імплантатами. Відторгнення імплантату можна розділити на два типи залежно від часу: раннє та пізнє [414].

Початкове пошкодження тканин навколо імплантату викликає запальну реакцію, опосередковану клітинами вродженого імунітету, такими як макрофаги, дендритні клітини, опасисті клітини та нейтрофіли.

Макрофаги є первинними клітинами вродженої імунної відповіді на імплантати. Коли організм стикається з матеріалом імплантату, макрофаги є первинними фагоцитами, що активуються на ранній стадії запалення. Вони відіграють незамінну роль в остеоінтеграції імплантатів з реципієнтом-господарем і визначають долю імплантату. Раннє відторгнення відбувається до з'єднання з абатментом. Оральна мікрофлора після протезування імплантатами змінюється, і пацієнт схильний до розвитку запальних процесів, що негативно впливає на функціонування протезів та імплантатів [206]. Зміни в імунному статусі, зокрема продукування цитокінів, відіграють основну роль у розвитку ускладнень, таких як періімплантит та мукозит. Імплантати можуть стимулювати макрофаги до вивільнення інтерлейкіну-1 (IL-1) та фактора некрозу пухлин  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), які є потужними прозапальними цитокінами [227].

Висока активність цитокінів у метаболізмі кістки збільшує втрату кісткової маси навколо імплантату, призводячи до його відторгнення [126].

Генетичні поліморфізми можуть модифікувати експресію та продукування IL-1 і TNF $\alpha$ , ITGB3, впливаючи на імунну відповідь та сприйнятливість до запалення та тромбозу. Мутації цих генів можуть спричиняти аномальні запальні та резорбтивні реакції, що зменшують остеointegraцію зубних імплантатів. Виявлення специфічного генотипного профілю певних SNP у пацієнтів з зубними імплантатами допоможе оцінити рівень індивідуального ризику та встановити відповідні профілактичні заходи.

Метою цього розділу було встановити асоціацію поліморфізмів інтерлейкіну-1 (IL1B C3953T), фактора некрозу пухлин (TNF G-308A) та рецептора фібриногену (ITGB3 T1565C) з ранніми ускладненнями в зубних імплантатах.

Генотипування поліморфізмів rs16944 IL1B C3953T, rs1800629 TNF G-308A проводилося в групі пацієнтів з ускладненнями зубних імплантатів та втратою (експериментальна група, n=22) та групі пацієнтів з довготривалими зубними імплантатами та без ускладнень встановлення (контроль, n=14). Різниці між групами в розподілі частот алелів та генотипів аналізувалися в досліджуваних групах (таблиця 3.1).

Прозапальний цитокін інтерлейкін-1 (IL-1) є ключовим медіатором запального процесу. Поліморфізм C3953T гена інтерлейкіну 1 (IL1B) вивчався у пацієнтів з зубними імплантатами, що мали ускладнення та втрату зубних імплантатів, та в контрольній групі пацієнтів з довготривалими зубними імплантатами та без ускладнень імплантатів.

Таблиця 3.1

**Розподіл та порівняння частот алелів та генотипів поліморфізмів rs16944**

**IL1B C3953T, rs1800629 TNF- $\alpha$  G-308A у групах пацієнтів**

Поліморфізм	rs16944 <b>IL1B</b> C3953T				
Генотип, алель	Alele C	Alele T	CC	CT	TT
1	2	3	4	5	6
Випадок, частота	0.545	0.455	0.455	0.272	0.272

Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4	5	6
Контроль, частота	0.500	0.500	0.364	0.364	0.272
Порівняння частот	C $\diamond$ T	–	CT+TT $\diamond$ CC <i>ДМ</i>	TT $\diamond$ CC+CT <i>РМ</i>	–
ВШ (95 % ДІ)	0.833 (0.218– 3.190)	–	1.313 (0.189–9.102)	0.500 (0.068–3.696)	–
$\chi^2$ р-значення	0.071 р>0.05	–	0.076 р>0.05	0.076 р>0.05	–
Поліморфізм	rs1800629 <b>TNF-<math>\alpha</math></b> G-308A				
Генотип, алель	Alele G	Alele A	GG	GA	AA
Випадок, частота	0.590	0.410	0.455	0.272	0.272
Контроль, частота	0.642	0.358	0.571	0.143	0.285
Порівняння частот	G $\diamond$ A	–	GA+AA $\diamond$ GG <i>ДМ</i>	AA $\diamond$ GG+GA <i>РМ</i>	–
ВШ (95 % ДІ)	1.246 (0.312– 4.977)	–	1.600 (0.237–10.809)	0.938 (0.114–7.729)	–

$\chi^2$ р-значення	0.756 р>0.05	–	0.012 р>0.05	0.311 р>0.05	–
------------------------	-----------------	---	-----------------	-----------------	---

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

Дослідження показало, що частота алелів С та Т цього гена представлена в співвідношенні 0,545 та 0,455 в основній групі, 0,500 та 0,500 в контрольній групі. Розподіл генотипів поліморфізму С3953Т гена інтерлейкіну 1 (IL1В) у досліджуваній вибірці пацієнтів був таким: функціональний генотип С/С становив 0,455 в основній групі та 0,364 в контрольній групі. Частота гетерозиготного варіанту гена IL1В серед обстежених пацієнтів в основній групі нижча, ніж у контрольній групі: 0,272 та 0,364 відповідно. Частота мінорного гомозиготного варіанту гена IL1В 3953Т була однаковою в основній та контрольній групах – 0,272. Різниці між досліджуваними групами в розподілі частот генотипів та алелів поліморфізмів rs16944 IL1В С3953Т не були статистично достовірними.

Фактор некрозу пухлин- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) є прозапальним цитокіном, який також відіграє важливу роль у ремоделюванні та гомеостазі кістки. Дослідження поліморфізму гена TNF- $\alpha$  rs1800629 G-308A показало, що частота функціонального алелю G була нижчою в групі пацієнтів з ускладненнями зубних імплантатів та втратою зубного імплантату порівняно з контрольною групою: 0,590 та 0,642 відповідно. Така ж закономірність спостерігалася в гомозиготному функціональному генотипі GG: основна група 0,455 та контрольна група 0,571. Водночас частота мінорного алелю А була вищою в основній групі: 0,410 порівняно з контрольною групою 0,358. Також спостерігалася перевищення частоти гетерозиготного генотипу GA в експерименті порівняно з контролем: 0,272 та 0,143 відповідно. Частота мінорного гомозиготного генотипу AA була практично однаковою: 0,272 в

основній групі та 0,285 в контрольній групі. Однак, незважаючи на тенденцію до переважання функціонально дефіцитного алелю та генотипу у пацієнтів з ускладненнями зубних імплантатів, достовірної різниці в частотах алелів та генотипів не виявлено.

Генотипування поліморфізму rs5918 ITGB3 T1565C проводилося в групі пацієнтів з ускладненнями зубних імплантатів та втратою (n=22) та групі пацієнтів з довготривалими зубними імплантатами та без ускладнень вставлення (n=14). Різниці між групами в розподілі частот алелів та генотипів аналізувалися в досліджуваних групах (таблиця 3.2).

Таблиця 3.2

**Розподіл та порівняння частот алелів та генотипів поліморфізму rs5918 ITGB3 T1565C у групах пацієнтів**

Поліморфізм	rs5918 ITGB3 T1565C				
	Alele T	Alele C	TT	TC	CC
Генотип, алель					
Випадок, частота	0.636	0.364	0.455	0.364	0.181
Контроль, частота	1.000	0.000	1.000	0.000	0.000
Порівняння частот	T > C	–	TC+CC > TT <i>ДМ</i>	CC > TT+TC <i>РМ</i>	–
ВШ (95 % ДІ)	<b>16.000</b> (1.985 – 128.988)	–	<b>8.400</b> (1.756–93.349)	1.556 (0.116–20.855)	–

$\chi^2$ р-значення	10.601 <b>p&lt;0.05</b>	–	5.029 <b>p&lt;0.05</b>	0.112 p>0.05	–
------------------------	----------------------------	---	---------------------------	-----------------	---

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

Виявлено різницю між досліджуваними групами за розподілом алелів та генотипів однонуклеотидного поліморфізму T1565C гена ITGB3 rs5918. Частота функціонально повного алелю T rs5918 у контрольній групі пацієнтів з довготривалими імплантатами перевищувала таку в основній групі, пацієнти якої мали ускладнення та втрату імплантату: 1,00 та 0,636 відповідно. Така ж тенденція виявлена в гомозиготному генотипі ТТ.

Алель С поліморфізму T1565C гена ITGB3 rs5918t підвищував ризик тромбозу в моделі алелів  $T \leftrightarrow C$ , ВШ=16.000 (95 % ДІ 1.985 до 128.988)  $\chi^2=10.601$   $p<0,05$ . Гетерозиготний генотип ТС також асоціювався з підвищеним ризиком тромбозу, що узгоджується з домінантною моделлю успадкування  $ST+CC \leftrightarrow TT$ , OR=8.400 (95 % СІ 1.756–93.349)  $\chi^2=5.029$   $p<0,05$ . Мутантний гомозиготний генотип СС має тенденцію до згортання, але різниці між досліджуваними групами не були статистично значущими. ВШ=1.556 (95 % ДІ 0.116–20.855).

IL-1 є ключовим запальним цитокіном, що опосередковує імунну відповідь та метаболізм кістки в зубних імплантатах [220]. Він відіграє вирішальну роль у процесі остеоінтеграції, стимулюючи продукування простагландинів (наприклад, простагландину E2), пов'язаних з посиленою резорбцією кістки. Мутантні алелі підвищують транскрипційну активність, призводячи до гіперекспресії прозапальних цитокінів [149]. SNP в IL1B (с.3953C> T) асоційовані з підвищеним продукуванням цього цитокіну, що призводить до тяжчого перебігу запалення та тяжкого періодонтиту, а також може бути причиною хронізації процесу. Показано, що рівень IL-1 $\beta$  у сироватці

крові був значно вищим у носіїв генотипу rs16944 TT, ніж у генотипу CC [396]. Прозапальним цитокином, який також відіграє важливу роль у ремоделюванні та гомеостазі кістки, є фактор некрозу пухлин- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), який інгібує проліферацію остеобластів та активує остеокластогенез на ранній стадії, коли макрофаги, похідні від кісткового мозку, все ще є прекурсорними клітинами остеокластів [282]. TNF- $\alpha$  є плеіотропним цитокином, який може посилювати механізм захисту господаря, опосередковуючи запалення та посилюючи клітинну імунну функцію. Водночас він може індукувати різні патологічні стани, викликаючи пошкодження тканин (синдром септичного шоку, кахексію, аутоімунні захворювання, ревматоїдний артрит та менінгококовий сепсис). Існують деякі дослідження, що повідомляють про суперечливі результати щодо підвищених рівнів цих цитокінів. Наприклад, мета-аналіз комбінованих генетичних досліджень не показав підвищеного ризику або захисту від невдачі зубних імплантатів через варіації ДНК в IL1B, IL10 та TNF $\alpha$  у досліджуваних групах порівняно з контрольними групами [339].

Наші дослідження поліморфізмів генів цитокінів IL1B та TNF $\alpha$  показали, що різниці між досліджуваними групами в розподілі частот генотипів та алелів поліморфізмів rs16944 IL1B C3953T не були статистично достовірними. Під час порівняння досліджень та аналізу важливості певного генетичного поліморфізму необхідно враховувати етнічну приналежність досліджуваної популяції, оскільки поширеність таких поліморфізмів у загальній популяції може значно варіюватися, а також інші фактори, такі як анамнез періодонтиту, куріння та гігієна порожнини рота. Комбінований аналіз даних на рівні пацієнта для змішаних факторів та генотипів дозволить вивчити взаємодії ген-середовище та пролити світло на незалежну роль окремого поліморфізму в розвитку періімплантного захворювання.

Загалом, результати різних досліджень цитокінів та зубних імплантатів

показують, що частинки титану стимулюють експресію та секрецію прозапальних цитокінів не тільки IL-1, TNF- $\alpha$ , але й IL-17, IL-6, IL-8 та IL-2 [88]. Ці активації також можуть бути пов'язаними з втратою остеоінтеграції та відторгненням імплантату. Субодиниця інтегрину бета 3 (ITGB3) є мембранним глікопротеїном, відомим як тромбоцитарний глікопротеїн IIIa (тромбоцитарний глікопротеїн GPIIa). На мембрані тромбоцитів GPIIa утворює комплекс з GPIIb, який є тромбоцитарним рецептором для фібриногену, а також фактора Віллебранда та фібронектину і є рецептором, що опосередковує агрегацію тромбоцитів. Фактично, цей рецептор відіграє важливу роль у регуляції адгезії та агрегації тромбоцитів, що є кінцевим процесом у формуванні тромбоцитарної маси в місці пошкодження судини. Ділянка ДНК гена ITGB3, в якій тимін (T) може бути замінений на цитозин (C) у позиції 1565, позначається як генетичний маркер T1565C. Алель C досить поширений в європейській популяції та зустрічається у 13 %. Внаслідок цього біохімічні властивості білка GPIIa змінюються, де амінокислота лейцин замінюється на пролін у позиції 59 (Leu59Pro). У разі варіанту C поліморфізму тромбоцити набувають підвищеної схильності до агрегації, тому носії цього варіанту мають підвищений ризик тромбозу. За результатами нашого дослідження, мінорний алель C поліморфізму T1565C гена ITGB3 rs5918t підвищував ризик тромбозу під час зубної імплантації, що призводило до ускладнень та відторгнення імплантату.

Для поглибленої характеристики генетичної схильності до періімплантиту та тромбоутворення у пацієнтів із ускладненнями дентальної імплантації (основна група, n=22) та у пацієнтів із довготривалими імплантатами без ускладнень (контроль, n=14) виконано порівняльний аналіз алельних і генотипних частот поліморфізмів rs16944 IL1B C3953T, rs1800629 TNF- $\alpha$  G-308A і rs5918 ITGB3 T1565C (табл. 3.3–3.5). Окрім окремого розподілу генотипів, для оцінки «генетичного навантаження» за мінорним алелем

використовували інтегральний показник частоти носійства мінорного алеля, тобто сукупну представленість генотипів, що містять мінорний алель (гетерозиготний та мутантний гомозиготний варіанти).

Таблиця 3.3

**Розподіл та порівняння частот алелів поліморфізму rs16944 IL1B C3953T у групах пацієнтів, %**

Показники Групи	rs16944 IL1B C3953T				
	Alele C	Alele T	CC (н)	CT (г)	TT (м)
Основна група, n=22	54,5 %	45,5 %	45,5 %	27,2 %	27,2 %
Група контролю, n=14	50 %	50 %	36,4 %	36,4 %	27,2 %

Примітка: н – норма; г – гетерозигота; м – мутація.

Згідно з даних таблиці 3.3, для поліморфізму rs16944 IL1B C3953T алельний спектр в основній групі характеризувався переважанням алеля С (54,5%) над алелем Т (45,5%), тоді як у контрольній групі частоти алелів були збалансованими (С – 50%, Т – 50%). На генотипному рівні в основній групі нормальний варіант СС (н) реєструвався у 45,5% пацієнтів, гетерозиготний СТ (г) – у 27,2%, а мутантний гомозиготний ТТ (м) – у 27,2%. У контрольній групі частота СС була нижчою (36,4%), частота СТ – вищою (36,4%), тоді як частота ТТ залишалася незмінною (27,2%). У контексті інтегрального показника носійства мінорного алеля Т (генотипи СТ+ТТ) у контрольній групі він був

дещо вищим, ніж в основній, що відображало помірне зростання частоти носійства мінорного алеля на 9,2% у контролі. Важливо, що таке збільшення формувалося переважно за рахунок більшої частки гетерозигот у контрольній групі, тоді як рівень мутаційного гомозиготного варіанта ТТ був однаковим у двох групах. Отже, для IL1В міжгрупові відмінності стосувалися насамперед структури носійства мінорного алеля, а не частоти «мутації» як такої.

Таблиця 3.4

**Розподіл та порівняння частот алелів поліморфізму rs1800629 TNF- $\alpha$  G-308A у групах пацієнтів, %**

Показники Групи	rs1800629 TNF- $\alpha$ G-308A				
	Alele G	Alele A	GG (н)	GA (г)	AA (м)
Основна група, n=22	59 %	41 %	45,5 %	27,2 %	27,2 %
Група контролю, n=14	64,2 %	35,8 %	57 %	14,3 %	28,5 %

Примітка: н – норма; г – гетерозигота; м – мутація.

За даними таблиці 3.4, для поліморфізму rs1800629 TNF- $\alpha$  G-308A в основній групі частота алеля G становила 59%, а мінорного алеля A – 41%, тоді як у контрольній групі частота G була вищою (64,2%), а A – нижчою (35,8%). Генотипний розподіл в основній групі включав GG (н) – 45,5%, GA (г) – 27,2%, AA (м) – 27,2%, тоді як у контрольній групі частота нормального генотипу GG була більшою (57%), гетерозиготного GA – меншою (14,3%), а мутантного гомозиготного AA – зіставною (28,5%). При аналізі інтегрального показника носійства мінорного алеля A (генотипи GA+AA) встановлено, що у пацієнтів з ускладненнями цей показник був вищим, ніж у контролі, тобто частота

носійства мінорного алеля в основній групі перевищувала контроль на 11,6%. Структурно ця різниця зумовлювалася головним чином зростанням частки гетерозиготного варіанта GA у пацієнтів з ускладненнями, тоді як частота AA між групами суттєво не змінювалася. Таким чином, для TNF- $\alpha$  відмінності між групами також реалізовувалися переважно через компонент гетерозиготності, що може відображати більшу поширеність генотипів із мінорним алелем у пацієнтів з перимплантними ускладненнями.

Таблиця 3.5

**Розподіл та порівняння частот алелів поліморфізму rs5918 ITGB3 T1565C у групах пацієнтів, %**

Показники Групи	rs1800629 TNF- $\alpha$ G-308A				
	Alele T	Alele C	TT (н)	TC (г)	CC (м)
Основна група, n=22	63,6 %	36,4 %	45,5 %	36,4 %	18,1 %
Група контролю, n=14	100 %	-	100 %	-	-

Примітка: н – норма; г – гетерозигота; м – мутація.

Найбільш виразна диференціація між групами встановлена для поліморфізму rs5918 ITGB3 T1565C (табл. 3.5). В основній групі частота алеля T становила 63,6%, а алеля C – 36,4%, тоді як у контрольній групі визначався лише алель T (100%), а мінорний алель C не виявлявся. Генотипний профіль основної групи був гетерогенним: нормальний генотип TT (н) реєструвався у 45,5% пацієнтів, гетерозиготний TC (г) – у 36,4%, а мутантний гомозиготний CC (м) – у 18,1%. У контрольній групі, навпаки, всі пацієнти мали виключно TT

(н) – 100%, тоді як ТС і СС були відсутні. У термінах інтегрального показника носійства мінорного алеля С (генотипи ТС+СС) це означає принципову різницю між групами: у пацієнтів з ускладненнями реєструвався значний рівень носійства мінорного алеля, тоді як у контролі він був відсутній, тобто міжгрупова різниця за частотою носійства мінорного алеля досягла 54,5%. Важливо, що носійство мінорного алеля в основній групі було представлене як гетерозиготним компонентом (ТС), так і мутаційним гомозиготним компонентом (СС), що свідчить не лише про наявність мінорного алеля, а й про його «накопичення» у частини пацієнтів з формуванням мутантного гомозиготного стану.

Узагальнення результатів (табл. 3.3–3.5) показує, що для поліморфізмів IL1B rs16944 та TNF- $\alpha$  rs1800629 міжгрупові відмінності за інтегральним показником носійства мінорного алеля були помірними та формувалися переважно за рахунок варіабельності частоти гетерозиготних генотипів при близьких значеннях мутантних гомозигот. Натомість для ITGB3 rs5918 встановлено якісно інший профіль: генотипи з мінорним алелем були притаманні лише основній групі та включали як гетерозиготи, так і мутації, що обумовлювало максимальний контраст із контролем і підкреслювало потенційну роль цього маркера у формуванні протромботичної схильності під час дентальної імплантації.

### ***Висновки до розділу 3:***

– У дорослих пацієнтів із периімплантитом сумарний показник ураження твердих тканин зубів дорівнює  $18,91 \pm 0,64$  і достовірно перевищує усереднений національний показник для дорослого населення України ( $p < 0,001$ ).

– Структура індексу характеризується домінуванням віддалених наслідків карієсу: видалених зубів, зубів під коронками та ділянок, заміщених імплантатами, що разом становлять понад 80 % загального ураження.

– Низька частка активного карієсу свідчить про те, що більшість втрат твердих тканин відбулася задовго до діагностики периімплантиту, що вказує на пізні звернення й недостатню ефективність попереднього профілактичного супроводу.

– Комплексний аналіз індексної оцінки стану тканин пародонта у пацієнтів з діагнозом периімплантит виявляє виражене погіршення здоров'я пародонта порівняно з середніми показниками серед демографічної групи 30-50 років в Україні. Підвищені значення клінічних маркерів, а саме індексу РМА, індексу кровоточивості Muhnleemann and Son та проби Шиллера-Писарева, підкреслюють вираженість запалення та відшарування тканин пародонта в когорті пацієнтів з периімплантитом.

– Враховуючи значні відмінності у стані здоров'я пародонта між пацієнтами з периімплантитом та загальною популяцією, існує нагальна потреба у спеціалізованій медичній допомозі. Індивідуальні терапевтичні втручання, ретельна гігієна порожнини рота, профілактичні заходи та періодичний клінічний контроль мають вирішальне значення для пом'якшення наслідків периімплантиту та спрямування пацієнтів до оптимального стоматологічного здоров'я.

– Дослідження чітко вказує, що пацієнти з периімплантитом демонструють значно вищі рівні нальоту та зубного каменю, про що свідчить на 29 % вищий індекс Silness-Loe, на 32 % вищий бал індексу Stallard порівняно з загальною популяцією та на 15 % вища інтенсивність зубного каменю.

– Помітні відмінності в індексах гігієни порожнини рота між пацієнтами з периімплантитом та середньою популяцією підкреслюють

важливість регулярного моніторингу для ефективного управління станом. Часті оцінки з використанням індексів Silness-Loe та Stallard можуть допомогти в ранньому виявленні та своєчасному втручанні при періімплантиті, тим самим сприяючи кращим довгостроковим результатам здоров'я порожнини рота.

– Наші дослідження поліморфізмів генів цитокінів IL1B та TNF $\alpha$  показали, що різниці в розподілі частот генотипів та алелів між групою пацієнтів з ускладненнями зубних імплантатів та втратою зубного імплантату та контрольною групою пацієнтів з довготривалими зубними імплантатами та без ускладнень зубних імплантатів не є статистично достовірними.

– За результатами нашого дослідження, мінорний алель С поліморфізму T1565C гена ITGB3 rs5918t підвищував ризик тромбозу під час зубної імплантації, призводячи до ускладнень та відторгнення імплантату. Виявлення специфічного генотипного профілю певних SNP у пацієнтів, які проходять зубну імплантацію, допоможе оцінити рівень індивідуального ризику та встановити відповідні профілактичні заходи.

– Результати дослідження обґрунтовують необхідність розробки та впровадження цільових програм комплексної профілактики серед осіб з установленими дентальними імплантатами для мінімізації ризику розвитку й прогресування періімплантиту.

Матеріали розділу опубліковані в працях [1-3, 18], наведених у додатку А.

## РОЗДІЛ 4

### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ПЕРИІМПЛАНТИТУ НА МОДЕЛІ ФІКСАЦІЇ ІМПЛАНТАТУ

Відповідь на виклики сучасної стоматології зумовлює необхідність поглибленого експериментального вивчення патогенетичних механізмів запалення та метаболічних порушень, що виникають у тканинах пародонту й кістковій тканині після фіксації імплантату та можуть призводити до розвитку періімплантиту. Важливе місце в формуванні запальної відповіді посідає дисбаланс у системі «протеоліз–інгібітори» з активацією протеолітичних ферментів, а також порушення антиоксидантно-прооксидантної рівноваги та зниження місцевої неспецифічної резистентності. Саме в експерименті стає можливим об’єктивне визначення змін маркерів запалення (кислої фосфатази, еластази), показників системи ПОЛ-АОС (вмісту МДА, активності каталази, індексу АПІ), стану неспецифічного імунітету та дисбіозу (активності лізоциму, уреаз, ступеня дисбіозу), а також оцінка ремоделювання кісткової тканини в зоні імплантації (ЗПА, активності лужної та кислої фосфатаз, індексу мінералізації).

У цьому розділі наведено експериментальне обґрунтування комплексного лікування та профілактики періімплантиту на моделі фіксації імплантату шляхом аналізу біохімічних змін у тканинах ясен, альвеолярній кістці верхньої щелепи та сироватці крові щурів. Одержані результати дозволяють оцінити протизапальну, антиоксидантну, антимікробну й адаптогенну дію запропонованого лікувального комплексу, а також його здатність стабілізувати процеси ПОЛ-АОС, підвищувати неспецифічну резистентність та сприяти нормалізації показників кісткового ремоделювання після імплантації.

В процесі експериментальних досліджень оцінювали на щурах на моделі фіксації імпланту зміни біохімічних показників надосадовій рідині гомогенатів тканин ясен, альвеолярній кістці верхніх щелеп та сироватці крові експериментальних тварин під дією лікувально-профілактичних заходів, розроблених для пацієнтів з атеросклерозом із ускладненнями під час дентальної імплантації. В експерименті були використані 45 щурів самців 7-місячного віку, середньою вагою 340-370 гр лінії Вістар. Тварин утримували у звичайних умовах віварію при природному освітлені та з вільним доступом до води та їжі. Під час проведення експерименту усі маніпуляції проводили у відповідності до науково-практичних рекомендацій з утримання лабораторних тварин і роботи з ними та положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей» (Страсбург, 1986) та в законі України «Про захист тварин від жорсткого поводження» (№ 3 446-VI від 21.02.2006, Київ).

Тваринам дослідних груп під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) фіксували імплантат. На верхній щелепі в точці на відстані 1,5 мм від молярів із заходом на акуліву кістку на 1-1,5 мм, за допомогою фігурного бору діаметром 1 мм робили канал глибиною 2 мм під кутом  $120^{\circ}$  до площі молярів і вкручували імплантат довжиною 4 мм та діаметром 1,2 мм (використовується в ортодонтії як анкер).

Після фіксації імплантату наступного дня дослідним тваринам щодня перорально вводили комплекс препаратів у вигляді суспензій, контрольній групі у тому ж об'ємі вводили воду.

Тварин розподілили на 3 групи наступним чином:

1 – інтактна, n=15;

2 – контроль з фіксацією імплантату + вода, n=15;

3 – фіксація імплантату + комплекс препаратів, n=15.

Тривалість експерименту склала 30 днів. Щурів через 30 днів виводили з експерименту етаназією під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг) шляхом кровопускання з серця. Після розтину тварин проводили забір крові для отримання сироватки, відсепарували ділянку слизової оболонки ясен та видаляли альвеолярний відросток верхньої щелепи для біохімічних досліджень. [36].

Запальні процеси у тканинах порожнини рота є однією з актуальних проблем сучасної стоматології та щелепно-лицьової хірургії [289, 185]. Впровадження імплантатів у клінічну практику дозволило значно покращити результати лікування пацієнтів із втраченими зубами, однак супутні запальні реакції залишаються значним викликом для лікарів [185]. Запалення, що виникає після фіксації імплантату, може призводити до відторгнення імплантату, руйнування кісткової тканини та погіршення загального стану порожнини рота пацієнта [80, 76].

В останні роки значна увага приділяється пошуку ефективних методів профілактики та лікування запальних процесів, що виникають після імплантації [175]. Особливе місце в цих дослідженнях займають біохімічні маркери запалення, які дозволяють оцінити інтенсивність і характер запального процесу. До таких маркерів належать еластаза та кисла фосфатаза (КФ), активність яких є індикаторами запальних змін у тканинах. Найважливішим фактором розвитку запальних процесів в організмі є порушення балансу в системі «протеоліз-інгібітори» у бік активації протеолітичних ферментів. Еластаза це протеолітичний фермент нейтрофільного походження, що пошкоджує білкові структури, тому її відносять до маркерів запалення та пошкодження клітин і визначають активність у тканинах. Розвиток запалення супроводжується різким збільшенням активності лізосомального ферменту КФ в тканинах, тому цей

показник у яснах тварин розглядається як маркер запалення тканини порожнини рота.

В таблиці 4.1 узагальнені результати визначення активності КФ та еластази в слизовій оболонці ясен щурів після імплантації.

Таблиця 4.1

**Вплив лікувального комплексу препаратів на маркери запалення в гомогенатах ясен щурів після фіксації імплантату,  $M \pm m$**

Показники Групи	Активність кислої фосфатази, мккат/кг	Активність еластази, мккат/кг
1.Інтактна група, n=15	22,32±1,23	65,81±2,84
2. Фіксація імплантату, n=15	60,21±3,25 p<0,001	98,42±3,42 p<0,001
3.Фіксація імплантату +комплекс препаратів, n=15	24,14±1,84 p>0,4 p <sub>1</sub> <0,001	72,01±2,31 p>0,4 p <sub>1</sub> <0,001

Примітка: p - достовірність відмінностей до показника в інтактній групі;  
p<sub>1</sub> - достовірність відмінностей до показника в групі 2 «фіксація імплантата».

Проведені дослідження показали, що маркери запалення - активність лізосомального ферменту КФ в гомогенатах ясен тварин, яким фіксували в

верхню щелепу імплантат, збільшилася у 2,6 разу ( $p < 0,001$ ), активність одного з найважливіших маркерів запалення нейтрофільної еластази збільшилася в 1,4 рази ( $p < 0,001$ ) відносно показників інтактної групи. Таким чином, фіксація імплантату викликає значні зміни в слизовій оболонці ясен щурів, що свідчать про наявність запальних процесів.

За результатами дослідження встановлено, що після тривалого перорального застосування лікувального комплексу препаратів, спостерігалось достовірне у 2,5 рази зниження активності КФ ( $p > 0,4$ ;  $p_1 < 0,001$ ), а також достовірне зниження активності еластази у 1,4 рази ( $p > 0,4$ ;  $p_1 < 0,001$ ), а значить і зниження інтенсивності запалення, що практично відповідає показникам інтактної групи. Отже, надані результати застосування лікувального комплексу препаратів після фіксації імплантатів свідчать, про практично повну відсутність запалення в м'яких тканинах пародонту, а значить і про виражену протизапальну дію.

Останні роки дослідження в галузі стоматології та щелепно-лицьової хірургії значною мірою зосереджуються на вивченні впливу оксидативного стресу на розвиток запальних процесів у тканинах після фіксації імплантатів [283, 334]. Відомо, що оксидативний стрес може спричиняти значні зміни в антиоксидантно-прооксидантній системі організму, що потенційно призводить до розвитку ускладнень, таких як відторгнення імплантатів і руйнування кісткової тканини [389, 208]. У цьому контексті, велика увага науковців спрямована на пошук і розробку нових терапевтичних підходів, які могли б мінімізувати ці негативні наслідки та забезпечити ефективний антиоксидантний захист [387].

Зважаючи на недостатню вивченість ефективності нових комплексів препаратів, спрямованих на зниження оксидативного стресу та запалення після фіксації імплантатів, актуальність проведення подібних досліджень є особливо

важливою [334, 387]. Залишається відкритим питання, наскільки ефективними можуть бути такі терапевтичні стратегії в умовах хронічного запалення та чи можуть вони забезпечити тривалий захист від оксидативних пошкоджень [389]. Тому проведення досліджень, що оцінюють вплив антиоксидантних препаратів на біохімічні показники в тканинах після фіксації імплантатів, є важливим кроком у напрямку підвищення якості стоматологічного лікування та профілактики ускладнень.

Тому на наступному етапі нашої роботи досліджували вміст МДА, активність каталази та визначали індекс АПІ в тканинах ясен щурів на місці фіксації імплантату. Результати цих досліджень представлені в таблиці 4.2.

Проведений аналіз показав, що вміст показника ПОЛ малонового діальдегіду збільшився в 2 рази ( $p < 0,001$ ) на тлі зниження основного антиоксидантного ферменту активності каталази у 1,8 рази ( $p < 0,001$ ) у порівнянні з показниками інтактних тварин. Також антиоксидантно-прооксидантний індекс у 2-й групі зменшився у 3,8 рази ( $p < 0,001$ ) відносно значень у щурів інтактною групи. Отриманні данні цього дослідження свідчать про наявність запальних процесів та порушення балансу антиоксидантного захисту в організмі.

У слизовій оболонці ясен щурів застосування лікувального комплексу препаратів протягом 30 днів на тлі фіксації імплантату призвело до достовірного у 1,8 рази ( $p_1 < 0,001$ ) зниження вмісту МДА, зазначена стимуляція антиоксидантної активності – активність антиоксидантного ферменту каталази достовірно збільшилась у 1,6 рази ( $p_1 < 0,001$ ) відносно показників 2-ої групи. Завдяки цим змінам у слизовій оболонці ясен щурів 3-ої групи достовірно підвищився індекс АПІ у 2,8 рази ( $p_1 < 0,001$ ) відносно значень у щурів 2-ої групи з фіксацією імплантату. Отриманні данні свідчать про наявність запальних процесів та порушення балансу антиоксидантного захисту в організмі.

Таблиця 4.2

**Вплив лікувального комплексу препаратів на показники антиоксидантно-прооксидантної системи в гомогенатах ясен щурів після фіксації імплантату,  $M \pm m$**

Показники Групи	Активність каталази, мккат/кг	Вміст МДА ммоль/кг	АПІ, у.о
1. Інтактна група, n=15	9,61±0,68	17,23±1,12	5,57±0,28
2. Фіксація імплантату, n=15	5,13±0,34 p<0,001	35,14±2,14 p<0,001	1,45±0,11 p<0,001
3. Фіксація імплантату +комплекс препаратів, n=15	8,12±0,52 p>0,1 p <sub>1</sub> <0,001	19,81±1,62 p>0,1 p <sub>1</sub> <0,001	4,10±0,22 p<0,002 p <sub>1</sub> <0,001

Примітка: p - достовірність відмінностей до показника в інтактній групі;  
p<sub>1</sub> - достовірність відмінностей до показника в групі 2 «фіксація імплантата».

Проведені експериментальні дослідження показали, що фіксація імплантату викликає значні зміни в яснах щурів, що свідчать про наявність запальних процесів, інтенсифікацію процесів ПОЛ, а також одночасне зниження активності антиоксидантного захисту в тканинах ясен. Застосування протягом 30 днів розробленого лікувального комплексу препаратів на тлі фіксації

імплантату призводить до нормалізації цих показників, що практично відповідають показникам інтактної групи. Таким чином, можна розглядати як позитивну протизапальну, антиоксидантну дію застосування лікувального комплексу на тканину ясен після проведення імплантації.

Неспецифічний імунітет, що забезпечується такими факторами як лізоцим і уреаза, відіграє ключову роль у підтриманні гомеостазу в яснах та протидії інфекційним агентам [81]. Порухення балансу між нормобіотою та умовно-патогенною мікробіотою часто супроводжується розвитком дисбіозу та запальних процесів [280].

Фіксація імплантату може призвести до збільшення активності умовно-патогенних бактерій та зниження активності антимікробних факторів, що підвищує ризик розвитку інфекційних ускладнень [327]. Водночас, застосування лікувальних та профілактичних комплексів препаратів може позитивно вплинути на відновлення неспецифічного імунітету, поліпшити мікробіологічний баланс і зменшити запальні процеси [208].

Останні дослідження вказують на необхідність комплексного підходу до лікування запальних ускладнень після встановлення імплантатів, що включає не тільки хірургічне втручання, але і ефективне медикаментозне лікування для відновлення балансу в яснах [120].

Наявність порушень місцевого неспецифічного імунітету в яснах тварин виявляли за допомогою визначення активності уреазу та лізоциму, як прогностичних факторів дисбіозу. Фактором неспецифічного імунітету є – лізоцим, а уреаза – це єдиний фермент, який виробляється лише умовно-патогенною та патогенною мікрофлорою, не виробляється соматичними клітинами макроорганізму та представниками еубіоти.

Результати визначення активності лізоциму та уреазу в яснах тварин, а також розрахунок ступеня дисбіозу після фіксації імплантату на тлі введення лікувального комплексу препаратів представлені в таблиці 4.3.

Як видно з даних таблиці, фіксація імплантату викликала достовірне підвищення активності уреазу, що продукується умовно-патогенною мікробіотою порожнини рота – на 45 % ( $p < 0,001$ ) порівняно з показниками інтактної групи. Лікувальний комплекс надав виражену антимікробну дію, так активність уреазу в яснах тварин 3-ої групи щурів після фіксації імплантату достовірно знизилася на 25, 6 % ( $p > 0,4$ ;  $p_1 < 0,002$ ). Це свідчить про підвищення захисних властивостей під впливом лікувального комплексу.

Таблиця 4.3

**Показники стану неспецифічного імунітету в яснах щурів після фіксації імплантату та під впливом лікувального комплексу препаратів,  $M \pm m$**

Показники Групи	Активність уреазу, мкат/кг	Активність лізоциму, Од/л	Ступінь дисбіозу
1.Інтактна група, n=15	0,78±0,05	110±6	1,05±0,09
2. Фіксація імплантату, n=15	1,21±0,08 $p < 0,001$	76±3 $p < 0,001$	1,52±0,10 $p < 0,002$
3.Фіксація імплантату +комплекс препаратів, n=15	0,90±0,07 $p > 0,4$ $p_1 < 0,002$	98±5 $p > 0,5$ $p_1 < 0,002$	1,19±0,09 $p > 0,5$ $p_1 < 0,05$

Примітка:  $p$  - достовірність відмінностей до показника в інтактній групі;  
 $p_1$  - достовірність відмінностей до показника в групі 2 «фіксація імплантату».

У яснах тварин посилене розмноження умовно-патогенних бактерій, могло бути наслідком як запалення, так і зниження основного антимікробного фактору порожнини рота, про що свідчить достовірне зниження активності лізоциму на 31,0 % ( $p < 0,001$ ) у яснах тварин 2-ої групи яким була проведена фіксація імплантату.

Суттєві порушення в 2-ій групі тварин зафіксовані при розрахунку ступеню дисбіозу. Так, фіксація імплантату призвела до достовірного збільшення ступеню дисбіозу на 44,7 % ( $p < 0,002$ ), що свідчить про суттєве переважання умовно-патогенної мікробіоти над нормобіотою, а також зниження неспецифічного антимікробного захисту у слизовій оболонці порожнини рота щурів даної групи дослідження.

Проведення лікувальної терапії запропонованим комплексом у досліджуваних тварин в 3-ій групі значно знижувало розмноження умовно-патогенної мікробіоти в порожнині рота тварин. Активність уреазі достовірно знизилася на 25,5 % ( $p_1 < 0,002$ ), порівняно з показником 2-ої групи в яснах тварин з фіксацією імплантату. Таким чином, значне зниження активності уреазі в яснах тварин, яким вводили лікувальний комплекс, можна пояснити активацією антимікробного захисту – активності лізоциму в яснах досліджуваних тварин.

Застосування лікувального комплексу препаратів протягом 30 днів тваринам 3-ої групи після встановлення імплантатів сприяло підвищенню активності лізоциму на 28,9 % ( $p_1 < 0,05$ ) по відношенню до показника у 2-ій групі, що свідчить про підвищення неспецифічного імунітету та антимікробного захисту.

Також при застосуванні лікувального комплексу препаратів ступінь дисбіозу в 3-ій групі достовірно зменшився на 21,7 % ( $p_1 < 0,05$ ) у порівнянні з 2-ю групою, але ці значення не відповідали інтактним.

Сучасна стоматологічна імплантологія стикається з низкою проблем, пов'язаних із біосумісністю матеріалів та попередженням запальних ускладнень після фіксації імплантатів. Одним із ключових чинників успішної остеоінтеграції є адекватний стан кісткової тканини навколо імплантату, який може значно погіршитися під впливом запальних процесів і порушення мікробіологічного балансу в ротовій порожнині [72, 150]. Встановлення імплантатів може провокувати дисбаланс у системі місцевого імунітету та підвищувати активність умовно-патогенної мікрофлори, що своєю чергою призводить до розвитку періімплантиту і резорбції кісткової тканини [127].

Важливу роль у стабілізації стану кісткової тканини відіграють лікувально-профілактичні комплекси, здатні не лише пригнічувати патогенну мікрофлору, але й стимулювати регенеративні процеси у кістковій тканині [309]. Ряд досліджень показав, що застосування антибактеріальних та протизапальних препаратів після фіксації імплантатів зменшує ризик розвитку періімплантних запалень і втрати кісткової маси [357, 416].

Таким чином, вивчення впливу лікувальних комплексів на стан кісткової тканини після встановлення імплантатів є актуальним питанням сучасної стоматології.

В таблиці 4.4 представлені результати дослідження активності еластази (маркер руйнування колагену), та резорбції в кістковій тканині щурів – загальної протеолітичної активності. Біохімічні дослідження альвеолярної кістки щелепи щурів дозволяють визначити фізіологічний стан кісткової тканини та основні механізми патологічного процесу. Це можливо зробити за допомогою визначення активності фосфатаз та протеолітичних ферментів у

гомогенатах кісток щурів. Багато сучасних досліджень показують, що функціональна діяльність остеобластів відображає активність лужної фосфатази, а по ступені активності кислої фосфатази можна судити про активність остеокластів. Деградація білкової матриці кістки – колагену перебуває під контролем протеолітичних ферментів еластази, катепсинів, колагенази. Відомо, що стан кісткової тканини значною мірою визначається характером протеолізу, що бере участь, як в утворенні колагену, так і в його руйнуванні. Таким чином, збільшення активності перерахованих протеаз, а також кислої фосфатази в гомогенатах кісток пов'язують з інтенсифікацією діяльності остеокластів, і руйнування кісткової тканини.

Таблиця 4.4

**Вплив лікувального комплексу препаратів на показники стану кісткової тканин верхньої щелепи щурів після фіксації імплантату,  $M \pm m$**

Показники Групи	ЗПА, мккат/кг	Активність еластази, мккат/кг
1.Інтактна група, n=15	294,32±14,21	14,82±1,12
2. Фіксація імплантату, n=15	452,34±21,32 p<0,001	40,01±2,21 p<0,001
3.Фіксація імплантату +комплекс препаратів, n=15	531,24±26,14 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	17,05±1,34 p>0,25 p <sub>1</sub> <0,001

Примітка:  $p$  - достовірність відмінностей до показника в інтактній групі;  
 $p_1$  - достовірність відмінностей до показника в групі 2 «фіксація імплантату».

Активність протеолітичних ферментів, що здійснюють перетворення проколагену на колаген шляхом обмеженого протеолізу в кістковій тканині, характеризує загальна протеолітична активність. Тому прийнято вважати, що рівень ЗПА в кістковій тканині пропорційний до ступеня остеогенезу.

У проведеному нами експериментальному дослідженні показано, що фіксація імплантату викликає значне підвищення ЗПА у 1,53 рази ( $p < 0,001$ ) у кістковій тканині щелепи щурів, що може бути пов'язане з активацією процесів репаративної регенерації та колагеноутворюючої функції остеобластів після імплантації. Проведення лікувальної терапії призвело до ще більшого збільшення кісткової ЗПА. Так, після застосування лікувального комплексу цей показник збільшився у 1,8 разу ( $p_1 < 0,001$ ), порівняно із ЗПА у кістковій тканині щелеп щурів, яким фіксували імплантат без подальшої терапії ( $p_1 < 0,001$ ). Таким чином, проведений біохімічний аналіз кісткової ЗПА показав здатність запропонованого лікувального комплексу стимулювати процес утворення колагену в кістковій тканині після проведення імплантації.

Результати дослідження активності іншого протеолітичного ферменту кісткової тканини еластази характеризують ступінь резорбції кістки. Як показано в проведеному нами експерименті, після фіксації імплантату активність цього ферменту в кістковій тканині щелепи достовірно підвищилась у 2,8 рази ( $p < 0,001$ ), що говорить про більш інтенсивну деградацію органічного компонента кісткової тканини щелеп тварин під впливом встановлення імплантату.

Тривале пероральне введення лікувального комплексу препаратів сприяло гальмуванню активності еластази в 2,3 рази ( $p_1 < 0,001$ ) в порівнянні з показниками 2-ої групи. Отримані результати досліджень говорять про

здатність запропонованого лікувального комплексу суттєво гальмувати посилену резорбцію кісткової тканини щелеп після фіксації імплантату.

На наступному етапі досліджували маркери резорбції та кісткоутворення у кісткової тканині верхньої щелепи щурів після фіксації імплантату та проведення лікувальної терапії. Так, із представлених даних в таблиці 4.5 встановлено, що активність лужної фосфатази (маркера остеобластів) у кістковій тканині щелеп щурів після імплантації збільшується в 1,34 рази порівняно з інтактною групою ( $p < 0,001$ ).

Призначення лікувального комплексу препаратів протягом 30 діб після імплантації стимулювало активність ЛФ, отже, і фізіологічну активність остеобластів кісткової тканини щелеп щурів. Так, активність цього показника збільшилася у 1,5 рази ( $p_1 < 0,001$ ), після застосування лікувального комплексу порівняно з активністю ЛФ у щурів 2-ї групи, якій не проводили лікування. Проведені дослідження показали здатність лікувального комплексу ефективно стимулювати функціональну активність остеобластів і процеси мінералізації в кістковій тканині щелеп після імплантації.

Однією з ключових умов успішної остеоінтеграції є підтримання адекватного стану кісткової тканини навколо імплантату. Запальні процеси та порушення мікробіологічного балансу в ротовій порожнині можуть суттєво погіршити цей стан [361, 128]. Встановлення імплантатів часто призводить до активації умовно-патогенної мікрофлори та дисбалансу місцевого імунітету, що може викликати періімпланти і резорбцію кісткової тканини [142].

Ефективність лікувально-профілактичних комплексів, що включають антибактеріальні та протизапальні препарати, у зменшенні ризику розвитку періімплантичних запалень і втрати кісткової маси була підтверджена рядом досліджень [94]. Такі комплекси здатні не лише пригнічувати патогенну

мікрофлору, але й стимулювати регенерацію кісткової тканини, що є критично важливим для відновлення її функціональної здатності після імплантації [224].

Отже, вивчення впливу лікувального комплексу на маркери резорбції та кісткоутворення в кістковій тканині верхньої щелепи щурів є актуальним для покращення результатів стоматологічної імплантології.

Було проведено дослідження активностей лужної еластази та кислій фосфатази в кістковій тканині щурів, а також їх співвідношення – індексу мінералізації. Результати цих досліджень представлені в таблиці 4.5.

Таблиця 4.5

**Маркери резорбції та кісткоутворення у кістковій тканині верхньої щелепи щурів після фіксації імплантату та лікувальних заходах,  $M \pm m$**

Показники Групи	Активність лужної фосфатази, мккат/кг	Активність кислій фосфатази, мккат/кг	Індекс мінералізації (ЛФ/КФ)
1. Інтактна група, n=15	24,72±1,23	3,0±0,24	8,24±0,65
2. Фіксація імплантату, n=15	33,14±1,47 p<0,001	8,21±0,37 p<0,001	4,03±0,27 p<0,001
3. Фіксація імплантату +комплекс препаратів, n=15	50,23±2,36 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	5,78±0,42 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	8,69±0,53 p>0,6 p <sub>1</sub> <0,001

Примітка: p - достовірність відмінностей до показника в інтактній групі;  
p<sub>1</sub> - достовірність відмінностей до показника в групі 2 «фіксація імплантату».

Аналіз кісткової тканини верхньої щелепи щурів представлений в таблиці 4.5 показав, що фіксація імплантату призводить також до збільшення активності КФ в 2,73 рази ( $p_1 < 0,001$ ), що свідчить про активацію процесів резорбції в кістковій тканині. Застосування протягом місяця лікувального комплексу щурам 3-ої групи сприяло зниженню цього маркерного показника резорбції у 2,74 рази ( $p < 0,001$ ), по відношенню до 2 -ої групи (фіксація імплантату контроль). Запропонований лікувальний комплекс гальмує спалах активності КФ отже, і процеси резорбції кісткової тканини після фіксації імплантату.

Фіксація імплантату призводить до зниження індекса мінералізації у 2 рази ( $p < 0,001$ ). Отримані дані свідчать, про порушення процесу ремоделювання кісткової тканини, а саме збільшення її резорбції під впливом розвитку запальних процесів в порожнині рота щурів. Застосування лікувального комплексу достовірного збільшує цей показника у 2,15 рази ( $p > 0,6$ ;  $p_1 < 0,001$ ). Індекс мінералізації в кістковій тканині верхньої щелепи тварин 3-ої групи був вищий за рівень цього показника в інтактній групі. Тому можна зробити висновок, що застосування розробленого лікувального комплексу стимулює активність остеобластів, а значить і процеси кісткоутворення.

Аналізуючи отримані дані, необхідно відзначити, що в результаті застосування лікувального комплексу препаратів протягом 1 місяця вдалося повністю запобігти резорбції кісткової тканини, індукованої фіксацією імплантату і найбільшою мірою стимулювати остеогенез.

Фіксація імплантатів є загальноприйнятою практикою в сучасній стоматології, однак цей процес часто супроводжується запальними реакціями, що можуть негативно впливати на стабільність імплантатів і загальний стан пацієнта [288]. Запальні процеси, що виникають після імплантації, часто ведуть

до підвищення рівня запальних маркерів у крові, що в свою чергу може призводити до ускладнень [409, 335].

Один з важливих аспектів моніторингу запалення - це оцінка біохімічних показників у сироватці крові, які можуть надавати інформацію про рівень системного запалення та ефективність терапії [82, 246].

Останні дослідження показують, що застосування лікувальних комплексів препаратів може впливати на рівень цих біохімічних маркерів, знижуючи запалення та покращуючи загальний стан тканин після імплантації [398]. Вивчення впливу такого комплексу на біохімічні показники в сироватці крові щурів дозволяє отримати інформацію про їх ефективність у контексті запальних процесів після фіксації імплантатів.

В таблиці 4.6 представлені результати дослідження ЗПА та ІТ в сироватці крові експериментальних тварин після фіксації імплантату а також після проведення лікувальної терапії.

Із представлених даних видно, що фіксація імплантату призводить до підвищення маркера запалення ЗПА у 1,7 рази в ( $p < 0,001$ ) сироватці крові щурів. Одночасно з цими відмічено зниження рівня інгібітору трипсину (ІТ) на 13,0 % ( $p > 0,6$ ) та індексу ІТ/ЗПА на 37 % ( $p < 0,001$ )

Проведення лікувальної терапії тваринам 3-ої групи протягом 1 місяця після фіксації імплантату сприяло незначній корекції порушених показників у сироватці крові. Так, застосування цього комплексу препаратів призвело до достовірного зниження ЗПА на 29,3 % ( $p_1 < 0,001$ ) і не достовірного підвищення ІТ на 7,4 % ( $p_1 > 0,7$ ). Незважаючи на незначні зміни порівняно з показниками групи щурів, яким фіксували імплантат без застосування препаратів, їх значення відповідали практично рівню у інтактних тварин. Завдяки цій корекції значення індексу ІТ/ЗПА після лікувального комплексу збільшився, але не досягнув показників інтактної групи.

Таблиця 4.6

**Вплив лікувального комплексу препаратів на біохімічні показники в сироватці крові щурів після фіксації імплантату,  $M \pm m$**

Показники Групи	Загальна протеолітична активність, нкат/л	Вміст інгібітора трипсину, мккат/л	ІТ/ЗПА
1. Інтактна група, n=15	1,75±0,12	1,24±0,87	0,71±0,05
2. Фіксація імплантату, n=15	3,0±0,21 p<0,001	1,08±0,51 p>0,6	0,33±0,02 p<0,001
3. Фіксація імплантату + комплекс препаратів, n=15	2,12±0,16 p>0,5 p <sub>1</sub> <0,001	1,16±0,75 p>0,7 p <sub>1</sub> >0,7	0,54±0,03 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001

Примітка: p - достовірність відмінностей до показника в інтактній групі;  
p<sub>1</sub> - достовірність відмінностей до показника в групі 2 «фіксація імплантату».

У таблиці 4.7 представлені результати показників антиоксидантно-прооксидантного статусу в сироватці крові щурів. Так, у сироватці крові 2-ої групи тварин фіксація імплантату призводить до підвищення вмісту МДА на 27,8 % (p<0,001), одночасно зареєстровано зниження антиоксидантного ферменту каталази на 41,6 % (p<0,001), та індексу АПІ у 2,29 рази (p<0,001).

Таблиця 4.7

**Вплив лікувального комплексу препаратів на показники антиоксидантно-прооксидантної системи в сироватці крові щурів після фіксації імплантату,**

**$M \pm m$**

Показники Групи	Активність каталази, мкат/л	Вміст МДА, ммоль/л	АПІ, у.о
1.Інтактна група, n=15	0,24±0,01	0,55±0,02	4,36±0,21
2. Фіксація імплантату, n=15	0,14±0,01 p<0,001	0,70±0,03 p<0,001	1,9±0,10 p<0,001
3.Фіксація імплантату +комплекс препаратів, n=15	0,26±0,02 p>0,6 p <sub>1</sub> <0,001	0,58±0,02 p>0,6 p <sub>1</sub> <0,02	4,48±0,24 p>0,7 p <sub>1</sub> <0,001

Примітка: p - достовірність відмінностей до показника в інтактній групі;  
p<sub>1</sub> - достовірність відмінностей до показника в групі 2 «фіксація імплантату».

Проведені результати біохімічного дослідження сироватки крові щурів, яким протягом 1 місяця перорально вводили лікувальний комплекс препаратів призводить до зниження маркера запалення МДА. Цей показник знизився 17,2 % (p<sub>1</sub><0,02), що відповідає показникам інтактної групи тварин.

Застосування цього комплексу свідчить про практично повну відсутність запалення.

Проведення лікувальної терапії викликає істотні зміни основного антиоксидантного ферменту каталази, яка підвищилась у 1,85 рази ( $p > 0,6$ ;  $p_1 < 0,001$ ), а індекс АПІ підвищився у 2,35 рази, що вищий за показник інтактної групи ( $p > 0,7$ ;  $p_1 < 0,001$ ).

Результати проведеного дослідження сироватки крові щурів свідчать про інтенсифікацію запальних процесів (ЗПА), перекисного окислення ліпідів (МДА) в організмі щурів після фіксації імплантату на фоні пригнічення фізіологічної антиоксидантної системи (активність каталази) та антипротеазної системи крові (ІТ), також ці порушення підтверджує індекс АПІ та індекс ІТ/ЗПА.

Аналізуючи результати дослідження сироватки крові встановлені зміни свідчать про зниження рівня неспецифічної резистентності організму щурів після фіксації імплантату. Також, результати представлені в таблиці 4.7 свідчать про необхідність проведення терапевтичної корекції після фіксації імплантату, оскільки це втручання призводить до зниження неспецифічної резистентності, та може негативно вплинути на подальший результат імплантації. Застосування лікувального комплексу показав виражений вплив і на систему ПОЛ-АОС у сироватці крові тварин, яким фіксували імплантат, цей комплекс коригує порушення в системі ПОЛ-АОС, має виражену протизапальну та адаптогенну дію.

#### ***Висновки до розділу 4:***

– Імплантація призводить до активації процесів запалення, ПОЛ, руйнування клітинних мембран, зниження фізіологічної антиоксидантної системи в тканинах ясен тварин, а також запалення та посилення контамінації

умовно-патогенної мікробіоти на слизовій оболонці ясен, розвиток дисбіозу на фоні зниження антиоксидантного та антимікробного захисту. У кістковій тканині щелепи в області фіксації імплантату відзначено одночасну інтенсифікацію процесів резорбції та остеогенезу. Після проведення імплантації показано значне зниження неспецифічної резистентності та порушення процесів ПОЛ-АОС у сироватці крові та яснах у бік активації пероксидації ліпідів в організмі тварин.

– Застосування лікувального комплексу після фіксації імплантату запобігало розвитку запальних реакцій, руйнування клітинних мембран, стабілізувало процеси ПОЛ-АОС, ефективно знижувало процеси запалення, розвиток умовно-патогенної мікробіоти, ступінь дисбіозу, та призводило до стимулювання неспецифічного антимікробного та антиоксидантного захисту в порожнині рота тварин. За допомогою лікувального комплексу вдалося повністю запобігти резорбції кісткової тканини, індукованої фіксацією імплантату та найбільшою мірою стимулювати остеогенез.

– Корекція лікувальним комплексом запобігала руйнуванню клітинних мембран та зниження активності фізіологічної антиоксидантної системи, викликане імплантацією. Лікувальна терапія стимулювала колагеноутворення та функціональну активність остеобластів у кістковій тканині щелеп тварин, а також підтримувала неспецифічну резистентність організму тварин.

– Отримані результати експериментального дослідження свідчать що, розроблений лікувальний комплекс ефективно попереджав метаболічні порушення в кістковій тканині щурів на тлі імплантації, а також зберігав високий ступінь мінералізації кісткової тканини, що, ймовірно, є характерною ознакою адаптації імплантату в кістковій тканині на даному етапі дослідження.

Матеріали розділу опубліковані в працях [4-6, 8-11, 22, 25-27], наведених у додатку А.

## **РОЗДІЛ 5**

### **КЛІНІЧНА ТА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ РОЗРОБЛЕНИХ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ НА ТЛІ ПЕРИІМПЛАНТИТУ**

Актуальність проведення клінічної та клініко-лабораторної оцінки ефективності розроблених лікувально-профілактичних заходів у пацієнтів із атеросклерозом на тлі періімплантиту зумовлена поєднанням двох взаємопотенціюючих патологічних процесів – хронічного інфекційно-запального ураження періімплантатних тканин і системних судинно-метаболических порушень, що супроводжують атеросклероз. Періімплантит характеризується персистенцією мікробної біоплівки, активацією прозапальних медіаторів, посиленням протеолізу та резорбцією кісткової тканини навколо імплантату, що призводить до прогресивної втрати опори та підвищує ризик дестабілізації/втрати імплантатів. За наявності атеросклерозу ці механізми реалізуються в умовах ендотеліальної дисфункції, порушення мікроциркуляції, схильності до оксидативного стресу та дисліпідемічних зрушень, що об'єктивно ускладнює перебіг репаративних процесів у тканинах пародонта й періімплантатній зоні та знижує прогнозованість стандартних протоколів ведення.

Клінічна практика засвідчує, що навіть протоколізована базова терапія, спрямована передусім на контроль біоплівки та редукцію локальних ретенційних факторів, у коморбідних пацієнтів не завжди забезпечує стійкий протизапальний ефект у віддалені терміни. Це підтверджується необхідністю диференційованого аналізу як клінічних індексів, так і об'єктивних лабораторних маркерів, здатних відображати активність запалення, інтенсивність перекисного окиснення ліпідів, стан антиоксидантного та

антимікробного захисту, рівень бактеріальної контамінації, а також порушення локального ліпідного обміну. Саме тому вивчення ефективності розробленого лікувально-профілактичного комплексу набуває принципового значення для підвищення довготривалої стабільності периімплантатних тканин у пацієнтів із атеросклерозом.

У поглиблених дослідженнях ефективності запропонованого лікувально-профілактичного комплексу із оглянутих пацієнтів було відібрано 67 осіб, яких було поділено на 2 групи:

- 1 група – порівняння, (пацієнти з периімплантитом, які отримували тільки базову терапію за протоколом, n=28);
- 2 група – основна, (пацієнти з периімплантитом, які додатково до базової терапії застосовували лікувально-профілактичний комплекс, n=39).

Схема базової терапії була створена згідно з міжнародними стандартами лікування гінгівіту та пародонтиту початкового/помірного ступеня. У групах застосовували стандартну базову терапію, що відповідала покроковому підходу до лікування запальних уражень пародонта (Step 1–2) та принципам профілактики/менеджменту гінгівіту, запропонованим міжнародними професійними організаціями (EFP, FDI) і доказовим настановам щодо скейлінгу та згладжування кореня (SRP) (ADA) [158, 340, 74, 164, 160].

Базова терапія включала наступні етапи:

1. Інформування пацієнта, мотивація та індивідуалізована гігієнічна освіта: пояснення діагнозу, ролі біоплівки та факторів ризику; навчання і контроль навичок самостійного механічного видалення над'ясенної біоплівки; обов'язкове підключення інтердентального очищення (переважно інтердентальні йоршики) з урахуванням анатомії міжзубних проміжків; корекція модифікованих факторів ризику (зокрема припинення тютюнокуріння; контроль системних чинників за показаннями) [158, 340, 160].

2. Професійний над'ясений контроль біоплівки та усунення ретенційних факторів: виконання професійного механічного видалення нальоту/зубного каменю (PMPR) та усунення локальних факторів, що утримують наліт (шорсткі краї реставрацій, нависаючі контури, над'ясенні відкладення тощо) як обов'язковий елемент початкового етапу терапії [158, 340].

3. Під'ясення інструментування (скейлінг і root planing) у ділянках запалення/кишень: проведення механічної під'ясенної обробки (SRP/під'ясення інструментування) у ділянках із ознаками запалення та пародонтальними кишнями відповідно до доказових рекомендацій як базового методу нехірургічного лікування пародонтиту [340, 74].

4. Ад'ювантні антисептичні засоби – лише за показаннями та короткочасно: у разі недостатнього контролю запалення на тлі механічної терапії може розглядатися короткочасне застосування антисептиків (зокрема ополіскувачів на основі хлоргексидину) як допоміжного заходу, без заміни механічного контролю біоплівки [158, 164].

5. Переоцінка ефекту після активної фази: виконання контрольного огляду з оцінкою клінічних показників запалення/гігієни та визначення потреби у подальших кроках лікування (у межах покрокової стратегії EFP після Step 2) [158, 340].

6. Підтримувальна терапія: після досягнення клінічної стабілізації пацієнтів переводили на підтримувальні візити, що включали повторні індивідуалізовані інструкції з гігієни, контроль факторів ризику та рутинне PMPR [158, 340].

Лікування пацієнтів основної групи супроводжувалося використанням 2 рази на рік розробленого лікувально-профілактичного комплексу (табл. 2.1-2.3). При цьому в обох групах в початковому стані, через 6 місяців, 1 рік і 2 роки оцінювали стоматологічний статус. У поглиблених біофізичних дослідженнях

визначали рівень функціональних реакцій в порожнині рота по коливаннях величини рН ротової рідини (в початковому стані, 6 місяців та 1 рік), стан мікрокапілярного русла пародонту до і після жувального навантаження (ЖН) (в початковому стані, 6 місяців та 1 рік), стан кісткового метаболізму (в початковому стані, через 1 місяць, 6 місяців) та зарядовий стан клітин букального епітелію (в початковому стані, через 1 місяць, 6 місяців). У біохімічних дослідженнях брало участь 40 пацієнтів. Пацієнтів було поділено на 3 групи (10 осіб – соматично здорові пацієнти; 15 осіб – основна група; 15 осіб – група порівняння). При цьому біохімічні показники ротової рідини визначалися в початковому стані, через 1 місяць, 6 місяців та 1 рік. Перед початком лікування і кожні три місяці в обох групах проводилась санація порожнини рота і професійна гігієна.

### **5.1 Клінічна оцінка ефективності застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу у пацієнтів із атеросклерозом на тлі періімплантиту**

Актуальність клінічного етапу дослідження зумовлена тим, що ускладнення дентальної імплантації, зокрема періімплантит, залишаються поширеною медико-соціальною проблемою сучасної стоматології. Періімплантит характеризується інфекційно-запальним ураженням навколоімплантатних тканин із втратою кісткової опори, подібним за патогенезом до пародонтиту, а частота цих ускладнень зростає зі збільшенням кількості імплантацій. За таких умов базова протоколізована терапія, спрямована переважно на санацію біоплівки, не завжди забезпечує стійкий клінічний ефект, що обґрунтовує доцільність пошуку та впровадження багатокомпонентних лікувально-профілактичних підходів із протизапальною,

антиоксидантною, антидисбіотичною та остеопротекторною спрямованістю [195, 382, 192, 117].

У зв'язку з цим метою даного клінічного етапу була оцінка показників стану тканин пародонту та гігієни порожнини рота у пацієнтів із периімплантитом у динаміці лікування на тлі застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу.

Таблиця 5.1 містить дані щодо динаміки змін показників стану пародонту у пацієнтів з переімплантитами під час лікування.

Таблиця 5.1

**Стан пародонту у пацієнтів з периімплантитом під час лікування,  $M \pm m$**

Показник		РМА %	Кровоточивість
1	2	3	4
Основна група	Вихідний	54,46±5,22 $p_1 > 0,1$	1,63±0,15 $p_1 < 0,1$
	Через 3 місяці	25,31±2,34 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	1,22±0,11 $p < 0,001$ $p_1 < 0,01$
	Через 6 місяців	22,14±2,09 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	1,17±0,10 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
	Через 1 рік	31,65±3,18 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	1,29±0,12 $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$

Продовження таблиці 5.1

1	2	3	4
Група порівняння	Вихідний	51,43±4,94	1,41±0,14
	Через 3 місяці	60,22±5,89 p<0,1	1,48±0,14 p>0,1
	Через 6 місяців	54,17±5,37 p>0,1	1,45±0,13 p>0,1
	Через 1 рік	52,94±5,25 p>0,1	1,45±0,15 p>0,1

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від вихідного рівня;  
p<sub>1</sub> – показник достовірності відмінностей від групи порівняння.

У пацієнтів обох клінічних груп констатовано виражені запально-деструктивні зміни пародонту: середній показник РМА % перевищував 50 %, що відповідає середньому ступеню ураження, а індекс кровоточивості сягав понад  $1,3 \pm 0,14$  ум. од., підтверджуючи активний перебіг запалення ясен. Упродовж року динаміка цих показників істотно різнилася залежно від застосованої терапевтичної стратегії.

У групі порівняння, де пацієнти отримували лише базову протоколізовану терапію, перший контрольний огляд через 3 місяці засвідчив навіть тенденцію до погіршення: РМА % зріс до  $60,22 \pm 5,89$  % ( $p < 0,1$  відносно вихідного), а кровоточивість залишилася практично незмінною ( $1,48 \pm 0,14$  ум. од.;  $p > 0,1$ ). Хоча подальші дослідження після 6 та 12 місяців демонстрували певне зниження РМА % до  $54,17 \pm 5,37$  % та  $52,94 \pm 5,25$  %, отримані коливання були

статистично недостовірними ( $p > 0,1$ ), а рівень кровоточивості зберігався на стабільно високих значеннях ( $\approx 1,45$  ум. од.). Таким чином, базова терапія забезпечувала лише мінімальний протизапальний ефект і не досягала клінічно значущого покращення тканин пародонта.

Натомість у основній групі додаткове призначення лікувально-профілактичного комплексу, що поєднував антиоксидантні й протизапальні компоненти, засоби нормалізації мікробіоценозу, мікроциркуляції та препарати з остеотропною дією, зумовило різку позитивну динаміку вже на ранніх етапах. Через 3 місяці індекс РМА % знизився удвічі – до  $25,31 \pm 2,34$  % ( $p < 0,001$ ;  $p_1 < 0,001$ ), що відповідає легкому ступеню запалення. Одночасно кровоточивість зменшилася до  $1,22 \pm 0,11$  ум. од. ( $p < 0,001$ ;  $p_1 < 0,01$ ). На шостому місяці терапії досягнуто ще глибшої ремісії: РМА % становив  $22,14 \pm 2,09$  % ( $p < 0,001$ ;  $p_1 < 0,001$ ), а кровоточивість –  $1,17 \pm 0,10$  ум. од. ( $p < 0,001$ ;  $p_1 < 0,001$ ). Через рік показник РМА % дещо підвищився до  $31,65 \pm 3,18$  %, але залишався достовірно нижчим за вихідний рівень ( $p < 0,001$ ) і майже удвічі меншим, ніж у групі порівняння ( $p_1 < 0,001$ ); кровоточивість утримувалася на прийнятному рівні  $1,29 \pm 0,12$  ум. од. ( $p_1 < 0,05$ ).

Включення розробленого лікувально-профілактичного комплексу до стандартної схеми ведення пацієнтів із періімплантитом забезпечує швидке й стійке зменшення запальної реакції пародонту, підтримує стабільність досягнутого ефекту протягом року та значно перевершує можливості однієї лише базової терапії. Отримані результати підтверджують доцільність системного застосування комплексної корекції, що поєднує спрямований вплив на окиснювальний стрес, мікробний фактор і кістковий метаболізм, як невід'ємний компонент профілактики прогресування періімплантиту і збереження пери-імплантатних тканин.

Таблиця 5.2 містить дані щодо динаміки змін показників стану гігієни порожнини рота у пацієнтів з периімплантитом під час лікування.

Таблиця 5.2

**Стан гігієни порожнини рота у пацієнтів з периімплантитом під час застосування лікувально-профілактичного комплексу,  $M \pm m$**

Група		Показник	Silness-loe	Stallard
Основна група	Вихідний		2,25±0,20 $p_1 > 0,1$	2,48±0,23 $p_1 < 0,1$
	Через 3 місяці		1,45±0,13 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	2,21±0,21 $p > 0,1$ $p_1 > 0,1$
	Через 6 місяців		1,43±0,12 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	2,19±0,20 $p > 0,1$ $p_1 > 0,1$
	Через 1 рік		1,40±0,12 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	1,93±0,18 $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$
Група порівняння	Вихідний		2,13±0,21	2,25±0,22
	Через 3 місяці		2,11±0,22 $p > 0,1$	2,14±0,21 $p > 0,1$
	Через 6 місяців		2,21±0,22 $p > 0,1$	2,17±0,21 $p > 0,1$
	Через 1 рік		2,14±0,20 $p > 0,1$	2,18±0,22 $p > 0,1$

Примітка:  $p$  – показник достовірності відмінностей від вихідного рівня;  
 $p_1$  – показник достовірності відмінностей від групи порівняння.

На початковому етапі спостереження індекси гігієни порожнини рота Silness–Löe та Stallard у пацієнтів обох груп майже не відрізнялися. У групі порівняння середнє значення індексу Silness–Löe становило  $2,13 \pm 0,21$  бала, а індексу Stallard –  $2,25 \pm 0,22$  бала. Подібні, дещо вищі показники зареєстровано в основній групі ( $2,25 \pm 0,20$  та  $2,48 \pm 0,23$  бала відповідно;  $p_1 > 0,1$ ), що підтверджує статистичну співмірність вибірок перед початком терапії.

Після тримісячного курсу лікування лише базовою терапією у групі порівняння спостерігали мінімальне, статистично недостовірне зниження індексу Silness–Löe на 0,9 % (до  $2,11 \pm 0,22$  бала;  $p > 0,1$ ) та індексу Stallard на 4,9 % (до  $2,14 \pm 0,21$  бала;  $p > 0,1$ ). Натомість додаткове призначення лікувально-профілактичного комплексу в основній групі забезпечило виразнішу позитивну динаміку: індекс Silness–Löe зменшився до  $1,45 \pm 0,13$  бала (-35,6 %;  $p < 0,001$ ;  $p_1 < 0,001$ ), а Stallard – до  $2,21 \pm 0,21$  бала (-10,9 %;  $p > 0,1$ ;  $p_1 > 0,1$ ).

Через 6 місяців тенденція зберігалася. У групі порівняння показники практично не відрізнялися від вихідних (Silness–Löe =  $2,21 \pm 0,22$ ; Stallard =  $2,17 \pm 0,21$ ;  $p > 0,1$ ), що свідчить про відсутність стійкого ефекту базової терапії без додаткових профілактичних заходів. У пацієнтів основної групи індекс Silness–Löe стабілізувався на рівні  $1,43 \pm 0,12$  бала (-36,4 % від початкового;  $p < 0,001$ ), тоді як індекс Stallard залишався на позначці  $2,19 \pm 0,20$  бала (-11,7 %;  $p > 0,1$ ), демонструючи утримання досягнутого покращення.

Найвиразніший терапевтичний ефект зафіксовано через 12 місяців. У групі порівняння індекси Silness–Löe та Stallard ( $2,14 \pm 0,20$  та  $2,18 \pm 0,22$  бала відповідно) не мали статистично значущої різниці з вихідними даними, що опосередковано вказує на рецидивуючий характер запальних проявів і недостатність застосованої базової терапії. Навпаки, у пацієнтів основної групи індекс Silness–Löe знизився до  $1,40 \pm 0,12$  бала (-37,8 %;  $p < 0,001$ ), а індекс Stallard – до  $1,93 \pm 0,18$  бала (-22,2 %;  $p < 0,001$ ).

Таким чином, додавання розробленого лікувально-профілактичного комплексу до стандартної терапії пацієнтів із періімплантитом забезпечує суттєве та стійке покращення показників гігієни порожнини рота. Отримані результати підтверджують доцільність мультикомпонентного втручання, спрямованого на модифікацію бактеріального біоплівкового середовища, нормалізацію мікроциркуляції та посилення антиоксидантного захисту, що у комплексі сприяє профілактиці прогресування періімплантиту та оптимізації довгострокової інтеграції дентальних імплантатів.

## **5.2 Оцінка біохімічних показників ротової рідини пацієнтів у пацієнтів з періімплантитом на тлі лікувально-профілактичного комплексу**

Зубний наліт, що містить бактерії, є основним патогенетичним чинником в розвитку хронічного періодонтиту і періімплантиту. У бактеріальній плівці, що покриває імплантант, було виявлено більше 300 видів бактерій. Доведена участь *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus*, *Fusobacterium nucleatum*, *Campylobacter gracilis*, *Streptococcus intermedius*, і *Peptostreptococcus micros* в розвитку періімплантиту. Мікроорганізми виробляють бактерійну колагеназу, що руйнує колаген ясен і, що особливо важливо, бактерії, продукуючи остеокластактивуючі цитокіни, можуть стимулювати остеокласти. Остеокласти, у свою чергу, резорбують кістку в періімплантаційній ділянці, що і призводить до вертикальної втрати кісткової тканини. Патогенні бактерії можуть стимулювати резидентні клітини господаря до синтезу або вивільнення протеїназ, які беруть участь в руйнуванні тканини періодонта. У свою чергу, патогенні бактерії, збільшуючи рівні протеїназ, запускають інші патогенетичні механізми.

Визначення деяких біохімічних показників у ротовій рідині пацієнтів можуть свідчити про ступінь розвитку патологічних станів, та про ефективність лікувально-профілактичних заходів.

Периімплантит є однією з найпоширеніших проблем серед пацієнтів, які користуються дентальними імплантатами, що супроводжується прогресуючим запальним процесом у навколишніх тканинах [184, 418]. Особливу загрозу цей стан становить для пацієнтів із супутніми патологіями, такими як пародонтит та атеросклероз, оскільки їхня присутність може значно ускладнити перебіг запалення, сприяючи його більшій інтенсивності та хронізації [111]. Дослідження показали, що у таких пацієнтів спостерігається підвищена активність біохімічних маркерів запалення, зокрема еластази у ротовій рідині, яка є важливим показником активності запального процесу [250]. Наявність таких показників може вказувати на погіршення стану пацієнтів та ризик ускладнень, пов'язаних з периімплантитом, що робить питання своєчасної діагностики і контролю запалення надзвичайно актуальним. У патогенезі захворювань пародонта основна роль відводиться активації протеолізу, що виражається на вмісті білка та ступені активності протеолітичних ферментів у ротовій рідині. Протеолітичні ферменти продукуються патогенними мікроорганізмами, поліморфноядерними лейкоцитами та слинними залозами. Активність еластази є одним із інтенсивних протеолітичних ферментів, яка спричиняє пошкодження тканин ротової порожнини шляхом деструкції колагенових фібрил та білково-глікозаміногліканових комплексів. Основним деструктивним протеолітичним ферментом у ротовій порожнині є еластаза, джерелом якої є сегментоядерні нейтрофіли. Також, еластаза приймає участь в активації проколагенази, що перетворює її в активну форму ферменту – колагеназу. Зрушення балансу у системі протеоліз-інгібітори у бік активації протеолітичних ферментів та накопичення білків є найголовнішим фактором у

розвитку запальних процесів у яснах та призводить до зрушення цілісності циркулярної зв'язки зуба, а також до розвитку пародонтиту.

Проте, не зважаючи на значну кількість проведених досліджень, до кінця не зрозумілими залишаються механізми прогресування запальних процесів у таких пацієнтів, особливо у випадках, коли мають місце супутні захворювання [110]. Сьогодні існує недостатньо даних щодо того, як саме різні лікувальні та профілактичні комплекси впливають на активність біохімічних маркерів запалення у ротовій рідині та які фактори сприяють зниженню активності таких маркерів у довгостроковій перспективі [6]. Це підкреслює необхідність поглиблених досліджень, спрямованих на вивчення біохімічних змін у ротовій рідині у пацієнтів з періімплантитом, для розробки більш ефективних методів діагностики, лікування та профілактики. Такий підхід дозволить не лише поліпшити якість медичної допомоги для пацієнтів із дентальними імплантатами, але й підвищити ефективність лікування, зменшивши ризик розвитку ускладнень у віддаленій перспективі.

У таблиці 5.3 узагальнені результати визначення маркера запалення – активності еластази на основних етапах лікування.

Із представлених даних свідчить, що періімплантит на тлі пародонтиту та атеросклерозу, приводять до суттєвого достовірного підвищення цього маркера запалення на початковому етапі у обох дослідних груп пацієнтів, так цей показник був вищий більше ніж у 7 разів відносно показників соматично здорових пацієнтів. Отже, таке суттєве підвищення активності еластази свідчить про наявність вираженого запального процесу у ротовій порожнині на фоні періімплантиту під впливом супутньої патології.

Таблиця 5.3

**Активність маркера запалення еластази у ротовій рідині пацієнтів у динаміці лікування, мк-кат/л ( $M \pm m$ )**

Групи	Терміни дослідження				
	Вихідний	Через 1 місяць	Через 3 місяці	Через 6 місяців	Через 1 рік
Здорові	0,34 ± 0,02				
Порівняння	2,38±0,15 p<0,001	1,56±0,11 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	2,24±0,19 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,6	2,10±0,17 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,25	2,45±0,32 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,8
Основна	2,61±0,14 p<0,001 p <sub>2</sub> >0,25	0,74±0,04 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	0,60±0,03 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	0,49±0,02 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	0,55±0,03 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001

Примітка. p - достовірність відмінностей від показника норми;  
 p<sub>1</sub> - достовірність відмінностей від початкового рівня;  
 p<sub>2</sub> - достовірність відмінностей між показниками у групах.

Через 1 місяць після лікування у пацієнтів групи порівняння, яка застосовувала тільки основну базову терапію за протоколом цей показник зменшився у 1,5 рази (p<0,001). Проведення біохімічного аналізу ротової рідини через 3, 6 та 12 місяців показали, що активність маркера запалення еластази у ротовій рідині пацієнтів групи порівняння залишилась на рівні початкових показників (p<sub>1</sub>>0,6; p<sub>1</sub>>0,25; p<sub>1</sub>>0,8,) відповідно, та значно вищою більш ніж у 6 разів за показники здорових пацієнтів (p<0,001). Слід зазначити, що наведені

результати дослідження свідчать про мало ефективну базову терапію яку проводили пацієнтам із періімплантитом на тлі пародонту та атеросклерозу.

Необхідно зазначити, що найбільш позитивні зміни відбувались у пацієнтів основної групи, які на тлі базової терапії вживали лікувально-профілактичний комплекс препаратів. Так, через 1 місяць після проведення комплексної лікувальної терапії у ротовій рідині пацієнтів основної групи відмічається достовірне значне зниження маркера запалення (активності еластази) у 3,5 рази ( $p_1 < 0,001$ ). Аналогічні зміни зареєстровані через 3 місяці, цей показник зменшився у 4,3 рази, ( $p_1 < 0,001$ ). При цьому найнижчий рівень активності еластази в ротовій рідині зареєстрований через 6 місяців після лікування. Цей маркер знизився у 5,3 рази ( $p_1 < 0,001$ ) та через 1 рік у 4,74 рази ( $p_1 < 0,001$ ), відповідно початкового рівня, що наближались до показників соматично здорових пацієнтів. У зв'язку з цим необхідно відмітити, що проведення тільки базової терапії за протоколом пацієнтам із періімплантитом на фоні пародонтиту та атеросклерозу, надає протизапальний ефект лише на короткий термін, тоді як на віддалених етапах спостереження вміст маркера запалення у ротовій рідині пацієнтів (групи порівняння) вірогідно збільшується та відповідає показникам на початковому етапі лікування. В свою чергу додаткове вживання комплексу препаратів сприяє збереженню маркерів запалення у пацієнтів основної групи на низькому рівні у віддалені терміни спостереження, відповідному показникам соматично здорових пацієнтів.

Запальні процеси у тканинах пародонту протікають на фоні посилення пероксидації ліпідів на стадії гіперемії, яке пов'язано з підвищенням концентрації кисню в тканинах. Так, при гострому запаленні продукти перекисного окиснення ліпідів знищують міжклітинний матрикс, погіршують еластичність колагенових волокон, знижують швидкість їхнього оновлення із одночасним підсиленням гідролізу колагену. Про ступінь перекисного

окиснення ліпідів у ротовій рідині, можна судити по вмісту малонового діальдегіду.

Результати визначення малонового діальдегіду у ротовій рідині пацієнтів на всіх етапах дослідження представлені в таблиці 5.4.

Таблиця 5.4

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

Групи	Терміни дослідження				
	Вихідний	Через 1 місяць	Через 3 місяці	Через 6 місяців	Через 1 рік
Здорові	0,19 ± 0,01				
Порівняння	0,37±0,03 p<0,001	0,33±0,01 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,25	0,31±0,02 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,6	0,34±0,01 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,4	0,40±0,02 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,4
Основна	0,32±0,02 p<0,001 p <sub>2</sub> >0,2	0,19±0,01 p>0,8 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,002	0,21±0,01 p>0,5 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,002	0,15±0,01 p>0,2 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,002	0,18±0,01 p>0,2 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,002

Примітка. p - достовірність відмінностей від показника норми;  
p<sub>1</sub> - достовірність відмінностей від початкового рівня;  
p<sub>2</sub> - достовірність відмінностей між показниками у групах.

Із даних аналізу можна встановити, що на вихідному етапі дослідження зареєстроване значне підвищення маркера запалення (МДА) в групі порівняння у 1,9 рази ( $p < 0,001$ ), та у 1,7 рази ( $p < 0,001$ ) у пацієнтів основної групи.

Через 1 місяць після проведення тільки базової терапії у ротовій рідині пацієнтів із периімплантитом на тлі пародонтиту та атеросклерозу рівень МДА знизився тільки на 10,8 % ( $p_1 > 0,25$ ), через 3 місяці на 16,2 % ( $p_1 > 0,6$ ), 6 місяців на 8,10 % ( $p_1 > 0,4$ ), а через 1 рік був вищий за початковий стан на 8 % ( $p_1 > 0,4$ ).

Додаткове застосування до базової терапії пацієнтам основної групи лікувально-профілактичного комплексу препаратів сприяло суттєвому достовірному зниженню маркера запалення МДА у ротовій рідині пацієнтів на протязі всіх термінів дослідження та відповідало показникам соматично здорових пацієнтів ( $p > 0,5$ ). Таким чином, дані дослідження свідчать про високу протизапальну та антиоксидантну ефективність розробленого лікувально-профілактичного комплексу препаратів для лікування периімплантиту на тлі пародонтиту та атеросклерозу.

Стан антиоксидантної системи відображає активність одного з основних ферментів цієї системи - каталази, яка знешкоджує перекис водню, що продукують деякі патогенні мікроорганізми, в тому числі *Streptococcus mutan*. Тому вважають, що збільшення активності каталази у ротовій рідині характеризує місцеву опірність мікробним факторам. Стан ПОЛ-АОС описує індекс АПІ (антиоксидантно-прооксидантний індекс), який вираховується як відношення активності каталази до вмісту МДА.

В таблиці 5.5 наведені результати визначення активності каталази у ротовій рідині пацієнтів на всіх термінах спостереження. До лікування активність каталази була нижчою відносно показників соматично здорових пацієнтів як у групі порівняння так і основній групі на 33,3 % ( $p < 0,001$ ) та 43,3 % ( $p < 0,001$ ) відповідно.

Таблиця 5.5

**Активність каталази у ротовій рідині пацієнтів  
у динаміці лікування, мкат/л ( $M \pm m$ )**

Групи	Терміни дослідження				
	Вихідний	Через 1 місяць	Через 3 місяці	Через 6 місяців	Через 1 рік
Здорові	0,30±0,02				
Порівняння	0,20±0,02 p<0,001	0,22±0,01 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,25	0,16±0,02 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,5	0,17±0,02 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,5	0,19±0,02 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,7
Основна	0,17±0,01 p<0,001 p <sub>2</sub> >0,2	0,24±0,02 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,002	0,27±0,02 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,002 p <sub>2</sub> <0,002	0,29±0,02 p>0,7 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,002	0,32±0,03 p>0,5 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,002

Примітка. p - достовірність відмінностей від показника норми;  
p<sub>1</sub> - достовірність відмінностей від початкового рівня;  
p<sub>2</sub> - достовірність відмінностей між показниками у групах.

Проведення базової терапії у пацієнтів групи порівняння привело до незначного підвищення активності каталази через 2 місяці на 10 % (p<sub>1</sub>>0,25). На більш віддалених термінах дослідження активність каталази зберігалася низькою через 3, 6 та 12 місяців (p<sub>1</sub>>0,5; p<sub>1</sub>>0,5; p<sub>1</sub>>0,7) відповідно. Додаткове призначення пацієнтам основної групи із періімплантитом на тлі супутньої патології (пародонтит та атеросклероз) до базової терапії лікувального комплексу препаратів сприяло достовірному збільшенню активності антиоксидантного ферменту на всіх термінах спостереження. Уже, через 1

місяць після лікування цей показник підвищився на 41,1 %, ( $p_1 < 0,001$ ), суттєве збільшення реєстрували через 3, 6, і 12 місяців на 58,8 %,  $p_1 < 0,001$ ; 70,5 %,  $p_1 < 0,001$ ; 88,2 %,  $p_1 < 0,001$ , відповідно, порівнюючи з показниками до лікування. Необхідно відзначити, що через 1 рік після лікування активність каталази була вищою за показники соматично здорових пацієнтів, що свідчить про виражену антиоксидантну спрямованість дії лікувального комплексу препаратів.

Таким чином, поруч із зниженням інтенсивності процесів перекисного окислення ліпідів у ротовій порожнині пацієнтів основної групи додаткове вживання лікувально-профілактичного комплексу препаратів сприяло підтримці антиоксидантної системи ротової порожнини, про що свідчить про вірогідне підвищення активності у ротовій рідині пацієнтів одного з основних ферментів цієї системи – каталази, уже через 1 місяць після проведеного лікування та на протязі всього терміну спостереження.

Найбільш явно стан антиоксидантних та прооксидантних систем відображає антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ), результати дослідження якого узагальнені в таблиці 5.6.

Проведені результати дослідження показали, що періімпланти значно, більш ніж у 2,5 рази знижують індекс АПІ на вихідному рівні в обох дослідних групах пацієнтів. Так, у групі порівняння на протязі всіх термінів спостереження цей показник залишався на одному рівні з показниками початкового стану, що свідчить про пригнічення основної ланки неспецифічної резистентності порожнини рота, такої як антиоксидантний захист при періімплантах на фоні пародонтиту та атеросклерозу.

Таблиця 5.6

**АПІ в ротовій рідині пацієнтів на різних етапах лікування,  $M \pm m$** 

Групи	Терміни дослідження				
	Вихідний	Через 1 місяць	Через 3 місяці	Через 6 місяців	Через 1 рік
Здорові	15,78±0,65				
Порівняння	5,40±0,23 p<0,001	5,45±0,31 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,8	4,52±0,21 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,01	5,0±0,29 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,3	4,74±0,21 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,02
Основна	5,31±0,20 p<0,001 p <sub>2</sub> >0,8	12,63±0,65 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,002	12,85±0,67 p<0,02 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,002	19,33±0,78 p<0,002 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,002	17,77±0,84 p>0,1 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,002

Примітка. p - достовірність відмінностей від показника норми;  
 p<sub>1</sub> - достовірність відмінностей від початкового рівня;  
 p<sub>2</sub> - достовірність відмінностей між показниками у групах.

Застосування додаткової до основної базової терапії лікувально-профілактичного комплексу препаратів пацієнтам основної групи через 3 та 6 місяців відносно початкового терміну лікування приводить до значного підвищення цього показника у 2,3 – 2,4 рази (p<sub>1</sub><0,001) відповідно. Найбільш виражені зміни спостерігали через 6 та 12 місяців, цей індекс АПІ перевищував показники групи соматично здорових пацієнтів на 22,4 % (p<0,002), та 12,6 % (p>0,1) відповідно, що підтверджує наявність антиоксидантних властивостей комплексу.

Важливу роль у системі антимікробного захисту ротової рідини виконує фермент лізоцим, що здатний руйнувати віруси та бактерії і активувати фагоцитуючі лейкоцити та імуноглобуліни. У ротовій рідині активність лізоциму чітко корегується з рівнем неспецифічних та специфічних антимікробних факторів. Зміни у ротовій рідині активності лізоциму показують про посилення або про ослаблення антимікробного захисту, та про стан адаптаційної реакції порожнини рота. Низька активність у ротовій рідині лізоциму приводить до надмірного росту умовно-патогенної і патогенної мікрофлори. Ступень обсіменіння порожнини рота визначали за активністю уреаз, яка не виробляється соматичними клітинами, а синтезується умовно-патогенною та патогенною мікрофлорою.

Наступним етапом дослідження був аналіз змін стану місцевої неспецифічної реактивності та рівня мікробного обсіменіння порожнини рота. У ротовій рідині дослідних груп пацієнтів визначали активність уреаз та лізоциму на різних термінах спостереження (таблиця 5.7).

Таблиця 5.7

**Зміни активності уреаз та лізоциму в ротовій рідині пацієнтів у динаміці лікування,  $M \pm m$**

Активність уреаз, мк-кат/л					
Групи	Терміни дослідження				
	Вихідний	Через 1 місяць	Через 3 місяці	Через 6 місяців	Через 1 рік
Здорові	0,048±0,002				
1	2	3	4	5	6
Порівняння	0,176±0,012 p<0,001	0,094±0,011 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	0,185±0,015 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,7	0,177±0,015 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,7	0,153±0,012 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,6

Продовження таблиці 5.7

Основна	0,161±0,019 p<0,001 p <sub>2</sub> >0,3	0,075±0,09 p>0,4 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	0,064±0,011 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	0,050±0,007 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	0,057±0,005 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
<b>Активність лізоциму, од/л</b>					
Здорові	170±12				
Порівняння	87±6 p<0,001	111±7 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,002	73±4 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,5	62±3 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	57±3 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001
Основна	93±4 p<0,001 p <sub>2</sub> >0,4	130±10 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,25	145±11 p>0,4 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	174±11 p>0,7 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	162±10 p>0,4 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001

Примітка. p - достовірність відмінностей від показника норми;  
 p<sub>1</sub> - достовірність відмінностей від початкового рівня;  
 p<sub>2</sub> - достовірність відмінностей між показниками у групах.

Порівнюючи результати біохімічного дослідження обох дослідних груп на початковому етапі лікування відмічається підвищення активності уреаз у 3,6 рази (p<0,001), у порівнянні з соматично здоровими пацієнтами та одночасно спостерігається достовірне зниження активності лізоциму у 1,95 рази (p<0,001). Біохімічні зміни показників ротової рідини у пацієнтів із периімплантитом на тлі пародонтиту та атеросклерозу свідчать про знижену активність антимікробного захисту в ротовій порожнині пацієнтів, що призводить до розвитку орального дисбіозу, і є патогенетичною основою підтримання запалення у порожнині рота і погіршення розвитку даної патології.

Активність уреазу у пацієнтів групи порівняння з періімплантитом на тлі пародонтиту та атеросклерозу через 1 місяць після проведення базової терапії знизилася на 45,6 % відносно показника початкового терміну дослідження ( $p_1 < 0,001$ ). Одночасно з цими змінами відбувалось достовірне підвищення активності лізоциму – одного з основних показників антимікробного захисту. Через 1 місяць після лікування цей показник збільшився на 27,5 % ( $p_1 < 0,001$ ). Але, через 3, 6, та 12 місяців після лікування у пацієнтів групи порівняння на тлі базової терапії реєстрували достовірне підвищення активності уреазу у 3,8 рази ( $p < 0,001$ ), 3,6 рази ( $p < 0,001$ ) та 3,2 рази ( $p < 0,001$ ) відповідно, у порівнянні з показниками соматично здорових пацієнтів, що практично відповідали показникам початкового терміну лікування. Ці зміни свідчать про суттєве збільшення мікробного обсіменіння порожнини рота у групі порівняння і зміщення рівноваги оральної мікрофлори у бік патогенної та умовно-патогенної.

В той же час активність лізоциму у групі пацієнтів де застосовували тільки основну базову терапію в динаміці через 3, 6 та 12 місяців була достовірно нижчою за показники соматично здорових пацієнтів у 2,3 рази ( $p < 0,001$ ), 2,7 рази ( $p < 0,001$ ), 2,9 рази ( $p < 0,001$ ) відповідно, та на 16 %, 28 %, 34 % відповідно, нижчою за показники до лікування.

Під впливом комплексу препаратів у пацієнтів основної групи із періімплантитом на тлі пародонтиту та атеросклерозу показники активності уреазу суттєво знизились через 1, 3, 6 та 12 місяців у 2,1 рази ( $p_1 < 0,001$ ), 2,5 рази ( $p_1 < 0,001$ ), 3,2 рази ( $p_1 < 0,001$ ) та 2,8 рази ( $p_1 < 0,001$ ) відповідно, та наблизились до показників соматично здорових пацієнтів. Отже, вживання лікувально-профілактичного комплексу препаратів ефективно знижує ступінь мікробного обсіменіння порожнини рота і у віддалені терміни дослідження, тобто проявляє виражену пролонговану дію.

Більш суттєве зниження активності уреазу у пацієнтів основної групи із періімплантитом, на фоні пародонтиту та атеросклерозу, під впливом лікувально-профілактичного комплексу препаратів мабуть пов'язане із стимуляцією неспецифічного антимікробного захисту порожнини рота, про що свідчать результати дослідження активності лізоциму – одного з основних ферментів цієї системи.

Встановлено, що у ротовій рідині пацієнтів основної групи які на тлі основної базової терапії застосовували лікувально-профілактичний комплекс препаратів активність лізоциму через 1 місяць після лікування була вищою за показники початкового терміну спостереження у 1,38 рази ( $p_1 < 0,001$ ), через 3 місяці у 1,55 рази ( $p_1 < 0,001$ ), але більш суттєве збільшення цього ферменту реєстрували через 6 місяців. Активність лізоциму відповідала показникам соматично здорових пацієнтів ( $p > 0,7$ ), та зберігалась майже на такому рівні через 1 рік після лікування. Необхідно відмітити, що активність лізоциму починаючи через 3 місяці після лікування у пацієнтів основної групи була майже у 2 рази вищою порівнюючи с пацієнтами групи порівняння, яким була проведена тільки основна базова терапія. Таким чином, дослідження активності лізоциму у ротовій рідині пацієнтів показали, що застосування лікувально-профілактичної терапії комплексом препаратів дає суттєвий антимікробний ефект і стимулює вироблення власного неспецифічного антимікробного фактору в ротовій порожнині.

Наявність супутніх захворювань, насамперед пародонтиту та атеросклерозу, потенційно ускладнює клінічний перебіг періімплантиту, посилюючи запальні процеси та сприяючи більш швидкому прогресуванню кісткової резорбції [111]. Більш наглядно стан системи «антимікробний захист – бактеріальна контамінація» у порожнині рота відображає– ступінь дисбіозу, розрахований за методом А.П. Левицького.

Підвищення активності уреазі вказує на зростання рівня мікробної колонізації, тоді як зниження активності лізоциму свідчить про ослаблення місцевих механізмів протимікробного захисту [110].

Однак застосування стандартної базової терапії периімплантиту не завжди дає змогу досягти стійкої ремісії, особливо у пацієнтів із супутньою патологією [243]. Тому актуальним було впровадження комплексних підходів до лікування, зокрема використання лікувально-профілактичних препаратів, які б одночасно зменшували бактеріальне навантаження, відновлювали мікробіоценоз та активізували місцеві захисні механізми. У контексті цього дослідження особливої уваги заслуговує оцінка ступеня дисбіозу у ротовій рідині, розрахованого як співвідношення відносних активностей уреазі та лізоциму. Такий підхід дає змогу комплексно охарактеризувати динаміку запальних змін і ефективність застосованого лікування.

В таблиці 5.8 представлені результати визначення ступеня дисбіозу у ротовій рідині дослідних пацієнтів на різних термінах спостереження.

Як видно з вищенаведених даних, що ступінь дисбіозу у пацієнтів обох дослідних груп на тлі патології до лікування був більш ніж у 6 разів вищий за показники соматично здорових пацієнтів ( $p < 0,001$ ). При аналізі ротової рідини на наступних етапах дослідження через 1 місяць після проведеного лікування комплексом препаратів ступінь дисбіозу в ротовій рідині пацієнтів із периімплантитом на тлі пародонтиту та атеросклерозу групи порівняння та основної групи достовірно зменшився у 2,3 рази ( $p_1 < 0,001$ ) та 3,0 рази ( $p_1 < 0,001$ ) відповідно.

Таблиця 5.8

**Ступінь дисбіозу в ротовій рідині пацієнтів на етапах лікування,  $M \pm m$** 

Групи	Терміни дослідження				
	Вихідний	Через 1 місяць	Через 3 місяці	Через 6 місяців	Через 1 рік
Здорові	1,0±0,09				
Порівняння	7,17±0,21 p<0,001	3,0±0,15 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	8,98±0,36 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	10,13±0,42 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	9,51±0,48 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001
Основна	6,13±0,24 p<0,001 p <sub>2</sub> <0,02	2,05±0,16 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	1,58±0,11 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	1,02±0,09 p>0,8 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	1,24±0,10 p>0,1 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001

Примітка. p - достовірність відмінностей від показника норми;  
 p<sub>1</sub> - достовірність відмінностей від початкового рівня;  
 p<sub>2</sub> - достовірність відмінностей між показниками у групах.

Проведення біохімічного аналізу ротової рідини через 3 місяці у пацієнтів групи порівняння, яким була проведена основна базова терапія, ступень дисбіозу був вищий за показники початкового терміну дослідження на 25,2 %, (p<sub>1</sub><0,001) через 6 місяців на 41,2 % (p<sub>1</sub><0,001) та на 32,6 % (p<sub>1</sub><0,001) через 1 рік після лікування.

Найбільш виражені зміни спостерігалися у пацієнтів основної групи, які додатково до основної базової терапії вживали лікувально-профілактичний комплекс препаратів. На наступних етапах аналізу через 3 місяці ступінь дисбіозу достовірно знизився у 3,8 рази (p<sub>1</sub><0,001) та через 6 місяців відповідав

показникам соматично здорових пацієнтів ( $p > 0,7$ ). Через 1 рік він був більший за показники здорових пацієнтів на 24 % ( $p > 0,1$ ), що підтверджує високу ефективність застосованого лікувально-профілактичного комплексу препаратів.

Таким чином, представлені дані дослідження свідчать про те, що для нормалізації стану порожнини рота і усунення запальних змін та явищ дисбіозу пацієнтам із періімплантитом на фоні пародонтиту та атеросклерозу одночасно із основною базовою терапією доцільно застосовувати запропонований лікувально-профілактичний комплекс препаратів.

Згідно з сучасними дослідженнями, ключову роль у розвитку та прогресуванні періімплантиту відіграє мікробіологічний чинник та наявність супутніх соматичних патологій, що посилюють ризик виникнення та ускладнюють перебіг патологічного процесу [110, 243]. Незважаючи на достатню кількість наукових даних, питання впливу ліпідного обміну ротової рідини, зокрема рівня тригліцеридів та загального холестерину, у пацієнтів із періімплантитом лишається недостатньо вивченим. Це ускладнює пошук ефективних терапевтичних підходів, оскільки метаболічні порушення можуть бути одним із ключових факторів, що сприяють прогресуванню запалення навколо імплантату.

Значна частина дослідників наголошує, що застосування лише стандартних методів лікування періімплантиту має тимчасовий або обмежений ефект, особливо у пацієнтів із супутніми системними порушеннями, як-от атеросклероз чи пародонтит [250, 243]. Тому доцільним є вивчення впливу комплексного лікувально-профілактичного підходу, спрямованого не лише на локальну санацію й усунення інфекційного чинника, а й на корекцію метаболічних показників ротової рідини, зокрема вмісту тригліцеридів та загального холестерину. Належна оцінка динаміки рівня тригліцеридів та загального холестерину у пацієнтів із періімплантитом є вагомим внеском у

розробку персоніфікованих протоколів лікування, підвищити ефективність профілактичних заходів і покращити довгострокову прогнозованість стоматологічної імплантації в групах ризику.

Для вивчення стану ліпідного обміну у ротовій рідині пацієнтів із периімплантитом та супутньою патологією (пародонтит та атеросклероз) визначали – вміст тригліцеридів та загального холестерину, результати аналізу яких представлені у таблицях 5.9 – 5.10.

Таблиця 5.9

**Рівень тригліцеридів у ротовій рідині пацієнтів  
на етапах лікування, ммоль/л ( $M \pm m$ )**

Групи	Терміни дослідження				
	Вихідний	Через 1 місяць	Через 3 місяці	Через 6 місяців	Через 1 рік
Здорові	0,11±0,01				
Порівняння	0,27±0,02 p<0,001	0,25±0,02 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,4	0,23±0,01 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,1	0,20±0,02 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,05	0,25±0,02 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,4
Основна	0,25±0,03 p<0,001	0,18±0,02 p<0,002 p <sub>1</sub> >0,1 p <sub>2</sub> >0,1	0,20±0,01 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,1 p <sub>2</sub> <0,05	0,13±0,02 p>0,4 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,02	0,12±0,01 p>0,4 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001

Примітка. p - достовірність відмінностей від показника норми;  
p<sub>1</sub> - достовірність відмінностей від початкового рівня;  
p<sub>2</sub> - достовірність відмінностей між показниками у групах.

На початковому етапі спостережень рівень тригліцеридів у ротовій рідині пацієнтів основної групи та групи порівняння був вищий більш ніж у 2 рази за показники здорових пацієнтів. Проведення тільки основної базової терапії пацієнтам групи порівняння через 3 місяці знизило цей показник на 14,8 %, через 6 місяців на 25,9 %, але через 1 рік він відповідав показникам вихідного рівня (таблиця 5.9).

Найбільш суттєві зміни спостерігали у ротовій рідині пацієнтів основної групи із періімплантитом. Так, додаткове застосування до базової терапії лікувально-профілактичного комплексу препаратів через 1 та 3 місяці призвело до зниження концентрації тригліцеридів по відношенню до початкового рівня на 28 % ( $p_1 > 0,1$ ) та 20 % ( $p_1 > 0,1$ ) відповідно. Наступний аналіз, проведений через 6 та 12 місяців, показав суттєве достовірне зниження у них концентрації тригліцеридів у порівнянні з початковим терміном лікування у 1,9 рази ( $p < 0,001$ ) та 2,0 рази ( $p < 0,001$ ) відповідно. Необхідно відмітити, що через 1 рік після лікування комплексом препаратів цей показник відповідав рівню соматично здорових пацієнтів.

В таблиці 5.10 наведені результати визначення рівня холестерину у ротовій рідині пацієнтів в динаміці лікування.

До лікування рівень холестерину в ротовій рідині пацієнтів із періімплантитом обох дослідних груп був вищий відносно показників соматично здорових пацієнтів у 2,25 рази ( $p < 0,001$ ) та 2,0 рази ( $p < 0,001$ ). Аналіз ротової рідини через 1, 3, 6 та 12 місяців показав стабільність високого рівня холестерину у пацієнтів групи порівняння якій проводили тільки базове лікування ( $p_1 > 0,25$ ;  $p_1 > 0,25$ ;  $p_1 > 0,5$ ;  $p_1 > 0,3$ ) відповідно, відносно вихідного рівня, та достовірно вищий за показники здорових пацієнтів ( $p < 0,001$ ).

Таблиця 5.10

**Вміст холестерину в ротовій рідині пацієнтів на різних етапах лікування,  
ммоль/л (M±m)**

Групи	Терміни дослідження				
	Вихідний	Через 1 місяць	Через 3 місяці	Через 6 місяців	Через 1 рік
Здорові	0,12±0,01				
Порівняння	0,27±0,02 p<0,001	0,24±0,02 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,25	0,22±0,02 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,25	0,25±0,02 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,5	0,30±0,02 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,3
Основна	0,24±0,02 p<0,001 p <sub>2</sub> >0,3	0,18±0,01 p>0,1 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01	0,11±0,01 p>0,1 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	0,15±0,01 p>0,2 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	0,17±0,01 p<0,02 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001

Примітка. p - достовірність відмінностей від показника норми;  
p<sub>1</sub> - достовірність відмінностей від початкового рівня;  
p<sub>2</sub> - достовірність відмінностей між показниками у групах.

Протилежні зміни відбуваються у ротовій рідині пацієнтів основної групи, якій був додатково до основної базової терапії призначений лікувально-профілактичний комплекс препаратів. При обстеженні через 1 місяць виявлено достовірне зниження рівня загального холестерину на 25 % (p<sub>1</sub><0,001) порівняно з початковим етапом спостереження. Наступне дослідження, проведене через 3 місяці показало, що застосування комплексу препаратів призводить до суттєвого зниження цього показника у 2,1 рази (p<sub>1</sub><0,001)

порівнюючи з показниками до лікування, що відповідало рівню показників норма. Але, через 6 та 12 місяців після лікування рівень цього показника трохи підвищився.

Проведені біохімічні дослідження показали, що рівень холестерину в ротовій рідині пацієнтів основної групи через 3 місяці після лікування та протягом наступних термінів спостереження, які додатково застосовували лікувальну терапію комплексом препаратів, відповідав нормальним значенням. Отримані дані дозволяють нам стверджувати, що вживання лікувально-профілактичного комплексу препаратів пацієнтами із періімплантитом на тлі пародонтиту та атеросклерозу сприяло нормалізації ліпідного обміну.

Підсумовуючи результати біохімічного аналізу ротової рідини можна зробити висновок про суттєві порушення у ротовій порожнині пацієнтів із періімплантитом на фоні пародонтиту та атеросклерозу. Так, у ротовій рідині пацієнтів встановлено суттєве запалення, активація перекисного окиснення ліпідів, зниження антиоксидантного і антимікробного захисту, посилена бактеріальна контамінація, а також спостерігалось підвищення ліпідного обміну. У зв'язку з цими змінами пацієнтам основної групи були назначені регулярні курси лікувально-профілактичним комплексом препаратів.

Застосування розробленого лікувального комплексу препаратів у пацієнтів з періімплантитом на фоні пародонтиту та атеросклерозу надавало позитивну динаміку на зміни в ротовій рідині. Встановлено, що у пацієнтів із періімплантитом та супутньою патологією (пародонтит та атеросклероз) вживання лікувально-профілактичного комплексу препаратів, сприяло стійкому і пролонгованому підвищенню активності фізіологічного антиоксидантного захисту (підвищення активності каталази) на тлі зниження перекисного окиснення ліпідів в ротовій порожнині, а також порушенню в системі ПОЛ-АОС, викликано періімплантитом. Також, розроблений лікувальний комплекс

препаратів ефективно знижував процеси запалення, розвиток умовно-патогенної мікробіоти, ступінь дисбіозу, стимулював неспецифічний антимікробний захист та сприяв нормалізації ліпідного обміну в ротовій порожнині.

Одержані результати дослідження свідчать, про виражену протизапальну, антиоксидантну, антидисбіотичну, імуностимулюючу, протимікробну, пародонтопротекторну дію комплексу препаратів що, безумовно, позитивно впливає на лікування періімплантитної патології.

### **5.3 Оцінка рівня функціональних реакцій в порожнині рота пацієнтів з періімплантитом за коливаннями величини рН ротової рідини**

Мікробіологічний фактор періімплантиту залишається ключовим – бактеріальний біоплів виробляє прозапальні медіатори, що запускають каскад імунної відповіді й руйнування тканин навколо імпланта [244].

Організм компенсує локальне запалення спеціальними регуляторними механізмами, зокрема через біохімічні функції слини. У нормі слина забезпечує підтримку кислотно-лужного гомеостазу ротової порожнини: її рН зазвичай близький до нейтрального (приблизно 6,2–7,6) завдяки активності бікарбонатних, фосфатних та протеїнових буферів [303, 254]. Цей буферний потенціал захищає зуби та м'які тканини від демінералізації й руйнівного впливу кислого середовища [254, 90]. Слина адаптивно регулює рН: вона сприяє ремінералізації зубів і гальмує розвиток запалення в пародонті завдяки контролю над кислотністю ротового середовища [285, 254]. Наприклад, експериментально показано, що лужна або нейтральна реакція слини підтримує загоєння ясен у запалених ділянках, тоді як підвищена кислотність може спричинювати некротичні зміни слизової оболонки [285].

Навпаки, при хронічному запаленні (періімплантит) рН слини схильний до зсуву в кислу сторону, що створює сприятливе середовище для патогенних

бактерій і посилює тканинні ушкодження. При цьому слина залишається цінним джерелом інформації про стан ротової порожнини. Слина є простим для забору, неінвазивним і відносно малозатратним біоматеріалом [244]. Сучасні дослідження демонструють: при періімплантиті у слині підвищуються рівні прозапальних цитокінів (наприклад, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ) і матричних металопротеїназ у порівнянні з фізіологічним станом [244]. Крім того, хронічне запалення довкола імпланта супроводжується ознаками оксидативного стресу: відзначається зростання маркерів перекисного окиснення ліпідів (зокрема MDA, 8-OHdG) та зміни активності антиоксидантних ферментів (SOD, GPx) в слині пацієнтів з періімплантитом [284].

Комплексний вплив багатокомпонентних лікувально-профілактичних комплексів на функціональних реакцій в порожнині рота при періімплантиті вивчений недостатньо. Отже, оцінка динаміки рН ротової рідини – зокрема амплітуди її коливань ( $\Delta$ pH) – у пацієнтів із періімплантитом на тлі комплексного лікувально-профілактичного втручання є актуальним завданням сучасної стоматології.

Величина  $\Delta$ pH розглядається як інтегральний індикатор стабільності кислотно-лужного гомеостазу в порожнині рота, адже відображає межу коливань реакції слини між послідовними зборами протягом короткого проміжку часу. За даними численних фізіолого-біохімічних досліджень [29, 28, 27], у здорових осіб із високою неспецифічною резистентністю амплітуда таких коливань рідко перевищує 0,10 ум. од., тоді як значення вище 0,20 ум. од. традиційно вважають маркером дисбалансу буферної системи слини, активації запальних каскадів і метаболічної напруги тканин пародонта.

В таблиці 5.11 представлені дані коливань величини рН ( $\Delta$ pH) в п'яти вимірюваннях, отримані в результаті динамічного спостереження за пацієнтами основної та порівняльної груп в процесі профілактичних заходів.

Таблиця 5.11

**Динаміка показника  $\Delta$ pH у пацієнтів з періімплантитом в процесі профілактичних заходів, ум. од. ( $M \pm m$ )**

Група	Основна група n=39	Група порівняння n=28
Терміни		
Вихідний	0,38±0,04 p>0,1	0,36±0,03
Через 6 міс.	0,22±0,04 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	0,33±0,02 p <sub>1</sub> >0,1
Через 1 рік	0,14±0,01 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	0,32±0,03 p <sub>1</sub> >0,05

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей від групи порівняння;  
p<sub>1</sub> – показник вірогідності відмінностей від вихідного стану.

У вихідному зрізі спостереження як пацієнти основної, так і групи порівняння демонстрували клінічно значиму нестабільність ротового рН (0,38±0,04 і 0,36±0,03 відповідно), що суттєво перевищувало фізіологічний діапазон і вказувало на глибокі порушення локальної буферної системи, типової для активного періімплантиту. Відсутність статистичної різниці між групами (p>0,1) підтверджує їхню початкову порівнянність за тяжкістю патологічного

процесу та дозволяє надалі об'єктивно оцінювати ефективність профілактичних втручань.

Через шість місяців у групі, де було застосовано лікувально-профілактичний комплекс,  $\Delta pH$  знизилася до  $0,22 \pm 0,04$ . Зміна є не лише високодостовірною відносно вихідного рівня ( $p_1 < 0,001$ ), а й статистично переконливою порівняно з контрольною групою ( $p < 0,001$ ), у якій показник практично не змінився ( $0,33 \pm 0,02$ ;  $p_1 > 0,1$ ). Така динаміка свідчить, що цілеспрямована профілактика сприяє відновленню кислотно-лужної рівноваги шляхом поновлення слиновиділення, оптимізації карбонатно-фосфатного буферу та гальмування продукції кислих метаболітів пери-імплантною патогенною мікрофлорою. Поряд із цим зниження  $\Delta pH$  можна інтерпретувати як маркер посилення місцевої протизапальної відповіді та нормалізації діяльності кальцієзалежних протеаз, що опосередковують ремоделювання кісткової тканини альвеоли.

Наприкінці першого року спостереження тренд до стабілізації ще більш виразний: у пацієнтів основної групи ( $\Delta pH$  складало лише  $0,14 \pm 0,01$ ), тобто майже втричі нижче за вихідну величину та більш ніж удвічі нижче, ніж у пацієнтів порівняльної групи ( $0,32 \pm 0,03$ ;  $p < 0,001$ ). У межах фізіології такий інтервал коливань уже наближається до стану фізіологічної норми, характерної для осіб без проявів запалення.

У групі порівняння суттєвих позитивних зрушень за той самий період не спостерігалось ( $p_1 > 0,05$ ), а збереження високого  $\Delta pH$  підтверджує недостатність базової терапії без багатофакторної корекції локальних і системних тригерів запалення.

Результати таблиці 5.11 демонструють, що лікувально-профілактичний комплекс здатен відновити кислотно-лужну стабільність слини до значень, характерних для фізіологічної норми.

#### **5.4 Спектроколометрична оцінка ступеня запалення ясен у пацієнтів з періімплантитом в процесі лікувально-профілактичних заходів**

Традиційна діагностика періімплантного запалення ґрунтується на визначенні кровоточивості при зондуванні, глибині періімплантних кишень і рівня маргінальної кістки, проте ці методики є інвазивними й відображають переважно кумулятивні морфологічні зміни. Відомо, що навіть за наявності кровоточивості чутливість виявлення активного запалення залишається обмеженою [182]. У зв'язку з цим актуалізується пошук неінвазивних підходів, які в реальному часі кількісно оцінюють локальні патофізіологічні зрушення. Перспективним інструментом моніторингу стану періімплантних тканин є оптична спектроскопія, здатна *in vivo* визначати гемодинамічні та метаболічні параметри, асоційовані із запальною реакцією [182, 333]. Зокрема, спектральний аналіз у видимому та ближньому інфрачервоному діапазоні інформативно відображає рівень оксигенації мікроциркуляторного русла та ступінь тканинного набряку, що визнані чутливими маркерами запалення ясен.

Окрім спектроскопічної оцінки кровотоку, у пародонтології впроваджено метод спектроколометричного аналізу запалення із застосуванням вітального йодного фарбування епітелію. Проба Шиллера-Писарева вибірково забарвлює ділянки ясен із високим вмістом глікогену, кількість якого зростає при запаленні [417]. Інтенсивність такого забарвлення об'єктивно вимірюється спектроколометром і кількісно відображається через коефіцієнт відбиття світла. Підвищене поглинання йодного розчину (низький коефіцієнт відбиття) свідчить про виражене запалення, тоді як зменшення профарбовування ясен відображає відновлення бар'єрної функції епітелію та згасання запальної реакції [417].

На тлі зростання антибіотикорезистентності [79, 235, 179] та обмеженої ефективності монотерапевтичних підходів дедалі ширше впроваджуються мультикомпонентні лікувально-профілактичні комплекси, що поєднують місцеві й системні засоби з антиоксидантними, імуномодулюючими та протимікробними властивостями [196, 73, 86, 256, 310]. Доведено, що включення антиоксидантів знижує оксидативний стрес і покращує клінічні показники запалення [196, 86]; використання пробіотиків асоціюється зі зменшенням кровоточивості та глибини періімплантних кишень на ранніх етапах лікування [73, 256, 239]. Водночас кількість клінічних робіт, у яких системно аналізуються спектроколориметричні індикатори запалення ясен за умов застосування таких комплексів, залишається обмеженою, що ускладнює стандартизацію протоколів моніторингу [174, 25].

У рамках дослідження було проведено спектроколориметричну оцінку запальних процесів у яснах пацієнтів з періімплантитом під час профілактичних заходів, використовуючи розчин Шиллера-Писарева.

Чим вищим є значення коефіцієнта відбиття світла, тим менше йодного розчину проникає у тканини: на короткохвильовій ділянці спектра – 460 нм – це свідчить про відновлення бар'єрної функції епітелію, тоді як на довгохвильовій – 660 нм – про зниження накопичення глікогену й відповідно про згасання запальної реакції.

У таблиці 5.12 представлено усереднені значення коефіцієнта відбиття світла (R) слизової ясен після забарвлення розчином Шиллера-Писарева у пацієнтів із періімплантитом, які протягом року проходили диференційований комплекс лікувально-профілактичних заходів.

Таблиця 5.12

**Коефіцієнт відбиття світла слизової ясен після фарбування розчином Шиллера-Писарєва у пацієнтів з перімплантитом в процесі профілактичних заходів, %**

Групи Довжина хвилі	Основна група n=39	Група порівняння n=28
Вихідний стан		
460 нм	51	53
660 нм	63	66
Через 6 місяців		
460 нм	71	59
660 нм	79	74
Через 1 рік		
460 нм	80	54
660 нм	85	69

У вихідному стані обидві групи демонстрували майже однакову інтенсивність фарбовування ясен: R становив 51 % та 63 % (основна група)

проти 53 % та 66 % (група порівняння) для 460 нм і 660 нм відповідно. Це підтверджувало однаково виражений запальний фон навколо імплантатів і підвищену проникність капілярно-епітеліального бар'єра. Вже за шість місяців, після запровадження лікувально-профілактичного комплексу, у пацієнтів основної групи спостерігалось різке зростання R до 71 % (460 нм) і 79 % (660 нм). Такий стрибок свідчить про відновлення цілісності епітелію, нормалізацію мікроциркуляції та зниження утворення глікогену – тобто про початок регресу хронічного запалення. Натомість у групі порівняння приріст виявився мінімальним (59 % і 74 %), що підкреслює обмежений терапевтичний потенціал базової терапії.

Через рік від початку спостереження позитивна тенденція в основній групі закріпилася: R досяг 80 % на 460 нм і 85 % на 660 нм, тобто приріст від вихідних значень склав 29 % і 22 %. Така стабілізація спектроколориметричних параметрів вказує на довготривале збереження бар'єрної функції епітелію та згасання запального метаболізму слизової. У групі порівняння, де використовували лише базову терапію, показники лишилися фактично на рівні шестимісячного етапу (54 % та 69 %), підтверджуючи хронізацію запального процесу.

Порівняльний аналіз даних свідчить, що залучення багатокомпонентного лікувально-профілактичного комплексу забезпечує майже дворазове підвищення коефіцієнта відбиття світла в обох спектральних ділянках порівняно з вихідним рівнем, що демонструє відновлення бар'єрних властивостей епітелію, зменшення мікросудинної гіперемії та пригнічення глікоген-залежної метаболічної активації. Спектроколориметричні дослідження підтверджують високу клінічну ефективність лікувально-профілактичного комплексу та є чутливим інструментом моніторингу регресу періімплантиту в довгостроковій перспективі.

### 5.5 Оцінка зарядового стану клітин букального епітелію у пацієнтів з перімплантитом в процесі лікувально-профілактичних заходів

Метод запропоновано в роботі [31] і являє собою вдосконалення методу Шахбазова. Метод полягає в оцінці не тільки рухливості в електричному полі ядер КБЕ, а й рухливості їхніх плазмолем, амплітуд зсувів ядер і плазмолем та їхнього співвідношення, що характеризують стан метаболічних процесів у клітинах і рівень функціональних реакцій у них.

Результати проведених досліджень наведено в таблиці 5.13.

Таблиця 5.13

#### Значення амплітуд електрофоретичного зсуву ядер ( $A_{я}$ ) і плазмолем ( $A_{пл}$ ) КБЕ, та їхніх відношень, $M \pm m$

Група	Вихідний стан		
	$A_{я}$ , мкм	$A_{пл}$ , мкм	$A_{пл}/A_{я}$ ,
Група порівняння n=28	1,38±0,10	1,53±0,10	1,11±0,11
Основна група n=39	1,35±0,10 p>0,1	1,49±0,10 p>0,1	1,10±0,12 p>0,1
Через 1 місяць			
Група порівняння n=28	1,32±0,15	1,18±0,10	0,89±0,12
Основна група n=39	1,80±0,15 p=0,003	3,3±0,15 p<0,001	1,83±0,11 p<0,001
Через 6 місяців			
Група порівняння n=28	1,25±0,10	1,35±0,10	1,08±0,11
Основна група n=39	1,79±0,10 p<0,001	3,40±0,20 p<0,001	1,90±0,12 p<0,001

Примітка: p - показник достовірності відмінностей щодо групи порівняння.

Аналіз наведених даних свідчить про те, що у вихідному стані частка рухомих ядер КБЕ в обох групах пацієнтів майже в 2 рази менша за середньостатистичну норму, що свідчить про знижену резистентність організму. Амплітуди електрофоретичного зсуву ядер і плазмолем КБЕ та головне їхнє відношення також свідчить про дистресовий характер роботи клітин у разі зниженої резистентності. Це зумовлено, на наш погляд, зниженим в обох групах синтезом білків у КБЕ, порушенням роботи фізіологічної антиоксидантної системи, підвищеним рівнем вільнорадикального окислення, що призводить до порушення фосфоліпідного шару плазмолем та зменшення їхнього позитивного заряду і, як наслідок, зменшення амплітуд їхнього зміщення (табл. 5.13).

Операція дентальної імплантації являє собою для організму потужний багатоплановий стрес. Першою стадією стресової реакції організму є активізація метаболічних процесів у клітинах, зокрема в КБЕ, за рахунок виходу в цитоплазму молекули РНК і ДНК. Однак у групі порівняння (базова терапія) вже через 1 місяць вона переходить у дистресову, що мала місце у вихідному стані. Водночас в основній групі (спеціальний комплекс) клітинний метаболізм наближався до нормального фізіологічного рівня ( $A_{пл}/A_{я} - 1,83$ ) і зберігався надалі.

Нормалізація фізіологічних процесів під дією комплексної терапії в пацієнтів основної групи вочевидь відбувається не тільки в КБЕ, а й в інших клітинах організму, в тому числі в кісткових клітинах, клітинах тканин пародонту тощо.

Таким чином, проведені дослідження зарядового стану КБЕ також свідчать про високу ефективність запропонованої комплексної терапії під час профілактики ускладнень і порушень фізіологічних процесів в організмі.

## 5.6 Оцінка структурно-функціонального стану кісткової тканини у пацієнтів з періімплантитом в процесі лікувально-профілактичних заходів

У таблиці 5.14 наведено результати денситометричного дослідження процесів кісткового метаболізму в пацієнтів, спрямованих на дентальну імплантацію.

Таблиця 5.14

### Денситометричні характеристики кісткової тканини у пацієнтів різних клінічних груп у вихідному стані, $M \pm m$

Показники \ Групи	Основна група n=39	Група порівняння n=28	Середньостатистична норма, 30-50 річні
SOS, м/с	1502,5±2,9	1515,2±2,8*	1567,5±8,8
BUA, dB/MHz	39,4±1,7	41,3±0,7*	56,8±4,7
BQI	70,3±1,1	75,1±0,8*	99,8±6,1

Примітка: \* - показник достовірності відмінності від групи порівняння  $p < 0,05$

Наведені дані свідчать, що у вихідному стані усереднені основні денситометричні показники пацієнтів зі зниженою резистентністю достовірно відрізнялися від середньостатистичних показників. Нижча швидкість поширення ультразвукової хвилі (SOS) у кісткових тканинах пацієнтів обох

груп, порівняно з нормою, свідчить про нижчі значення модуля Юнга (модуль пружності) та меншу об'ємну мінеральну щільність кісткової тканини, що свідчить про порушення фізіологічної рівноваги процесу резорбція-остеогенез та наявність певною мірою остеопенії та остеопорозу.

У таблиці 5.15 наведено аналогічні характеристики ультразвукових досліджень через 6 місяців після застосування лікувально-профілактичного комплексу. З наведених даних випливає, що дентальна імплантація, будучи сильним стресом для організму, у всіх пацієнтів спричинила певний зсув рівноваги резорбція-остеогенез у бік резорбції. Причому максимальне погіршення денситометричних показників через 6 місяців спостерігалось в групі порівняння (низька неспецифічна резистентність, базова терапія).

Таблиця 5.15

**Денситометричні характеристики кісткової тканини у пацієнтів через 6 місяців після застосування лікувально-профілактичного комплексу,  $M \pm m$**

Групи Показники	Основна група n=39	Група порівняння n=28
SOS, м/с	1430,1±9,1	1542,3±8,7 p<0,001
BUA, dB/MHz	33,2±0,9	54,1±2,7 p<0,001
BQI	61,3±1,2	95,3±1,9 p<0,001

Примітка: p - показник достовірності відмінності від групи порівняння.

В основній же групі денситометричні показники значно перевершували вихідні значення і наближалися до значень середньостатистичної норми. Це свідчить про нормалізацію функціональних реакцій у пацієнтів цієї групи, що, мабуть, призводить до прискорення перебігу перехідних процесів у реакції резорбція-остеогенез і швидшого встановлення в кісткових тканинах нормальної фізіологічної рівноваги.

### ***Висновки до розділу 5:***

– Показники Silness–Löe та Stallard у групі порівняння протягом року залишались на рівні вихідних значень, що свідчить про недостатню ефективність стандартних протоколів без додаткової профілактичної підтримки. У пацієнтів основної групи спостерігалось достовірне зниження індексів Silness–Löe і Stallard через 12 місяців від початку лікування. Повторний курс ЛПК через 6 місяців дозволив зберегти досягнуті поліпшення та попередити рецидиви запалення в періімплантатних тканинах. Поєднання антиоксидантної, протизапальної, остеотропної та пробіотичної дії в одному комплексі сприяє багатовекторному впливу на патогенез періімплантиту, що оптимізує умови для довгострокової остеоінтеграції імплантатів.

– У пацієнтів із періімплантитом на тлі хронічного пародонтиту констатується запально-деструктивне ураження пародонта середньої тяжкості: індекс РМА перевищує 50%, індекс кровоточивості сягає ~1,3 ум. од., що вказує на активне запалення ясен. Стандартна базова терапія періімплантиту не забезпечує суттєвого покращення показників стану пародонту: через 12 місяців лікування у групі порівняння індекс РМА залишався на рівні ~53%, а індекс кровоточивості становив ~1,45, тобто ознаки гінгівіту зберігалися. Додаткове застосування запропонованого лікувально-профілактичного комплексу зумовляло достовірне зниження рівня запалення: вже на 6-й місяць індекс РМА

зменшувався більш ніж удвічі, індекс кровоточивості – на 28%. До кінця спостереження (12 місяців) у основній групі зберігалась позитивна динаміка, що підтверджує стійкий протизапальний ефект комплексу.

– Підсумовуючи результати біохімічного аналізу ротової рідини можна зробити висновок про суттєві порушення у ротовій порожнині пацієнтів із періімплантитом на фоні пародонтиту та атеросклерозу. Так, у ротовій рідині пацієнтів встановлено суттєве запалення, активація перекисного окиснення ліпідів, зниження антиоксидантного і антимікробного захисту, посилена бактеріальна контамінація, а також спостерігалось підвищення ліпідного обміну. У зв'язку з цими змінами пацієнтам основної групи були назначені регулярні курси лікувально-профілактичним комплексом препаратів.

– Встановлено, що у пацієнтів із періімплантитом та супутньою патологією (пародонтит та атеросклероз) вживання лікувально-профілактичного комплексу препаратів, сприяло стійкому і пролонгованому підвищенню активності фізіологічного антиоксидантного захисту (підвищення активності каталази) на тлі зниження перекисного окиснення ліпідів в ротовій порожнині, а також ефективно зменшувало порушення в системі ПОЛ-АОС, викликані періімплантитом. Також, цей розроблений лікувальний комплекс препаратів ефективно знижував процеси запалення, розвиток умовно-патогенної мікробіоти, ступінь дисбіозу, стимулював неспецифічний антимікробний захист та сприяв нормалізації ліпідного обміну в ротовій порожнині.

– Періімплантит супроводжується вираженою нестабільністю кислотно-лужного гомеостазу порожнини рота, про що свідчить підвищена амплітуда  $\Delta pH$  слини ( $\approx 0,37$  ум. од.) у вихідному стані. Додавання багатокомпонентного лікувально-профілактичного комплексу до базової терапії забезпечувало достовірне зниження  $\Delta pH$  вже через 6 місяців лікування та подальшу нормалізацію показника до кінця першого року спостереження.

Відсутність істотної позитивної динаміки  $\Delta pH$  у групі лише з базовою терапією підтверджує недостатність стандартного протоколу для відновлення місцевого гомеостазу при періімплантиті.

– Комплексна корекція, що поєднує антиоксидантні, протизапальні, пробіотичні та остеотропні компоненти, є ефективною стратегією стабілізації рН середовища та може розглядатися, як перспективний напрям профілактики прогресування періімплантних уражень.

– Включення мультикомпонентного лікувально-профілактичного комплексу до базової терапії періімплантиту забезпечує достовірне зростання коефіцієнта відбиття світла слизової ясен, що свідчить про нормалізацію мікроциркуляції та згасання запальної реакції. У групі порівняння, де застосовували лише базову терапію, приріст спектроколориметричних показників був мінімальним, що підкреслює обмежену ефективність базової терапії щодо довготривалої регресії запалення. Отримані дані підтверджують, що спектроколориметрична оцінка здатна служити об'єктивним критерієм ефективності лікувально-профілактичних програм і може бути рекомендована для рутинного клінічного контролю перебігу періімплантиту.

– Отримані результати демонструють високу ефективність комплексного підходу, спрямованого на одночасну корекцію мікробного фактору, оксидативного стресу та порушень кісткового метаболізму при періімплантиті. Запропонований лікувально-профілактичний комплекс доцільно розглядати як перспективний засіб підвищення ефективності лікування та профілактики прогресування періімплантних захворювань.

– У вихідному стані в пацієнтів обох груп зафіксовано знижену неспецифічну резистентність: частка рухомих ядер КБЕ майже вдвічі менша за норму, а співвідношення Апл/Ая відображає дистресовий характер клітинного метаболізму. Дентальна імплантація індукує стресову реакцію: у групі

порівняння вже через 1 місяць вона набуває дистресового характеру, тоді як у основній групі спеціальний комплекс забезпечує нормалізацію клітинних реакцій. Електрофоретичні показники КБЕ у основній групі достовірно зростають через 1 та 6 місяців, що підтверджує відновлення електрофізіологічних властивостей плазмолем і стабілізацію метаболізму під дією комплексної терапії.

– Денситометрія у вихідному стані засвідчила відхилення SOS, BUA, VQI від середньостатистичної норми, що вказує на зниження пружності й мінеральної щільності кісткової тканини та порушення рівноваги «резорбція–остеогенез». Через 6 місяців після імплантації виявлено зсув кісткового метаболізму в бік резорбції, найбільш виражений у групі порівняння. В основній групі показники кісткової тканини характеризувалися більш сприятливою динамікою та наближенням до норми.

Матеріали розділу опубліковані в працях [7, 12-17, 19-21, 23, 24], наведених у додатку А.

## РОЗДІЛ 6

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Основою для вибору мети нашого дослідження стало широке розповсюдження захворювань пародонту та зростання частоти ускладнень дентальної імплантації на тлі недостатньої визначеності етіопатогенетичних підходів до профілактики і лікування періімплантиту. Періімплантит розглядається як запальне ураження навколоімплантатних тканин із втратою кісткової опори, патогенетично споріднене з пародонтитом, що зумовлює його значущість не лише як локальної проблеми, а й як чинника погіршення загального стоматологічного статусу пацієнтів. В умовах активного впровадження імплантаційних технологій зростає потреба у розробці профілактичних програм і лікувально-профілактичних комплексів, спрямованих на ключові ланки патогенезу, зокрема запалення, оксидативний стрес і мікробний дисбіоз, які підтримують прогресування деструктивних змін у тканинах пародонта та періімплантатній зоні.

Підставою для формування мети роботи стала також необхідність урахування системних і індивідуальних детермінант перебігу захворювання, зокрема генетичних чинників, що модифікують інтенсивність запальної відповіді та порушення гемостазу під час імплантації. Молекулярно-генетичні дослідження дають змогу оцінити внесок поліморфізмів генів медіаторів запалення та тромбоцитарної ланки у формування ризику ускладнень, що створює підґрунтя для стратифікації пацієнтів і персоніфікації профілактичних заходів, особливо в контингенті із супутнім атеросклерозом.

Тому комплексний підхід, що поєднує епідеміологічну оцінку стоматологічного статусу, клінічні індексні характеристики, молекулярно-генетичне генотипування, а також біохімічні й біофізичні методи дослідження, є обґрунтованим для поглиблення розуміння механізмів розвитку періімплантиту

та оптимізації лікувально-профілактичної тактики. Він дозволяє одночасно оцінити вихідний стоматологічний фон, вираженість запально-деструктивних змін у пародонті та періімплантатних тканинах, рівень гігієнічного навантаження, а також потенційні індивідуальні чинники ризику, пов'язані з варіабельністю запальної відповіді й гемостатичних реакцій організму.

У межах епідеміологічного фрагмента дослідження проведено комплексну оцінку стоматологічного статусу пацієнтів віком 25–55 років із періімплантитом із зіставленням отриманих показників із усередненими даними по Україні. Такий підхід дозволив не лише зафіксувати рівень ураження твердих тканин зубів у досліджуваному контингенті, але й інтерпретувати його як частину загального несприятливого стоматологічного тла, що супроводжує перебіг періімплантиту.

Встановлено, що інтенсивність ураження твердих тканин зубів у пацієнтів із періімплантитом є високою: інтегральний індекс КПВп становив  $18,91 \pm 0,64$ , що суттєво перевищувало середній показник по Україні для дорослого населення ( $13,73 \pm 0,22$ ) (рис. 6.1). Отримана різниця підкреслює, що досліджувана когорта характеризується більш вираженим накопиченням стоматологічної патології та її наслідків, ніж це в середньому притаманно дорослій популяції.

Деталізація структури КПВп показала, що у пацієнтів 25–55 років із періімплантитом частка активного карієсу була мінімальною ( $K = 0,58 \pm 0,09$ ), тоді як кількість пломбованих зубів залишалася помірною ( $\Pi = 3,23 \pm 0,28$ ). Водночас провідними складовими індексу були показники, які відображають віддалені наслідки каріозного процесу та значний обсяг ортопедично-імплантологічних втручань: видалені зуби ( $B = 5,54 \pm 0,37$ ), зуби під коронками ( $Kp = 5,39 \pm 0,35$ ) і ділянки, заміщені імплантатами ( $I = 4,18 \pm 0,29$ ). Домінування саме цих компонентів свідчить, що карієс у даних пацієнтів мав тривалий

перебіг із накопиченням незворотних наслідків у вигляді втрати зубів, необхідності протезування та заміщення дефектів зубних рядів імплантатами.

Сформована структура КПВп відображає не стільки актуальну активність каріозного процесу, скільки його довготривалі результати, що зумовили суттєве «протезно-імплантологічне навантаження» у порожнині рота. Наявність значної кількості видалених зубів, зубів під коронками та імплантатів у сукупності характеризує цю когорту як групу із накопиченим стоматологічним анамнезом та високою частотою попередніх втручань, що формує несприятливий фон для підтримання стабільного періімплантатного стану.

Таке співвідношення компонентів КПВп має важливе узагальнювальне значення для інтерпретації перебігу періімплантиту, оскільки вказує на поєднання тривалих наслідків стоматологічної патології з наявністю імплантатів і ортопедичних конструкцій. За цих умов зростає ризик розвитку та прогресування періімплантатного запалення, що обґрунтовує необхідність цільових програм вторинної профілактики для осіб із встановленими імплантатами, орієнтованих на довготривале підтримання стабільного стоматологічного статусу та контроль чинників, що супроводжують накопичену ортопедично-імплантологічну «нагрузку».

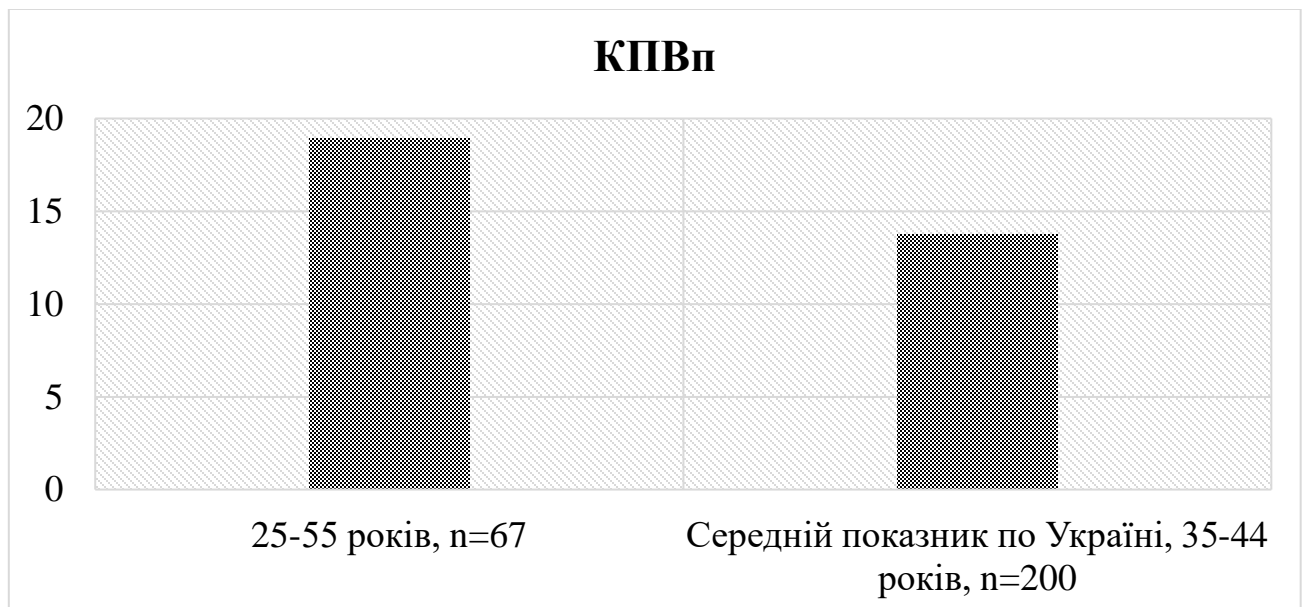


Рис. 6.1 Стан твердих тканин зубів в обстежених пацієнтів 25-55 років з періімплантитом.

Оцінка стану тканин пародонта в обстежених пацієнтів 25–55 років із періімплантитом засвідчила наявність виражених запальних змін, що підтверджується сукупністю клініко-індексних показників, зіставлених із середніми значеннями по Україні. Так, індекс РМА у досліджуваному контингенті становив  $52,940 \pm 5,600$ , тоді як середній показник по Україні наведений на рівні  $35,36 \pm 4,730$  (рис. 6.2). Отримані значення свідчать про істотно більшу залученість ясен до запального процесу в пацієнтів із періімплантитом порівняно з популяційним рівнем, що відображає вираженість та поширеність запальної реакції в тканинах пародонта.

Паралельно підвищеним був індекс кровоточивості за Muhnlemann and Son –  $1,520 \pm 0,365$  проти  $1,020 \pm 0,250$  по Україні (рис. 6.3). Така різниця вказує на більшу схильність тканин ясен до кровоточивості, що є клінічним проявом активного запального процесу і водночас маркером недостатньої стабілізації пародонтального стану. Зазначене доповнюється результатами проби Шиллера–Писарева:  $2,450 \pm 0,460$  у пацієнтів із періімплантитом проти  $1,840 \pm 0,330$  у середньому по Україні (рис. 6.4), що також підтверджує більш виражений запальний фон у досліджуваній когорті.

Таким чином, узгоджене підвищення одразу трьох індексних характеристик (РМА, кровоточивості та проби Шиллера–Писарева) демонструє, що періімплантит у даного контингенту формується та перебігає на тлі клінічно значущого запально-деструктивного ураження пародонта. Це має принципове значення для обґрунтування лікувальної тактики, оскільки за таких умов ефективність втручань, спрямованих виключно на локальну корекцію періімплантатної ділянки, є обмеженою. Відповідно, виявлені індексні зрушення підкреслюють необхідність системного контролю пародонтального

запалення в межах комплексної терапії, що передбачає одночасне ведення периімплантатних тканин і стану пародонта як взаємопов'язаних компонентів єдиного запального процесу (рис. 6.2–6.4).

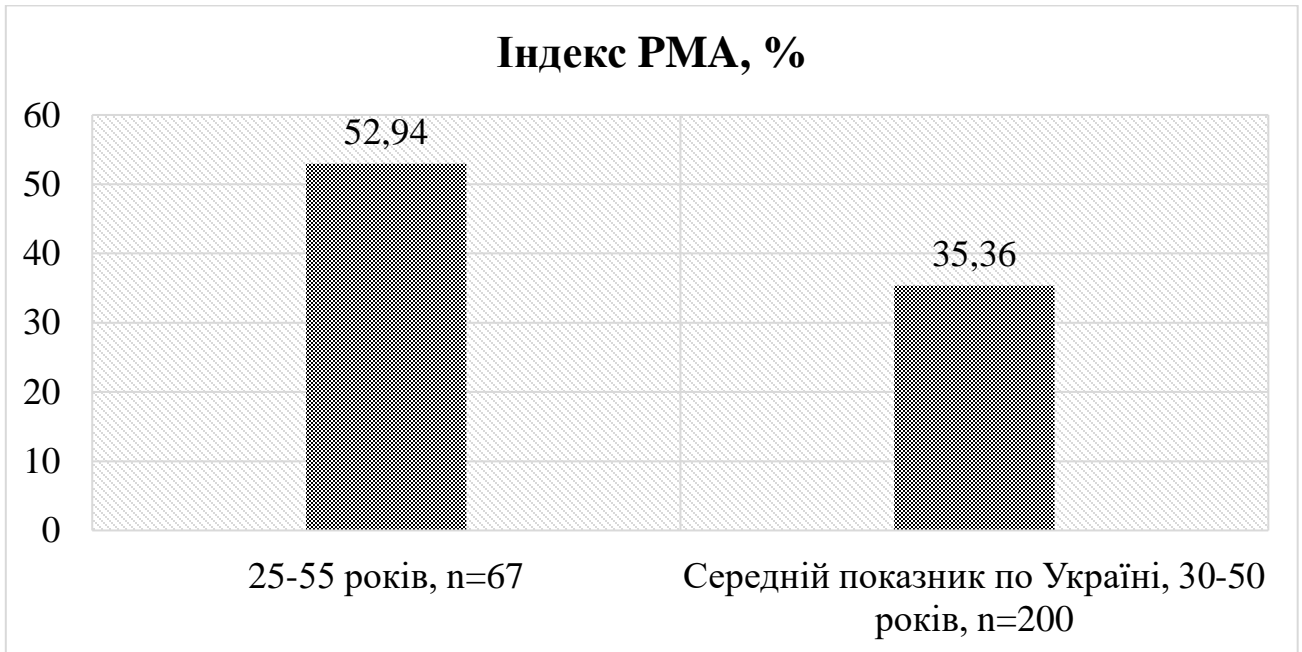


Рис. 6.2 Індекс РМА % в обстежених пацієнтів 25-55 років з периімплантитом.

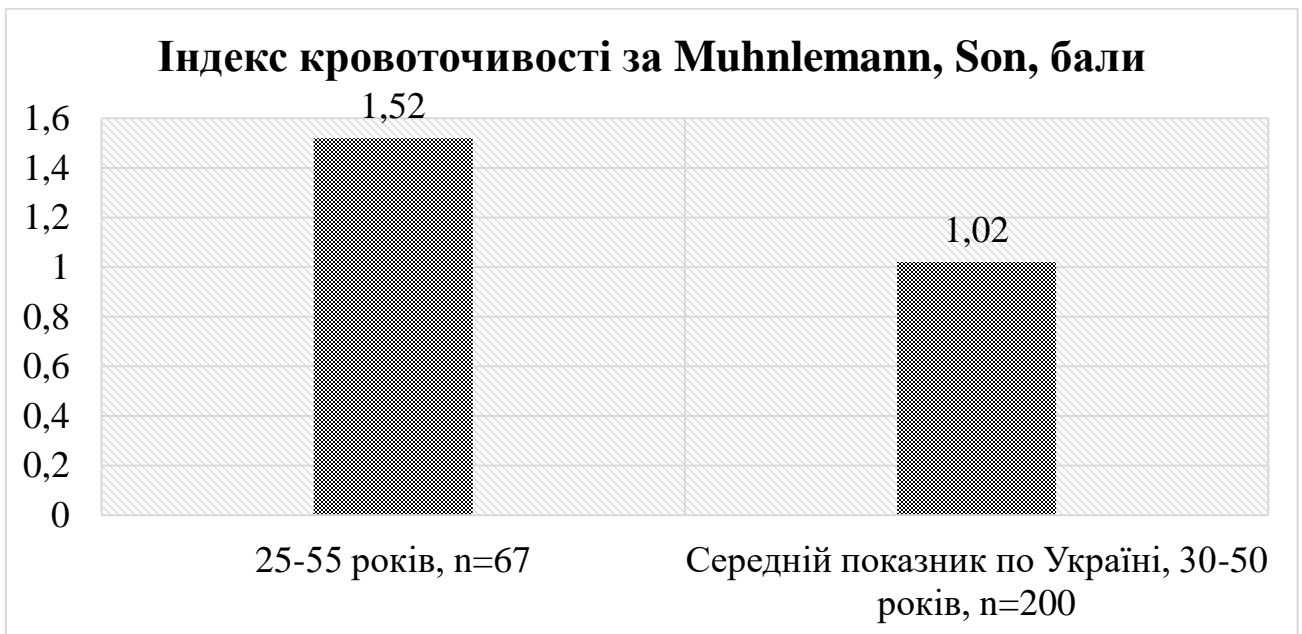


Рис. 6.3 Індекс кровоточивості за Muhnle mann, Son в обстежених пацієнтів 25-55 років з периімплантитом.

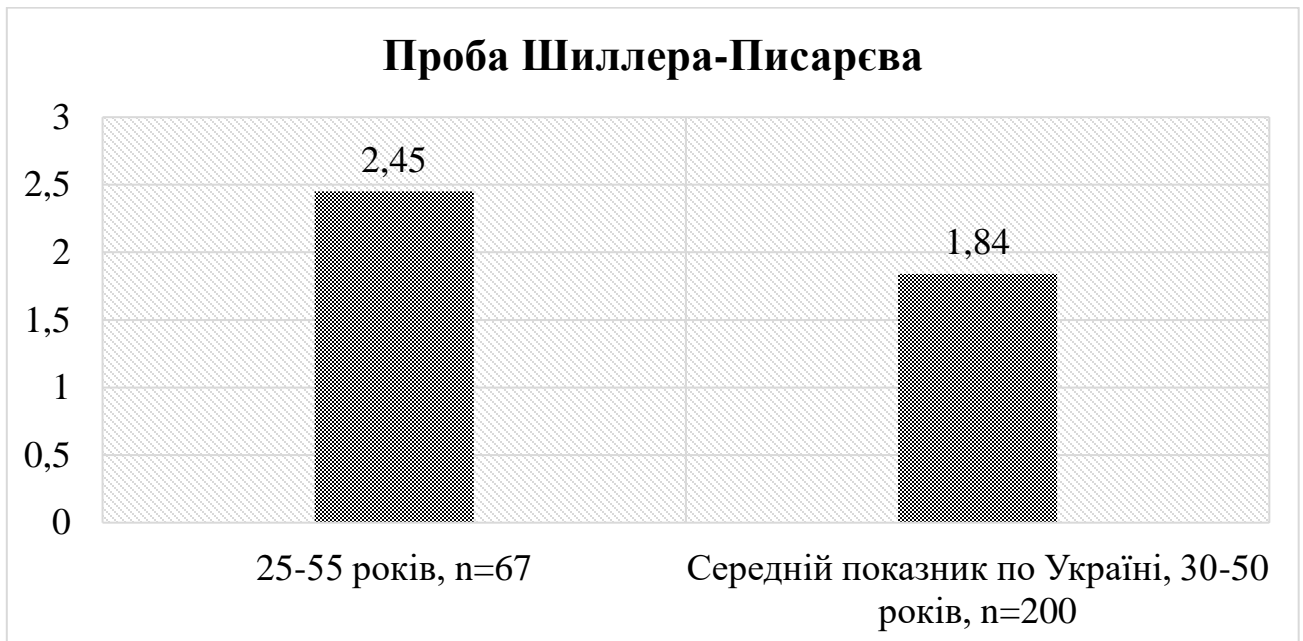


Рис. 6.4 Проба Шиллера-Писарєва в обстежених пацієнтів 25-55 років з периімплантитом.

Додатково у межах епідеміологічного аналізу було охарактеризовано гігієнічний статус, який має ключове значення для підтримання мікробної контамінації та хронізації запалення, з огляду на те, що саме рівень гігієни порожнини рота визначає інтенсивність накопичення зубних відкладень і, відповідно, умови для персистенції запального процесу. Оцінювання здійснювали за клінічними гігієнічними індексами із порівнянням отриманих значень із середніми показниками по Україні, що дозволило об'єктивізувати ступінь гігієнічного навантаження в досліджуваного контингенту.

Встановлено, що у пацієнтів 25–55 років із периімплантитом індекс Silness–Löe становив  $2,19 \pm 0,18$ , тоді як середній показник по Україні наведений на рівні  $1,55 \pm 0,14$  (рис. 6.5). Підвищення цього індексу відображає більш виражене накопичення м'яких зубних відкладень у досліджуваній когорті

порівняно з популяційним рівнем. Узгоджено з цим, індекс Stallard у пацієнтів із періімплантитом становив  $2,37 \pm 0,21$  проти  $1,62 \pm 0,15$  по Україні (рис. 6.5), що підтверджує загальну тенденцію до гіршого гігієнічного стану та вищого рівня нальоту.

Окремо зафіксовано підвищення інтенсивності зубного каменю:  $2,17 \pm 0,16$  у пацієнтів із періімплантитом проти  $1,85 \pm 0,13$  у середньому по Україні (рис. 6.5). Наведені дані вказують, що в даного контингенту поряд із м'якими відкладеннями наявне виражене утворення твердих зубних відкладень, що формує стійке гігієнічне навантаження та підсилює умови для тривалого збереження мікробної контамінації.

Таким чином, односпрямоване підвищення показників Silness–Löe, Stallard та інтенсивності зубного каменю порівняно із середніми значеннями по Україні демонструє, що пацієнти 25–55 років із періімплантитом характеризуються гіршим гігієнічним статусом. Сукупно це підтверджує значущість гігієнічного чинника як складової епідеміологічної характеристики даної когорти та як підґрунтя для підтримання мікробної контамінації й хронізації запалення у порожнині рота (рис. 6.5).



Рис. 6.5 Стан гігієни порожнини рота в обстежених пацієнтів 25-55 років з периімплантитом.

Паралельно в межах генетичного блоку виконано генотипування поліморфізму IL1B C3953T у двох зіставних за дизайном групах: у групі пацієнтів з ускладненнями імплантації та втратою імплантатів (n=22) і в контрольній групі осіб із довготривалими імплантатами без ускладнень (n=14). Такий підхід дозволив порівняти частоти алелів і генотипів у контингенті з несприятливим перебігом імплантаційного лікування та в осіб зі стабільним довготривалим функціонуванням імплантатів.

За результатами аналізу встановлено, що для IL1B C3953T у групі випадку частоти алелів становили: С – 0,545 і Т – 0,455, тоді як у контрольній групі вони були рівномірними: С – 0,500 і Т – 0,500 (рис. 6.6). Отже, у пацієнтів із ускладненнями імплантації відмічалася тенденція до більшої представленості алеля С порівняно з контролем, тоді як у групі без ускладнень частоти алелів С і Т були однаковими.

Аналіз розподілу генотипів підтвердив подібну спрямованість відмінностей між групами. У групі випадку частота генотипу СС становила 0,455, тоді як у контролі – 0,364. Частота гетерозиготного варіанта СТ у групі випадку дорівнювала 0,272, що було нижче, ніж у контрольній групі (0,364). Частота генотипу ТТ в обох групах була однаковою і становила 0,272 (рис. 6.6). Таким чином, у пацієнтів із ускладненнями імплантації спостерігалось відносне збільшення частки СС при одночасному зменшенні частки СТ, тоді як питома вага ТТ залишалася незмінною порівняно з контролем.

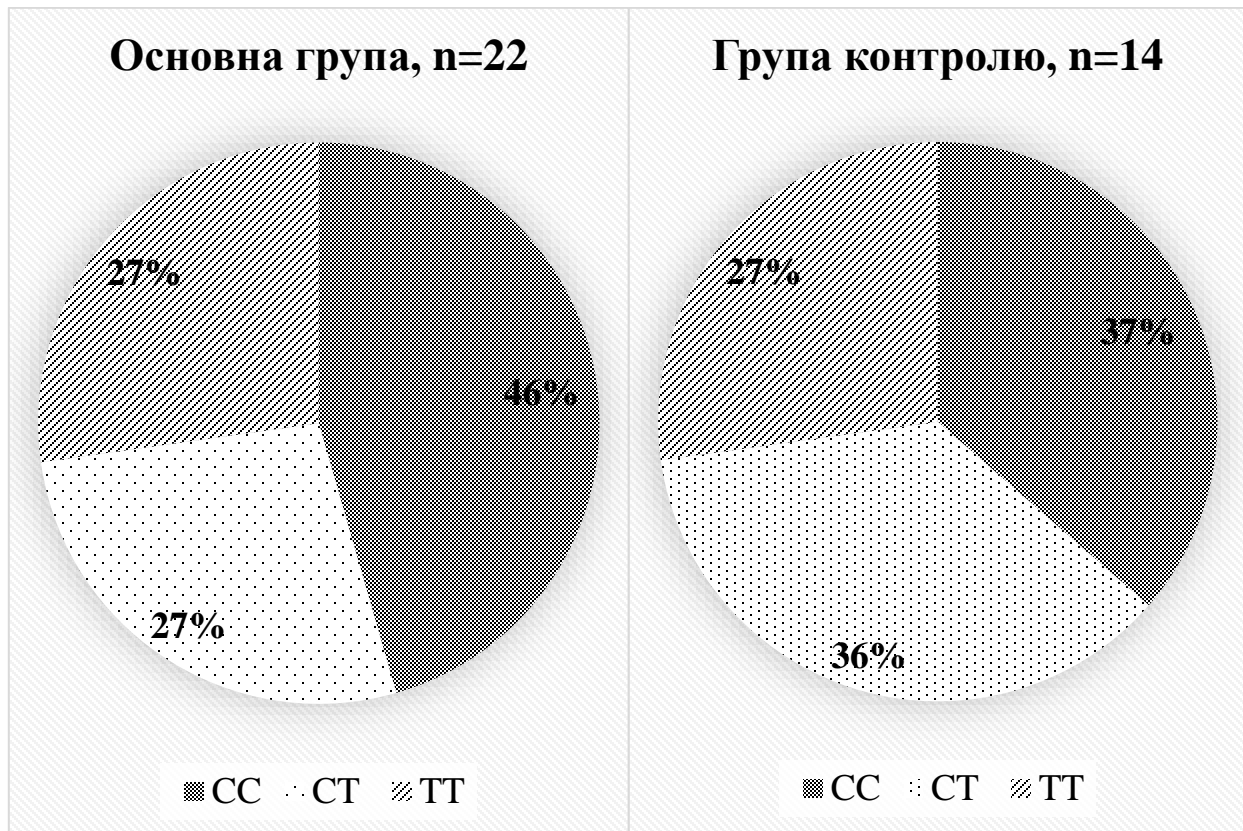


Рис. 6.6 Розподіл та порівняння частот алелів поліморфізму rs16944 IL1B C3953T у групах пацієнтів, %.

Для поліморфізму TNF- $\alpha$  G-308A порівняльний аналіз у групі випадку (пацієнти з ускладненнями імплантації та втратою імплантатів) і в контрольній групі (особи з довготривалими імплантатами без ускладнень) показав відмінності як на рівні алельних частот, так і за розподілом генотипів (рис. 6.7).

Зокрема, у групі випадку частоти алелів становили: G – 0,590 і A – 0,410, тоді як у контрольній групі: G – 0,642 і A – 0,358 (рис. 6.7). Отже, у пацієнтів із ускладненнями імплантації відмічалася відносно більша представленість алеля A порівняно з контролем, тоді як алель G у контрольній групі зустрічався частіше.

Аналіз генотипного розподілу для TNF- $\alpha$  G-308A продемонстрував такі співвідношення. У групі випадку частота генотипу GG становила 0,455,

гетерозиготного варіанта GA – 0,272, а генотипу AA – 0,272. У контрольній групі генотип GG реєстрували з частотою 0,571, GA – 0,143, AA – 0,285 (рис. 6.7). Таким чином, у групі випадку відмічалось зменшення частки GG при одночасному збільшенні частки GA порівняно з контролем, тоді як частота AA залишалася зіставною між групами (0,272 проти 0,285).

Узагальнено, наведені дані для TNF- $\alpha$  G-308A свідчать про різноспрямовані зрушення у частотах алелів і генотипів між групою пацієнтів із ускладненнями імплантації та контрольною групою осіб без ускладнень, що відображено на рис. 6.7.

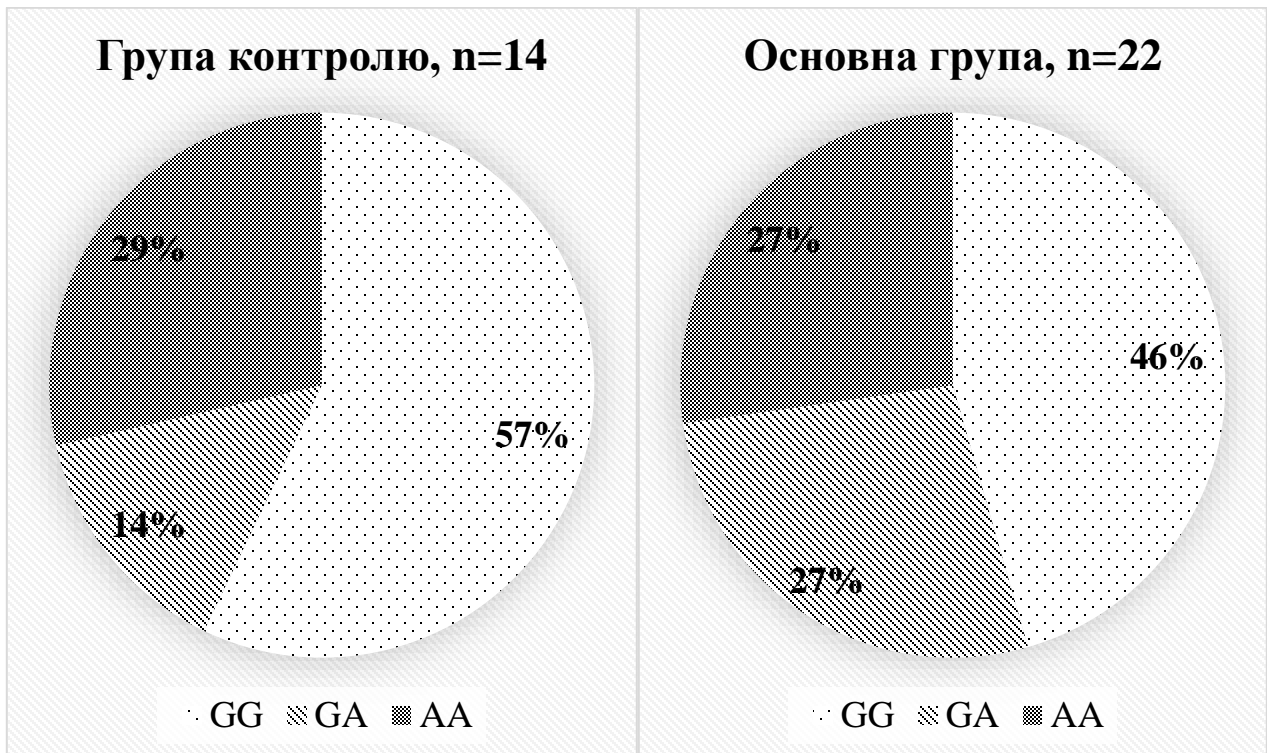


Рис. 6.7 Розподіл та порівняння частот алелів поліморфізму rs1800629 TNF- $\alpha$  G-308A у групах пацієнтів, %

Такі результати дозволяють уточнити прогностичну цінність цитокінових маркерів у даному контингенті, акцентуючи на необхідності комплексного врахування клінічних і середовищних чинників ризику.

Водночас у дослідженні встановлено асоціацію поліморфізму ITGB3 T1565C (rs5918) із ризиком тромботичних ускладнень під час імплантації, що обґрунтовує доцільність окремого аналізу його алельних і генотипних характеристик у групі випадку та контрольній групі (рис. 6.8). Порівняння виконували між пацієнтами з ускладненнями імплантації та контингентом осіб із довготривалими імплантатами без ускладнень.

Аналіз алельних частот показав принципову відмінність між групами. У групі випадку частота алеля Т становила 0,636, тоді як алеля С – 0,364. Натомість у контрольній групі алельний спектр був представлений виключно алелем Т (Т – 1,000), при повній відсутності алеля С (С – 0,000) (рис. 6.8). Таким чином, на рівні алелів ключовою ознакою, що відрізняла групу випадку від контролю, була наявність мінорного алеля С у пацієнтів із ускладненнями імплантації.

Розподіл генотипів ITGB3 T1565C додатково підтвердив виявлені міжгрупові відмінності. У групі випадку частота генотипу ТТ становила 0,455, гетерозиготного варіанта ТС – 0,364, а генотипу СС – 0,181. У контрольній групі всі обстежені мали лише генотип ТТ (ТТ – 1,000), тоді як генотипи ТС і СС не реєструвалися (ТС – 0,000; СС – 0,000) (рис. 6.8). Отже, у групі з ускладненнями імплантації наявність алеля С проявлялася як у гетерозиготному, так і в гомозиготному стані, тоді як у контролі такі варіанти були відсутні.

Узагальнюючи, для поліморфізму ITGB3 T1565C (rs5918) характерним є чітке розмежування груп за генетичним профілем: у контрольній групі

відзначено виключно генотип ТТ, тоді як у групі випадку поряд із ТТ виявлено генотипи ТС і СС, що відповідає наявності алеля С (рис. 6.8).

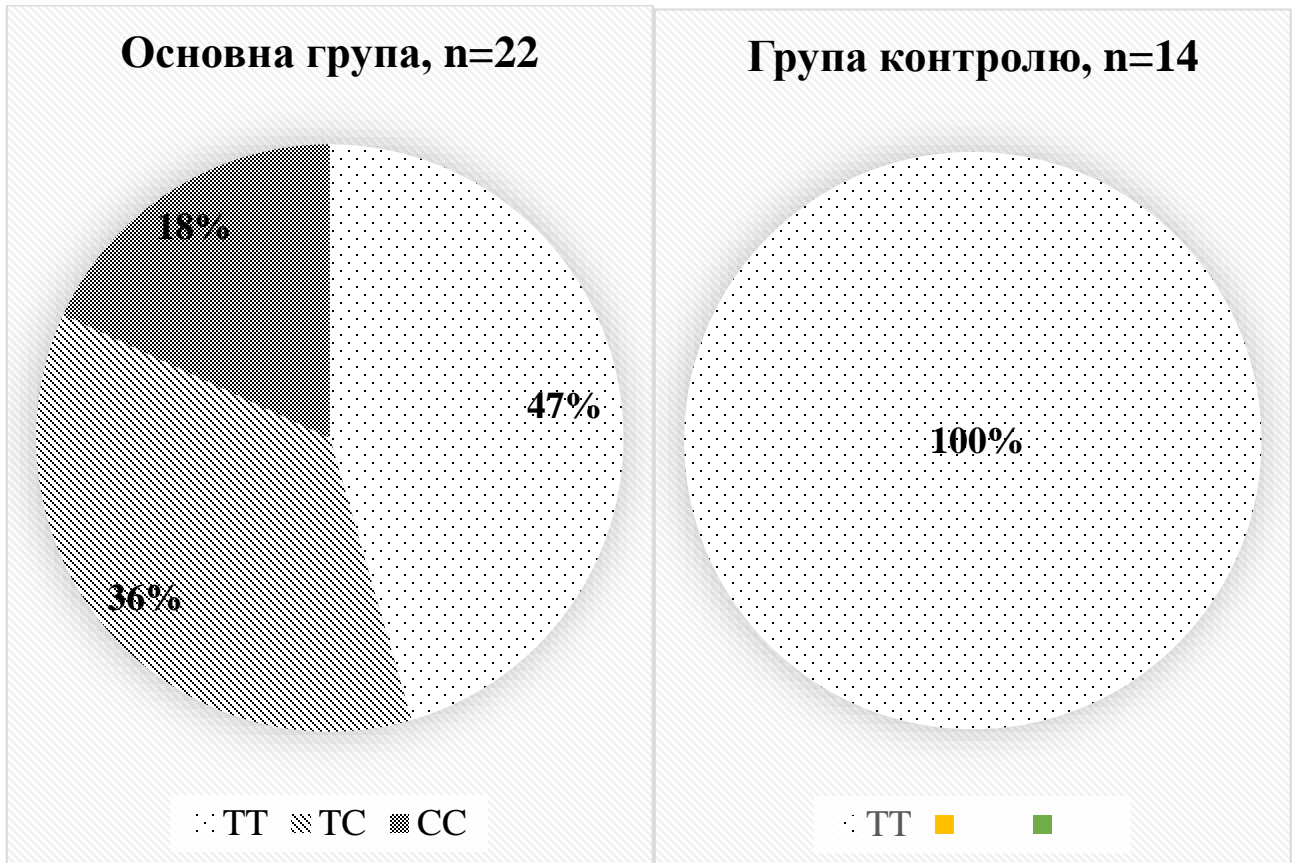


Рис. 6.8 Розподіл та порівняння частот алелів поліморфізму rs5918 ITGB3 T1565C у групах пацієнтів, %

Виявлення мінорного алеля С та відповідних генотипних варіантів у пацієнтів із ускладненнями підкреслює доцільність урахування генетично зумовлених особливостей тромбоцитарної агрегації при оцінці індивідуального ризику та плануванні профілактичних заходів, особливо за наявності супутньої судинної патології.

Поєднання епідеміологічних, клініко-індексних і молекулярно-генетичних даних у межах єдиної дослідницької моделі дозволяє комплексно

охарактеризувати пацієнтів із періімплантитом, обґрунтувати потребу в цільових програмах вторинної профілактики та визначити напрями персоніфікації лікувально-профілактичної тактики з урахуванням не лише локальних запальних змін, але й потенційних гемостатичних ризиків.

Для подальшого обґрунтування ефективності комплексного лікування та профілактики періімплантиту було проведено експериментальні дослідження на моделі фіксації імплантату з аналізом біохімічних змін у тканинах ясен, альвеолярній кістці верхньої щелепи та сироватці крові щурів. У ході експерименту оцінювали маркери запалення та клітинного ушкодження (активність кислій фосфатази та еластази), показники системи ПОЛ-АОС (вміст малонового діальдегіду, активність каталази, антиоксидантно-прооксидантний індекс), стан місцевої неспецифічної резистентності та дисбіозу (активність лізоциму, уреаз, ступінь дисбіозу), а також індикатори ремоделювання кісткової тканини у зоні імплантації (загальна протеолітична активність, активність лужної та кислій фосфатаз, індекс мінералізації). Порівняння проводили між інтактною групою (n=15), групою фіксації імплантату без терапії (n=15) та групою фіксації імплантату на тлі перорального застосування лікувального комплексу препаратів протягом 30 діб (n=15), що забезпечило можливість об'єктивно охарактеризувати спрямованість протизапальної, антиоксидантної, антимікробної та остеотропної дії запропонованої терапевтичної корекції.

Аналіз маркерів запалення у слизовій оболонці ясен після фіксації імплантату засвідчив формування вираженої запальної відповіді, що було об'єктивізовано за динамікою активності ферментів, асоційованих із тканинною альтерацією та протеолітичними процесами. Зокрема, у групі фіксації імплантату за відсутності терапевтичної корекції зареєстровано суттєве зростання активності кислій фосфатази у гомогенатах ясен: показник

підвищився з  $22,32 \pm 1,23$  до  $60,21 \pm 3,25$  мккат/кг (рис. 6.9). Така динаміка свідчить про різке посилення активності лізосомальних ферментних систем у тканинах ясен у відповідь на імплантаційне втручання та підтверджує інтенсивність запального процесу на локальному рівні.

Паралельно відмічено збільшення активності еластази – ферменту, що відображає інтенсивність протеолітичних реакцій у межах запальної відповіді. Після фіксації імплантату активність еластази зросла з  $65,81 \pm 2,84$  до  $98,42 \pm 3,42$  мккат/кг (рис. 6.10). Узгоджене підвищення цього показника вказує на активацію нейтрофільного протеолізу як одного з провідних механізмів підтримання запалення та деградації тканинних структур у зоні впливу імплантаційного чинника.

Отже, одночасне та значне підвищення активності кислої фосфатази і еластази у слизовій оболонці ясен після фіксації імплантату демонструє, що імплантаційне втручання супроводжується розвитком локальної запальної реакції з активацією лізосомальних ферментів і посиленням протеолітичних процесів. Виявлені зміни характеризують залучення ключових ланок запалення та тканинної альтерації, що підтверджується представленими на рис. 6.9–6.10 даними.



Рис. 6.9 Вплив лікувального комплексу препаратів на маркери запалення – активність кислої фосфатази в гомогенатах ясен щурів після фіксації імплантату

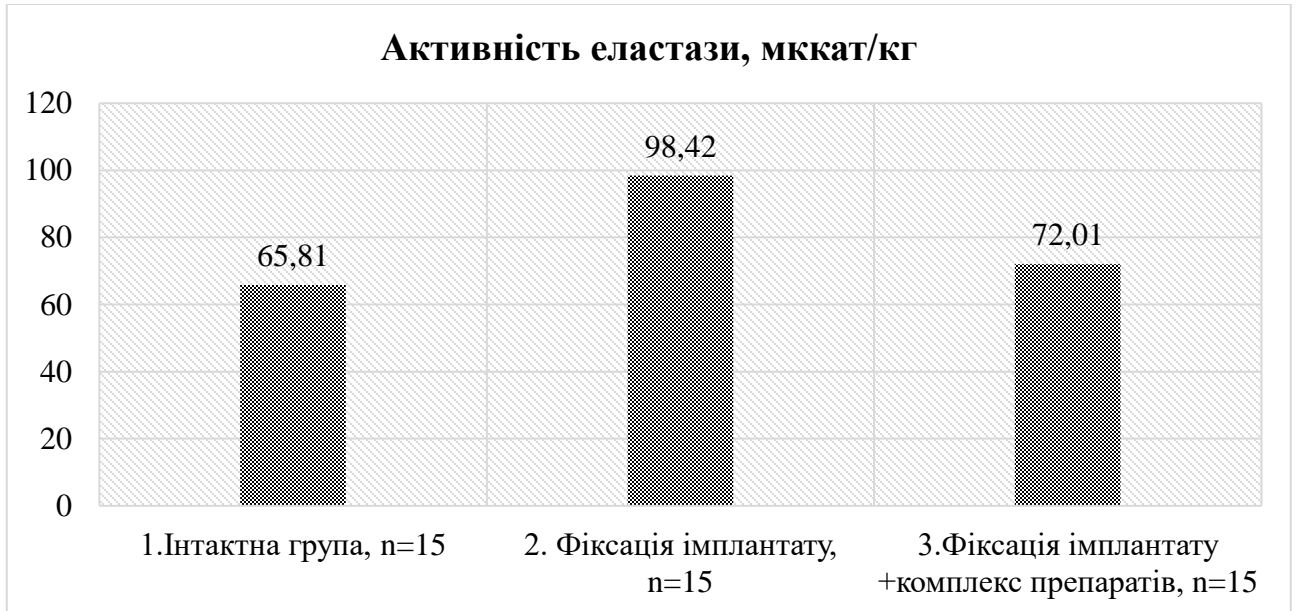


Рис. 6.10 Вплив лікувального комплексу препаратів на маркери запалення – активність еластази в гомогенатах ясен щурів після фіксації імплантату

На тлі застосування лікувального комплексу показники маркерів запалення у тканинах ясен наближалися до рівня інтактних тварин, що відображає зниження інтенсивності локальної запальної відповіді після фіксації імплантату. Зокрема, активність кислої фосфатази у гомогенатах ясен становила  $24,14 \pm 1,84$  мккат/кг, а активність еластази –  $72,01 \pm 2,31$  мккат/кг. Порівняно з групою фіксації імплантату без терапії, де реєстрували значне підвищення цих показників, отримані значення на тлі лікування вказують на суттєве послаблення ферментативних проявів запалення та тканинної альтерації у м'яких тканинах пародонта після імплантації.

Дослідження антиоксидантно-прооксидантного статусу в тканинах ясен дозволило охарактеризувати зміни системи ПОЛ–АОС у відповідь на фіксацію імплантату та оцінити коригувальний потенціал застосованого лікувального

комплексу. Встановлено, що у 2-й групі (фіксація імплантату без терапії) імплантаційний чинник супроводжувався інтенсифікацією перекисного окиснення ліпідів і одночасним пригніченням ферментної ланки антиоксидантного захисту. Так, активність каталази знижувалася з  $9,61 \pm 0,68$  до  $5,13 \pm 0,34$  мккат/кг, що відображає ослаблення антиоксидантного потенціалу тканин ясен. На цьому тлі вміст малонового діальдегіду (МДА), як показника інтенсивності ліпопероксидації, зростав з  $17,23 \pm 1,12$  до  $35,14 \pm 2,14$  ммоль/кг. Відповідно інтегральний показник співвідношення про- та антиоксидантних впливів – антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ) – зменшувався з  $5,57 \pm 0,28$  до  $1,45 \pm 0,11$  у.о. (рис. 6.11–6.13). Сукупність зазначених зрушень узгоджується з формуванням оксидативного стресу в слизовій оболонці ясен на тлі локального запалення після імплантації.

Застосування лікувального комплексу забезпечувало нормалізацію виявлених порушень ПОЛ–АОС. На тлі терапії активність каталази підвищувалася до  $8,12 \pm 0,52$  мккат/кг, що свідчить про відновлення ферментного антиоксидантного захисту в тканинах ясен. Одночасно вміст МДА знижувався до  $19,81 \pm 1,62$  ммоль/кг, тобто наближався до вихідних рівнів, що відображає пригнічення надмірної ліпопероксидації. Інтегрально це підтверджувалося зростанням АПІ до  $4,10 \pm 0,22$  у.о. (рис. 6.11–6.13). Таким чином, сукупність змін каталази, МДА та АПІ характеризує виражений коригувальний вплив лікувального комплексу на дисбаланс системи ПОЛ–АОС у слизовій оболонці ясен після фіксації імплантату, що узгоджується зі зниженням інтенсивності запального процесу, зафіксованим за маркерами кислої фосфатази та еластази.



Рис. 6.11 Вплив лікувального комплексу препаратів на показники антиоксидантно-прооксидантної системи (активність каталази) в гомогенатах ясен щурів після фіксації імплантату.

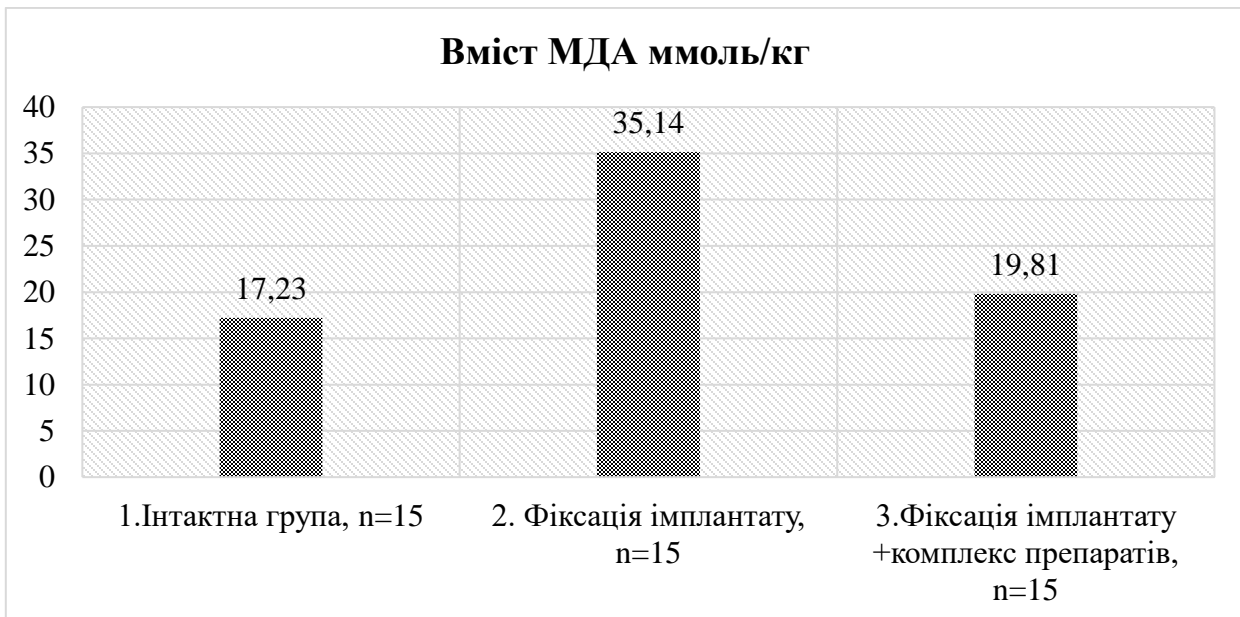


Рис. 6.12 Вплив лікувального комплексу препаратів на показники антиоксидантно-прооксидантної системи (вміст МДА) в гомогенатах ясен щурів після фіксації імплантату.

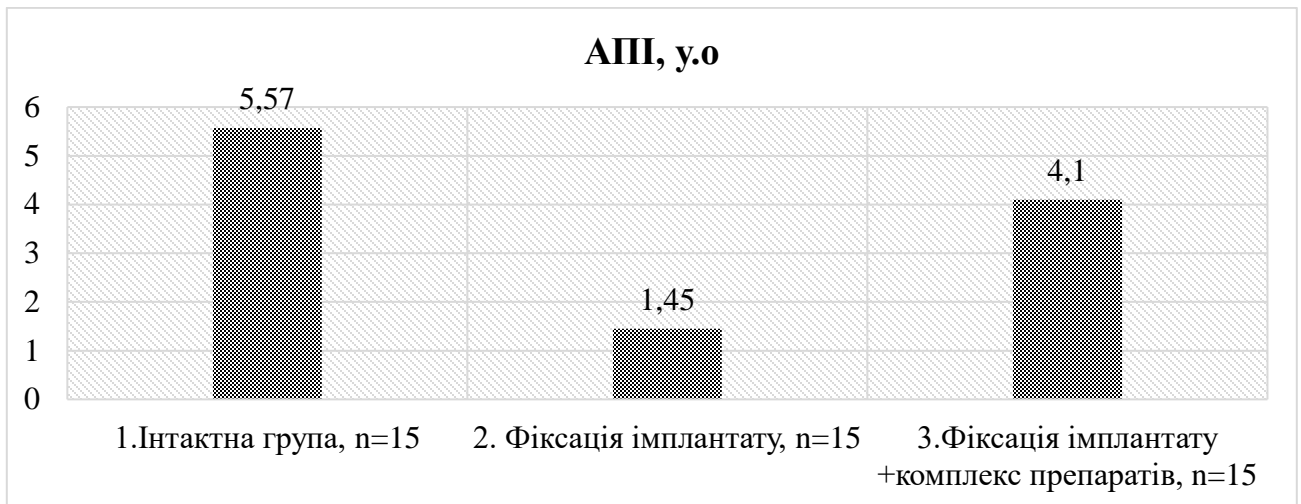


Рис. 6.13 Вплив лікувального комплексу препаратів на показники антиоксидантно-прооксидантної системи (індекс АШ) в гомогенатах ясен щурів після фіксації імплантату.

Стан місцевої неспецифічної резистентності та мікробного обсіменіння у тварин після фіксації імплантату оцінювали за активністю лізоциму та уреазі з подальшим розрахунком ступеня дисбіозу, що дозволило кількісно охарактеризувати взаємозв'язок між напруженістю антимікробного захисту та вираженістю мікробної контамінації у тканинах ротової порожнини. Такий підхід є інформативним для відображення змін мікробіоценозу, оскільки одночасно враховує як показник мікробного навантаження, так і стан одного з ключових факторів місцевої неспецифічної резистентності.

Після фіксації імплантату зареєстровано суттєве підвищення активності уреазі – з  $0,78 \pm 0,05$  до  $1,21 \pm 0,08$  мккат/кг (рис. 6.14). Наведена динаміка демонструє посилення ферментативної активності, пов'язаної з мікробною контамінацією, що є важливим маркером зростання інтенсивності мікробного обсіменіння в умовах імплантаційного впливу. Одночасно в цих же умовах зафіксовано зниження активності лізоциму зі  $110 \pm 6$  до  $76 \pm 3$  Од/л (рис. 6.15). Зменшення лізоцимної активності відображає пригнічення одного з базових

компонентів місцевого антимікробного захисту, що створює передумови для підтримання та прогресування мікробної контамінації.

Поєднання двох односпрямованих змін – зростання уреазної активності на тлі зниження лізоцимної активності – відображає посилення впливу умовно-патогенної мікробіоти за умов ослаблення основного антимікробного фактору, що є характерною ознакою порушення локальної резистентності після фіксації імплантату. Це підтверджувалося інтегральною оцінкою дисбіотичних зрушень: ступінь дисбіозу збільшувався з  $1,05 \pm 0,09$  до  $1,52 \pm 0,10$  (рис. 6.16). Зростання цього показника характеризує зсув мікробіоценозу у бік дисбіотичних змін, тобто формування умов, за яких мікробне обсіменіння підтримується на тлі зниження місцевої неспецифічної резистентності.

Отримані дані (рис. 6.14–6.16) демонструють, що фіксація імплантату супроводжується порушенням балансу “антимікробний захист – мікробне навантаження”: підвищенням активності уреазу, зниженням активності лізоциму та зростанням ступеня дисбіозу, що в сукупності відображає формування дисбіотично орієнтованих змін у локальному мікробіоценозі.



Рис. 6.14 Показники стану неспецифічного імунітету (активність уреазу) в яснах щурів після фіксації імплантату та під впливом лікувального комплексу препаратів

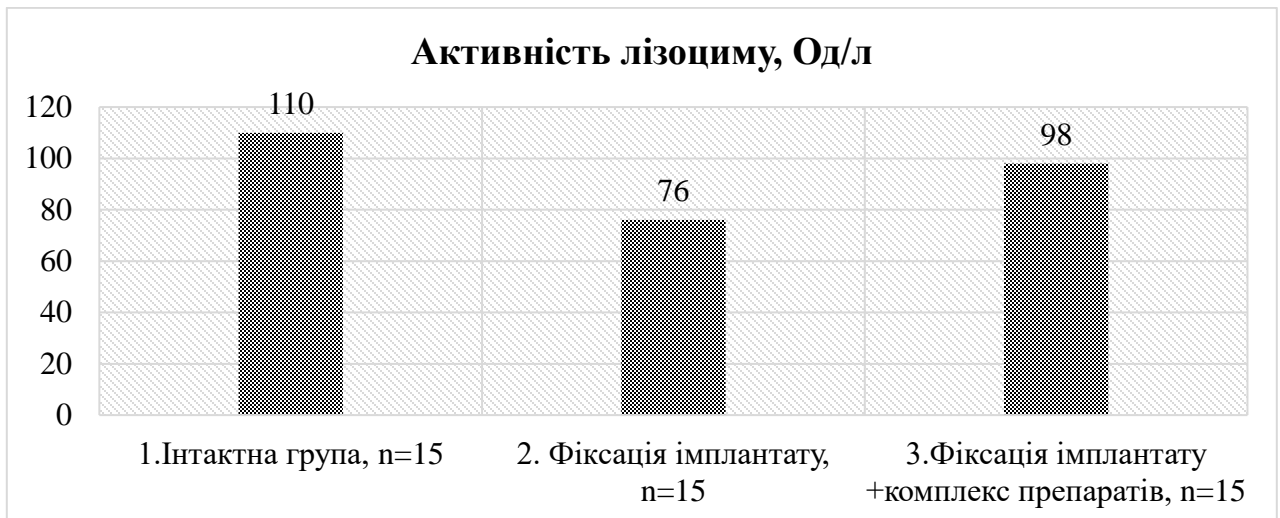


Рис. 6.15 Показники стану неспецифічного імунітету (активність лізоциму) в яснах щурів після фіксації імплантату та під впливом лікувального комплексу препаратів

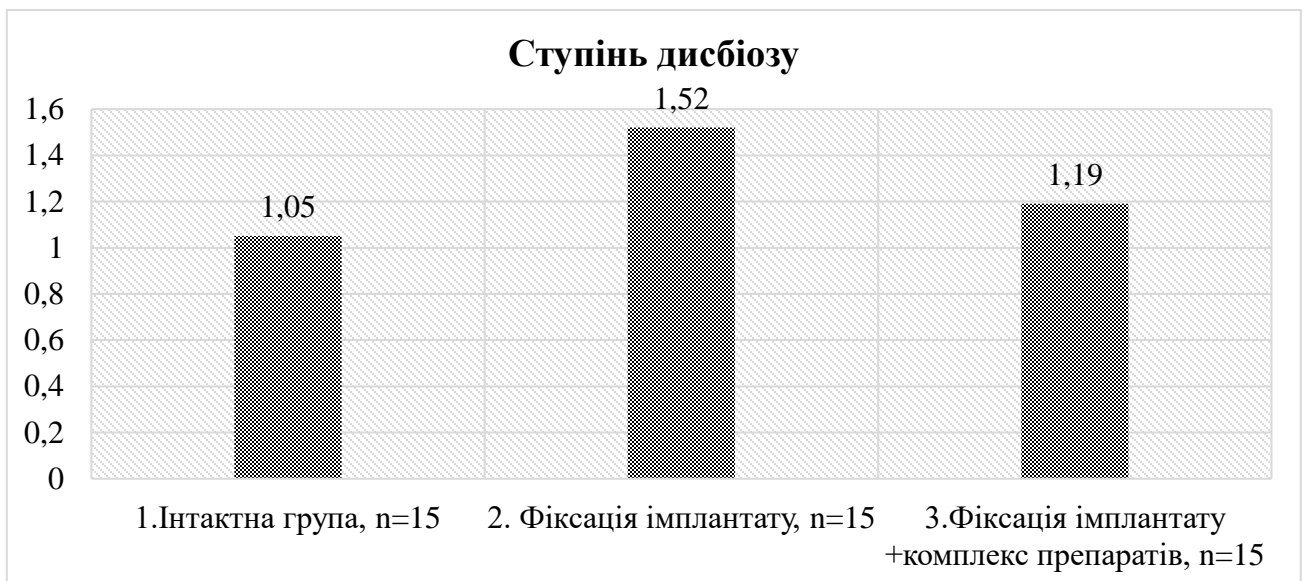


Рис. 6.16 Показники стану неспецифічного імунітету (ступінь дисбіозу) в яснах щурів після фіксації імплантату та під впливом лікувального комплексу препаратів

Після застосування лікувального комплексу відмічено сприятливі зрушення у системі «антимікробний захист – мікробна контамінація», що було

об'єктивізовано за динамікою активності уреазі, лізоциму та інтегрального показника дисбіозу. Зокрема, активність уреазі знижувалася до  $0,90 \pm 0,07$  мккат/кг, що відображає зменшення мікробного навантаження. Одночасно активність лізоциму підвищувалася до  $98 \pm 5$  Од/л, тобто фіксувалося посилення місцевого неспецифічного антимікробного захисту. Відповідно ступінь дисбіозу зменшувався до  $1,19 \pm 0,09$ , що свідчить про часткове відновлення мікробіоценотичної рівноваги. Сукупність зазначених змін характеризує антимікробну спрямованість лікувального комплексу та підвищення місцевої неспецифічної резистентності, однак слід підкреслити, що за отриманими значеннями повної нормалізації мікробіоценозу досягнуто не було.

Біохімічна оцінка кісткової тканини верхньої щелепи в зоні імплантації підтвердила, що фіксація імплантату супроводжується активацією процесів ремоделювання з одночасними ознаками посилення як репаративно-остеогенної, так і резорбційної складових. Для кількісної характеристики цих змін використано показники, що відображають протеолітичну активність та деградацію органічного матриксу кістки.

Показник загальної протеолітичної активності (ЗПА), який у межах дослідження розглядався як індикатор колагеноутворення та репаративних процесів, у 2-й групі (фіксація імплантату без терапії) зростав з  $294,32 \pm 14,21$  до  $452,34 \pm 21,32$  мккат/кг (рис. 6.17). Це свідчить про суттєве посилення метаболічної активності в кістковій тканині після імплантації, що відповідає активації ремоделювання. На тлі застосування лікувального комплексу ЗПА зростала ще більше – до  $531,24 \pm 26,14$  мккат/кг (рис. 6.17), що відображає стимулювальний вплив терапії на колагеноутворюючу та репаративну складову кісткового метаболізму в зоні імплантації.

Водночас паралельно реєструвалися зміни маркера резорбції – активності еластази в кістковій тканині. Після фіксації імплантату цей показник

підвищувався з  $14,82 \pm 1,12$  до  $40,01 \pm 2,21$  мккат/кг (рис. 6.18), що відображає посилення процесів деградації органічного матриксу кістки та зростання резорбційної активності у межах активованого ремоделювання. Застосування лікувального комплексу супроводжувалося зниженням активності еластази до  $17,05 \pm 1,34$  мккат/кг (рис. 6.18), тобто показник наближався до вихідних значень. Така динаміка свідчить про гальмування надмірної деградації органічного матриксу та зменшення резорбційної активності в кістковій тканині в умовах терапевтичної корекції.

Отже, за результатами біохімічного аналізу кісткової тканини верхньої щелепи (рис. 6.17, 6.18) фіксація імплантату супроводжується активацією ремоделювання, а застосування лікувального комплексу поєднувалося зі стимуляцією репаративно-колагеноутворюючих процесів (зростання ЗПА до  $531,24 \pm 26,14$  мккат/кг) на тлі обмеження надмірної резорбції (зниження еластази до  $17,05 \pm 1,34$  мккат/кг), що в сукупності відображає сприятливу спрямованість впливу комплексу на перебіг кісткового метаболізму в зоні імплантації.

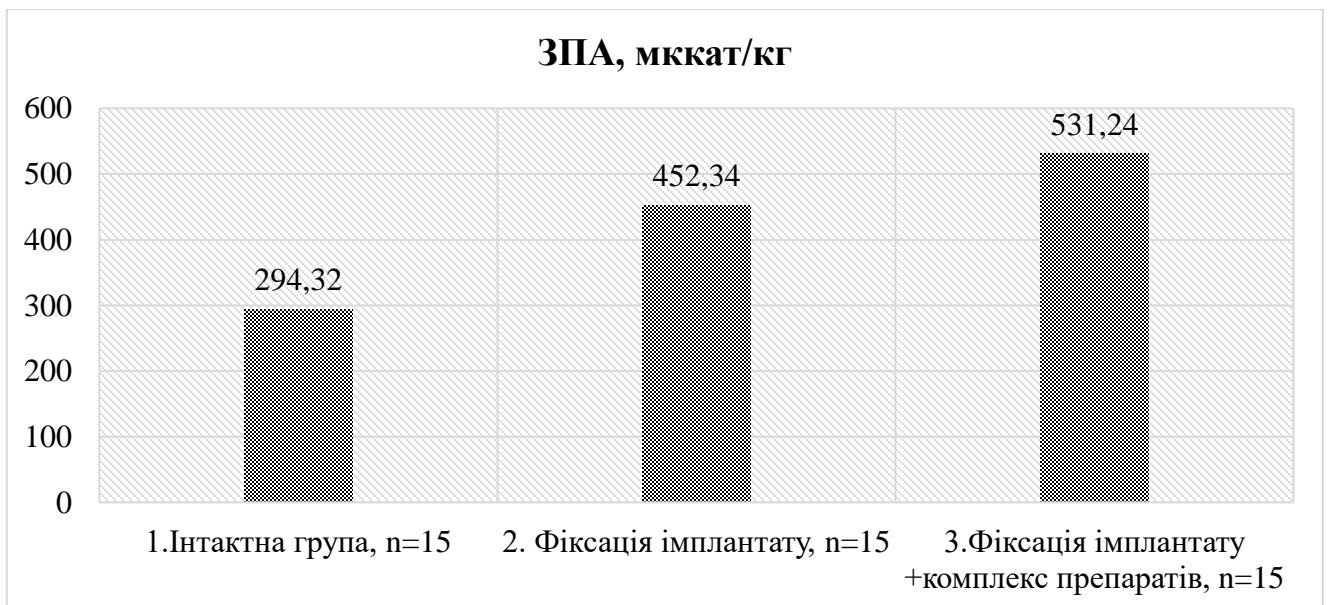


Рис. 6.17 Вплив лікувального комплексу препаратів на показники стану кісткової тканин верхньої щелепи щурів (загальна протеолітична активність) після фіксації імплантату



Рис. 6.18 Вплив лікувального комплексу препаратів на показники стану кісткової тканин верхньої щелепи щурів (активність еластази) після фіксації імплантату

Подальший аналіз маркерів кісткоутворення та резорбції підтвердив, що після фіксації імплантату у кістковій тканині верхньої щелепи формується дисбаланс остеобластично-остеокластичної активності, а застосування лікувального комплексу має нормалізувальний ефект щодо цього співвідношення. Для характеристики спрямованості ремоделювання використано ферментативні показники, що відображають остеогенну та резорбційну складові, а також їх інтегральне співвідношення.

У 2-й групі (фіксація імплантату без терапевтичної корекції) зафіксовано підвищення активності лужної фосфатази (ЛФ) з  $24,72 \pm 1,23$  до  $33,14 \pm 1,47$  мккат/кг (рис. 6.19). Одночасно активність кислої фосфатази (КФ) зростала ще

більш виражено – з  $3,0 \pm 0,24$  до  $8,21 \pm 0,37$  мккат/кг (рис. 6.20). Таким чином, після імплантації спостерігалось одночасне посилення ферментативних проявів як кісткоутворення, так і резорбції, що відповідає загальній активації ремоделювання у зоні імплантації.

Водночас саме співвідношення між цими процесами було зміненим у бік резорбційної компоненти, про що свідчила динаміка індексу мінералізації (ЛФ/КФ). У 2-й групі індекс знижувався з  $8,24 \pm 0,65$  до  $4,03 \pm 0,27$  (рис. 6.21). Зменшення показника ЛФ/КФ відображає порушення рівноваги між остеогенезом і резорбцією та характеризує переважання резорбційної ланки в процесах ремоделювання кісткової тканини після фіксації імплантату.

Наведені зміни активності ЛФ та КФ у поєднанні зі зниженням індексу мінералізації (ЛФ/КФ) демонструють, що в умовах імплантації без терапевтичної підтримки ремоделювання кісткової тканини відбувається на тлі функціональної нерівноваги з домінуванням резорбційних процесів, що наочно представлено на рис. 6.19–6.21.

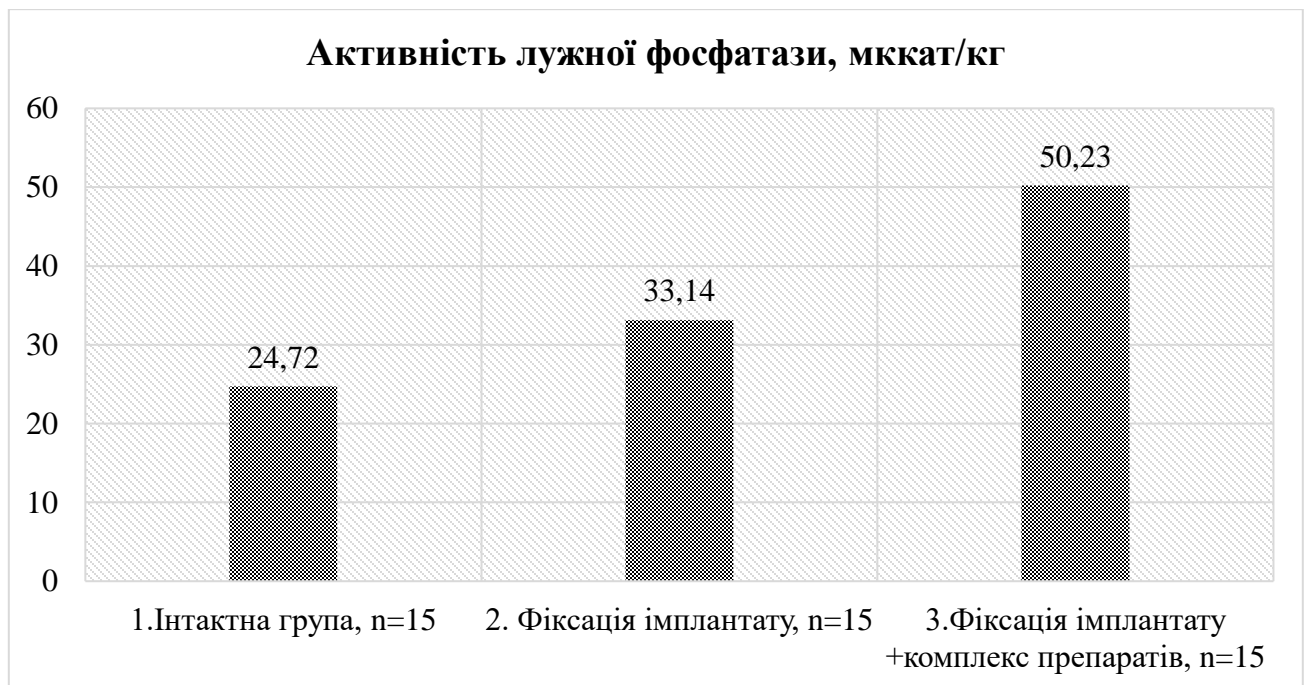


Рис. 6.19 Вплив лікувального комплексу препаратів на показники стану кісткової тканин верхньої щелепи щурів (активність лужної фосфатази) після фіксації імплантату

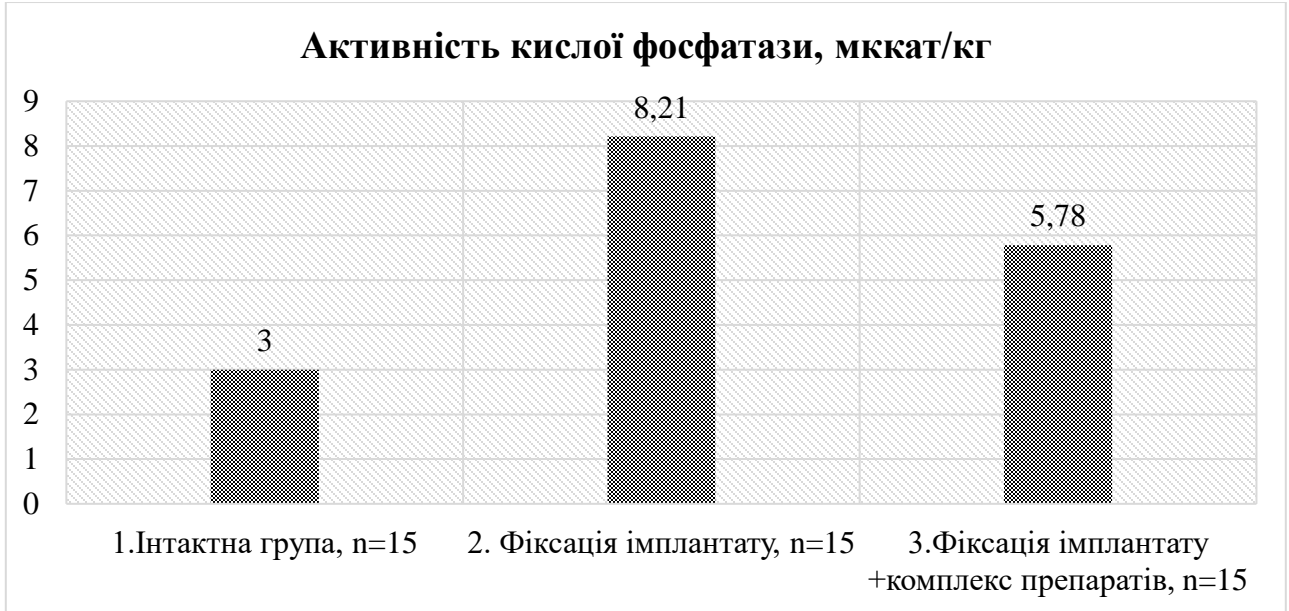


Рис. 6.20 Вплив лікувального комплексу препаратів на показники стану кісткової тканин верхньої щелепи щурів (активність кислої фосфатази) після фіксації імплантату

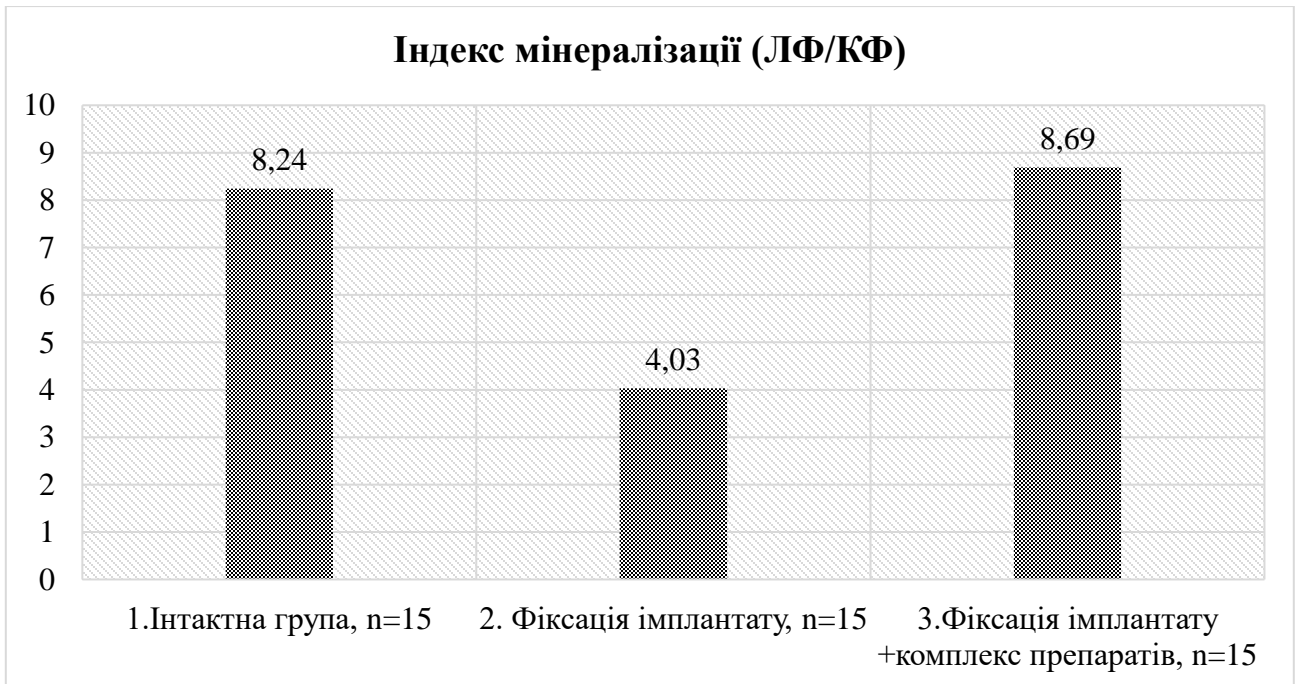


Рис. 6.21 Вплив лікувального комплексу препаратів на показники стану кісткової тканин верхньої щелепи щурів (Індекс мінералізації) після фіксації імплантату

На тлі застосування лікувального комплексу було зафіксовано виразну спрямованість змін маркерів кісткового ремоделювання у бік відновлення рівноваги «остеогенез–резорбція». Зокрема, активність лужної фосфатази зростала до  $50,23 \pm 2,36$  мккат/кг, що відображає підсилення ферментативного компонента, асоційованого з процесами кісткоутворення. Одночасно активність кислої фосфатази знижувалася до  $5,78 \pm 0,42$  мккат/кг, тобто реєструвалося послаблення резорбційної складової в зоні імплантації. Інтегрально ці зрушення підтверджувалися динамікою індексу мінералізації (ЛФ/КФ), який підвищувався до  $8,69 \pm 0,53$ , тобто до рівня, зіставного з інтактною групою. Таким чином, сукупність змін ЛФ, КФ та ЛФ/КФ узгоджується з висновком про пригнічення резорбції та посилення кісткоутворення під впливом запропонованої терапевтичної корекції, що свідчить про нормалізацію ферментативних маркерів ремоделювання кісткової тканини в умовах застосування лікувального комплексу.

Системні прояви запальної реакції та порушення регуляції протеолізу оцінювали у сироватці крові за показниками загальної протеолітичної активності (ЗПА), вмісту інгібітора трипсину (ІТ) та індексу ІТ/ЗПА, що дозволило охарактеризувати стан системи «протеоліз–інгібітори» після фіксації імплантату. Після імплантації у 2-й групі відмічено чіткий зсув у бік протеолітичної активації: ЗПА зростала з  $1,75 \pm 0,12$  до  $3,0 \pm 0,21$  нкат/л (рис. 6.22), тобто реєструвалося суттєве підвищення загального протеолітичного потенціалу крові. Паралельно вміст інгібітора трипсину знижувався з  $1,24 \pm 0,87$  до  $1,08 \pm 0,51$  мккат/л (рис. 6.23), що відображає послаблення антипротеазної ланки регуляції. Відповідно індекс ІТ/ЗПА зменшувався з  $0,71 \pm 0,05$  до

0,33±0,02 (рис. 6.24), що інтегрально характеризує дисбаланс у системі «протеоліз–інгібітори» саме у напрямі переважання протеолітичних процесів. Отже, наведені показники (рис. 6.22–6.24) демонструють, що фіксація імплантату асоціюється не лише з локальними, але й із системними зрушеннями, які проявляються підвищенням протеолітичної активності та відносним зниженням інгібіторного контролю.



Рис. 6.22 Вплив лікувального комплексу препаратів на біохімічні показники (Загальна протеолітична активність) в сироватці крові щурів після фіксації імплантату

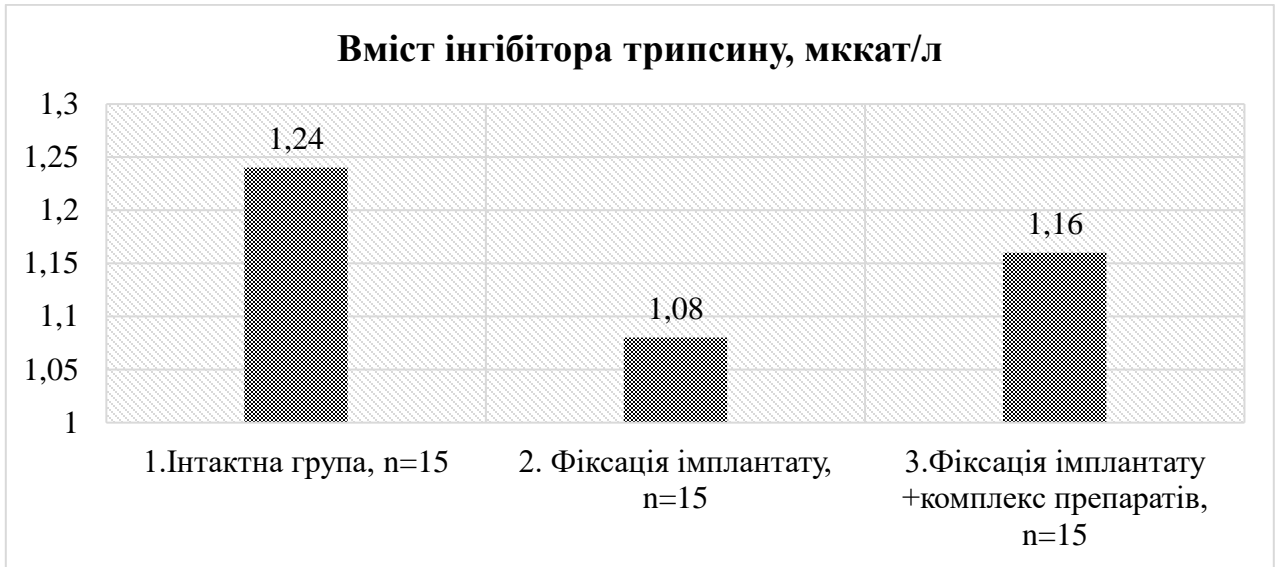


Рис. 6.23 Вплив лікувального комплексу препаратів на біохімічні показники (Вміст інгібітора трипсину) в сироватці крові щурів після фіксації імплантату

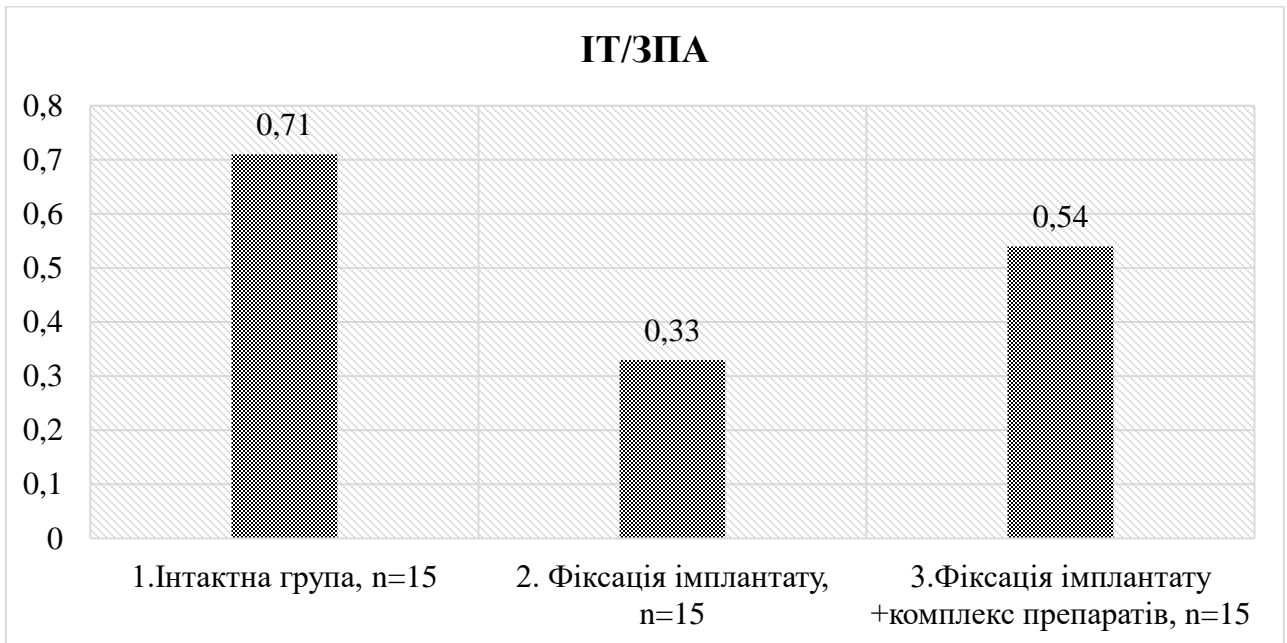


Рис. 6.24 Вплив лікувального комплексу препаратів на біохімічні показники (ІТ/ЗПА) в сироватці крові щурів після фіксації імплантату

Застосування лікувального комплексу сприяло корекції порушень системи «протеоліз–інгібітори» у сироватці крові, що було відображено узгодженими

змінами трьох взаємопов'язаних показників – загальної протеолітичної активності, вмісту інгібітора трипсину та їх інтегрального співвідношення. Так, на тлі терапевтичної корекції ЗПА знижувалася до  $2,12 \pm 0,16$  нкат/л, що свідчить про послаблення надмірної протеолітичної активації, яка реєструвалася після фіксації імплантату у 2-й групі. Водночас вміст інгібітора трипсину становив  $1,16 \pm 0,75$  мккат/л, тобто відмічалася тенденція до відновлення інгібіторної ланки регуляції протеолізу. Інтегрально це підтверджувалося підвищенням індексу ІТ/ЗПА до  $0,54 \pm 0,03$ , що характеризує часткове відновлення антипротеазного потенціалу крові та відповідне зменшення системного протеолітичного навантаження в умовах застосування лікувального комплексу.

Паралельно показники ПОЛ–АОС у сироватці крові підтвердили, що фіксація імплантату супроводжується розвитком оксидативного стресу на системному рівні, а також засвідчили можливість його корекції під впливом лікувального комплексу. У 2-й групі після імплантації реєстрували пригнічення ферментної ланки антиоксидантного захисту: активність каталази знижувалася з  $0,24 \pm 0,01$  до  $0,14 \pm 0,01$  мкат/л (рис. 6.25). Одночасно спостерігали зростання інтенсивності ліпопероксидації, про що свідчив підвищений вміст малонового діальдегіду (МДА) з  $0,55 \pm 0,02$  до  $0,70 \pm 0,03$  ммоль/л (рис. 6.26). Відповідно інтегральний антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ) зменшувався з  $4,36 \pm 0,21$  до  $1,9 \pm 0,10$  у.о. (рис. 6.27). Сукупність цих змін відображає системний дисбаланс ПОЛ–АОС у напрямі переважання прооксидантних процесів, тобто формування оксидативного стресу після імплантації, що наочно представлено на рис. 6.25–6.27.



Рис. 6.25 Вплив лікувального комплексу препаратів на показники антиоксидантно-прооксидантної системи (Активність каталази) в сироватці крові щурів після фіксації імплантату

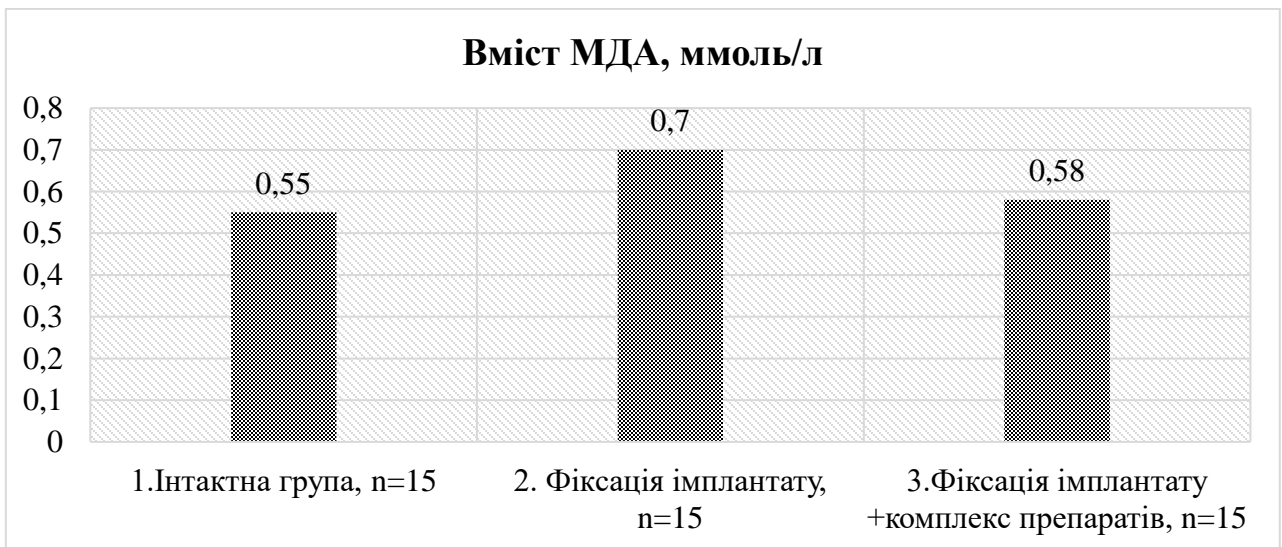


Рис. 6.26 Вплив лікувального комплексу препаратів на показники антиоксидантно-прооксидантної системи (Вміст МДА) в сироватці крові щурів після фіксації імплантату

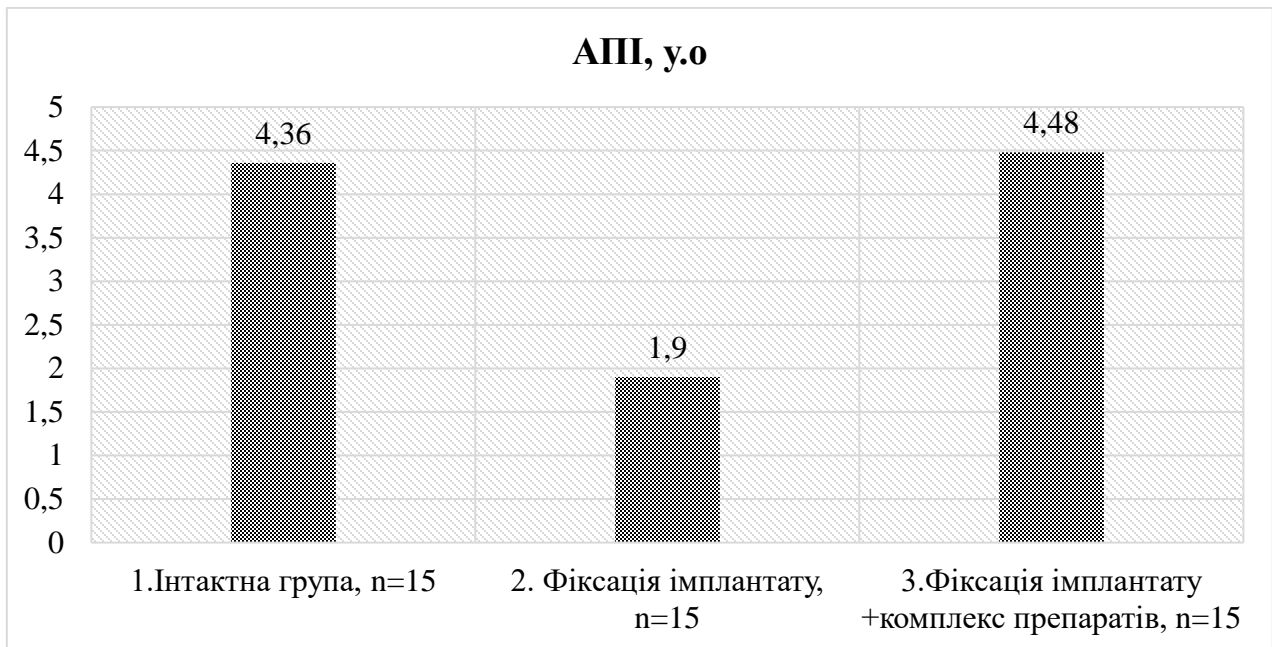


Рис. 6.27 Вплив лікувального комплексу препаратів на показники антиоксидантно-прооксидантної системи (АПІ) в сироватці крові щурів після фіксації імплантату

Після місячного застосування комплексу активність каталази підвищувалася до  $0,26 \pm 0,02$  мкат/л, вміст МДА знижувався до  $0,58 \pm 0,02$  ммоль/л, а АПІ зростав до  $4,48 \pm 0,24$  у.о, що відповідає відновленню системного антиоксидантного потенціалу та зменшенню інтенсивності ліпопероксидації.

Отже, фіксація імплантату у щурів індукує комплекс метаболічних порушень, які включають активацію запалення й протеолізу в тканинах ясен, інтенсифікацію процесів ПОЛ із пригніченням АОС, зниження місцевої неспецифічної резистентності та розвиток дисбіозу, а також дисбаланс ремоделювання кісткової тканини з підвищенням резорбційної активності. Застосування лікувального комплексу протягом 30 діб після імплантації супроводжується зниженням активності ферментів-маркерів запалення в яснах (кислої фосфатази та еластази), нормалізацією показників ПОЛ-АОС у локальних тканинах і сироватці крові, зменшенням активності уреазы та ступеня

дисбіозу з одночасним підвищенням активності лізоциму, а також стабілізацією кісткового ремоделювання за рахунок посилення остеогенезу (ЗПА, лужна фосфатаза) і гальмування резорбції (еластаза, кисла фосфатаза) з відновленням індексу мінералізації.

Метою клінічного етапу дослідження була оцінка ефективності застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу у пацієнтів із атеросклерозом на тлі періімплантиту за динамікою показників запалення тканин пародонту та стану гігієни порожнини рота. Актуальність цього етапу зумовлена тим, що періімплантит як інфекційно-запальне ураження навколоімплантатних тканин із втратою кісткової опори демонструє подібність патогенетичних механізмів до пародонтиту, а частота ускладнень зростає зі збільшенням кількості імплантацій. За даними літератури, базова протоколізована терапія, спрямована переважно на санацію біоплівки, не завжди забезпечує стійкий клінічний ефект, що обґрунтовує доцільність багатокomпонентних підходів із протизапальною, антиоксидантною, антидисбіотичною та остеопротекторною спрямованістю [146, 292, 143, 95]. У зв'язку з поставленими завданнями клінічного етапу в пацієнтів двох клінічних груп було організовано поетапний моніторинг стану тканин пародонта та гігієни порожнини рота з використанням стандартизованих індексних показників. Зокрема, у динаміці оцінювали індекс РМА, індекс кровоточивості, а також гігієнічні індекси Silness–Löe і Stallard у вихідному стані та у визначені контрольні терміни – через 3 місяці, 6 місяців і 1 рік лікування (рис. 6.28–6.31). Така схема спостереження дозволила зіставити ранні й віддалені зміни клінічних показників у залежності від застосованої терапевтичної стратегії.

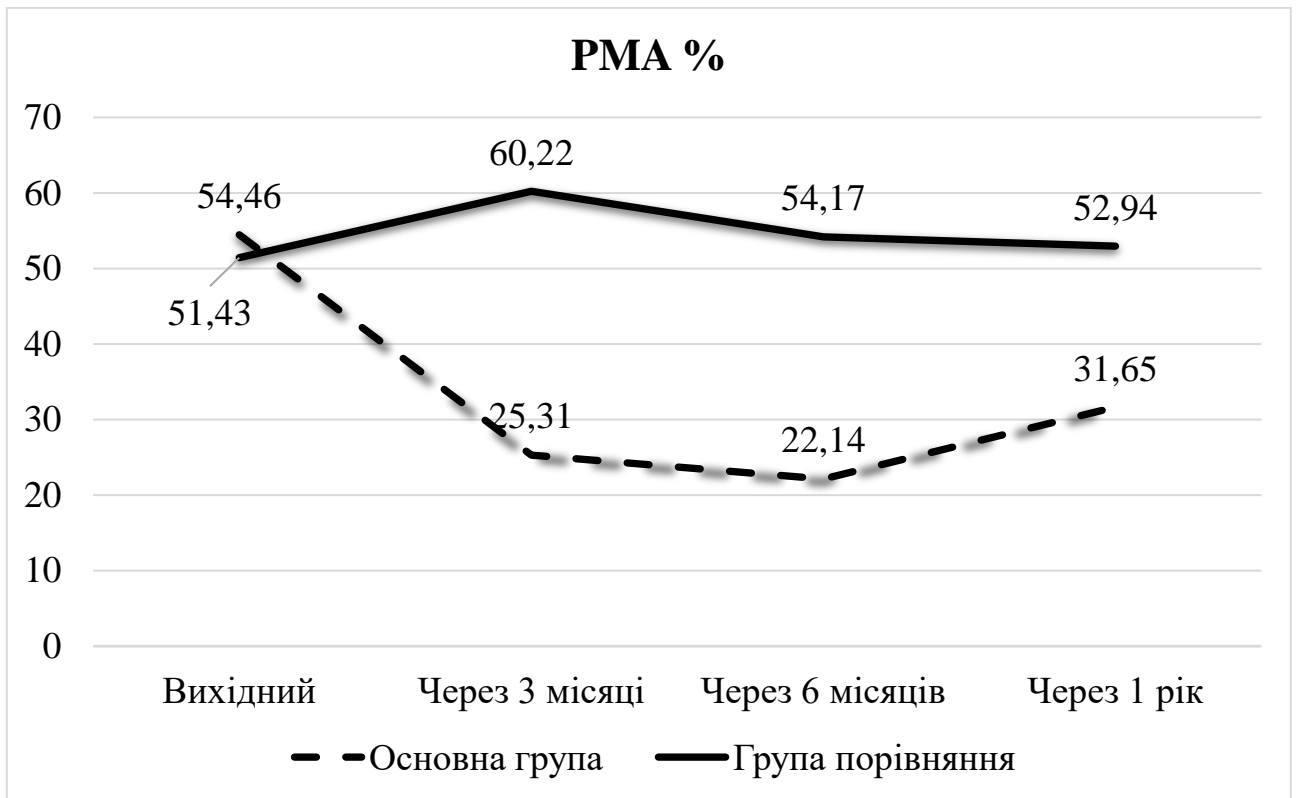


Рис. 6.28 Стан пародонту (індекс РМА%) у пацієнтів з периімплантитом під час лікування

На старті спостереження в обох групах констатовано виражені запально-деструктивні зміни тканин пародонта. Середні значення РМА перевищували 50 %, що відповідає середньому ступеню ураження, а індекс кровоточивості становив понад 1,3 ум. од., підтверджуючи активний перебіг запалення ясен. Таким чином, вихідні індексні характеристики вказували на клінічно значущий запальний фон і засвідчували необхідність оцінки не лише безпосереднього ефекту лікування, але й його стійкості упродовж тривалого періоду спостереження.

Водночас подальша динаміка індексів суттєво відрізнялася залежно від терапевтичної стратегії. У групі порівняння, де застосовували лише базову

протоколізовану терапію, вже через 3 місяці відмічено погіршення показника РМА: він збільшився з  $51,43 \pm 4,94$  до  $60,22 \pm 5,89$  % (рис. 6.28). Це свідчить, що в ранній термін спостереження в межах даного підходу не було досягнуто стабілізації запального процесу, а навпаки – фіксувалася тенденція до посилення запальних проявів, відображених у частці уражених ділянок ясен.

Паралельно індекс кровоточивості в цій групі практично не змінився: з  $1,41 \pm 0,14$  до  $1,48 \pm 0,14$  ум. од. (рис. 6.29). Таким чином, за показником кровоточивості не відмічено клінічно значущої позитивної динаміки на 3-му місяці, що узгоджується з одночасним зростанням РМА і в цілому характеризує недостатню ефективність базової протоколізованої терапії щодо раннього контролю активності запалення у тканинах ясен у даного контингенту пацієнтів.

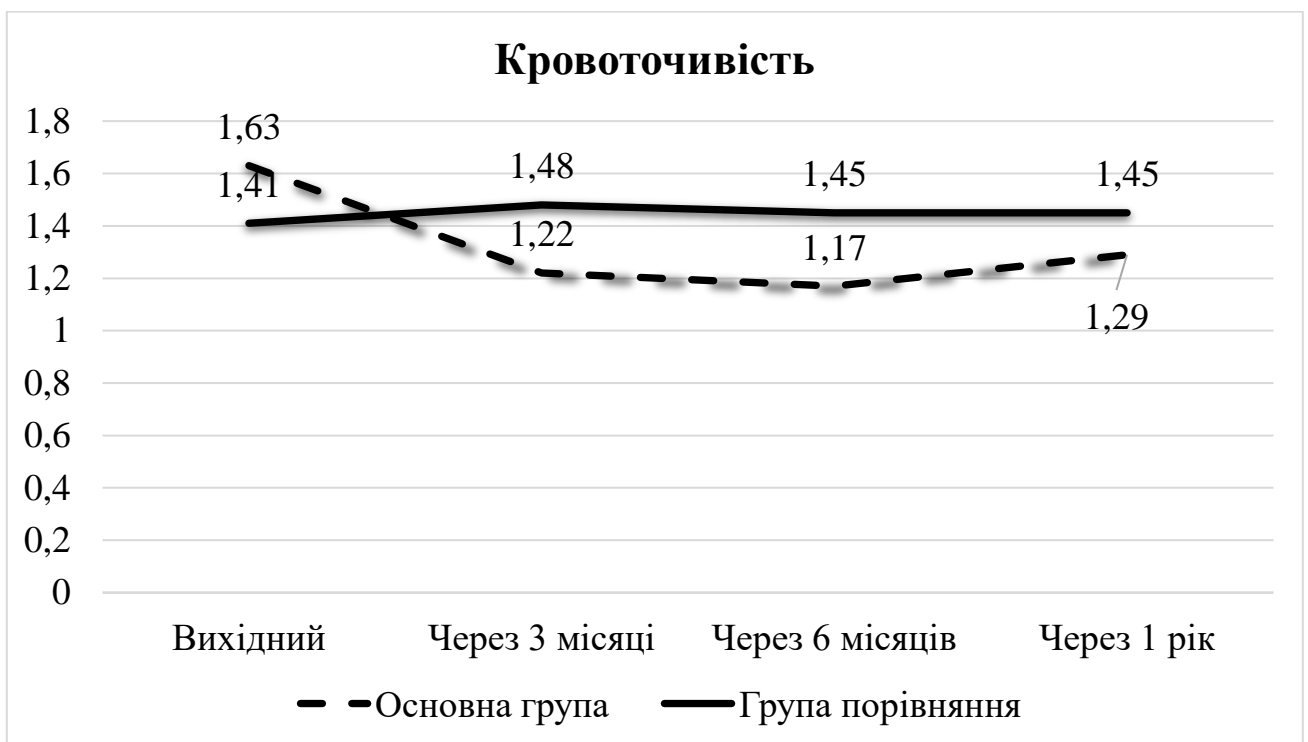


Рис. 6.29 Стан пародонту (індекс кровоточивості) у пацієнтів з перімплантитом під час лікування

Надалі в групі порівняння, де застосовували лише базову протоколізовану терапію, у віддалені терміни спостереження відмічали переважно незначні коливання індексу РМА. Через 6 місяців РМА зменшувався до  $54,17 \pm 5,37$  %, а через 1 рік – до  $52,94 \pm 5,25$  %. Отже, після початкового зростання на 3-му місяці показник повертався до значень, близьких до вихідних, однак не демонстрував вираженої тенденції до стійкого зниження. Паралельно індекс кровоточивості у цій групі утримувався на стабільно високому рівні впродовж усього періоду спостереження –  $1,45 \pm 0,13$ – $1,45 \pm 0,15$  ум. од. Таким чином, базова терапія асоціювалася лише з мінімальним зменшенням інтенсивності запалення без формування чіткої та стійкої позитивної динаміки, а також без досягнення клінічно значущої ремісії протягом року спостереження.

Натомість в основній групі включення розробленого лікувально-профілактичного комплексу асоціювалося з виразною позитивною динамікою індексних показників уже на ранніх етапах спостереження. Через 3 місяці РМА знижувався з  $54,46 \pm 5,22$  до  $25,31 \pm 2,34$  %, тобто фіксувалося істотне зменшення вираженості запального ураження ясен. Одночасно зменшувався і показник кровоточивості – з  $1,63 \pm 0,15$  до  $1,22 \pm 0,11$  ум. од. Такі зміни відображають раннє послаблення активності запального процесу у тканинах пародонта в умовах застосування комплексу.

На 6-му місяці спостереження в основній групі досягнуто подальшого поліпшення: РМА знижувався до  $22,14 \pm 2,09$  %, а кровоточивість – до  $1,17 \pm 0,10$  ум. од. Отримані значення свідчать про стабілізацію запальної відповіді та збереження тенденції до зменшення запальних проявів у середньостроковій перспективі. Через 1 рік РМА дещо підвищувався до  $31,65 \pm 3,18$  %, однак залишався істотно нижчим за вихідний рівень і показники групи порівняння; індекс кровоточивості утримувався на рівні  $1,29 \pm 0,12$  ум. од. Отже, упродовж року в основній групі зберігався досягнутий протизапальний ефект із більш

сприятливою динамікою порівняно з базовою терапією, що проявлялося як нижчими значеннями РМА, так і стабільнішими показниками кровоточивості.

Узагальнено, наведені дані демонструють, що застосування лікувально-профілактичного комплексу забезпечує швидке зниження активності запалення та підтримання досягнутого ефекту впродовж року спостереження, тоді як при базовій терапії спостерігається лише мінімальна позитивна динаміка без вираженої ремісії.

Оцінка показників гігієни порожнини рота підтвердила, що на старті спостереження групи були зіставними за рівнем гігієнічного навантаження. У групі порівняння індекс Silness–Löe становив  $2,13 \pm 0,21$  бала, індекс Stallard –  $2,25 \pm 0,22$  бала, тоді як в основній групі –  $2,25 \pm 0,20$  та  $2,48 \pm 0,23$  бала відповідно. Таким чином, вихідні значення свідчили про подібний, достатньо високий рівень нальоту в обох групах, що є важливим з огляду на взаємозв'язок гігієнічного стану та підтримання запального процесу.

У групі порівняння в динаміці спостереження зміни гігієнічних індексів були мінімальними. Через 3 місяці Silness–Löe становив  $2,11 \pm 0,22$  бала, Stallard –  $2,14 \pm 0,21$  бала; через 6 місяців Silness–Löe навіть зростав до  $2,21 \pm 0,22$  бала при Stallard  $2,17 \pm 0,21$  бала; через 1 рік показники практично відповідали вихідним –  $2,14 \pm 0,20$  та  $2,18 \pm 0,22$  бала. Така динаміка опосередковано вказує на відсутність стійкого гігієнічного ефекту при застосуванні лише базової терапії, оскільки впродовж року не сформувалося виразного та стабільного зниження індексів, що відображають кількість і розповсюдженість зубного нальоту.

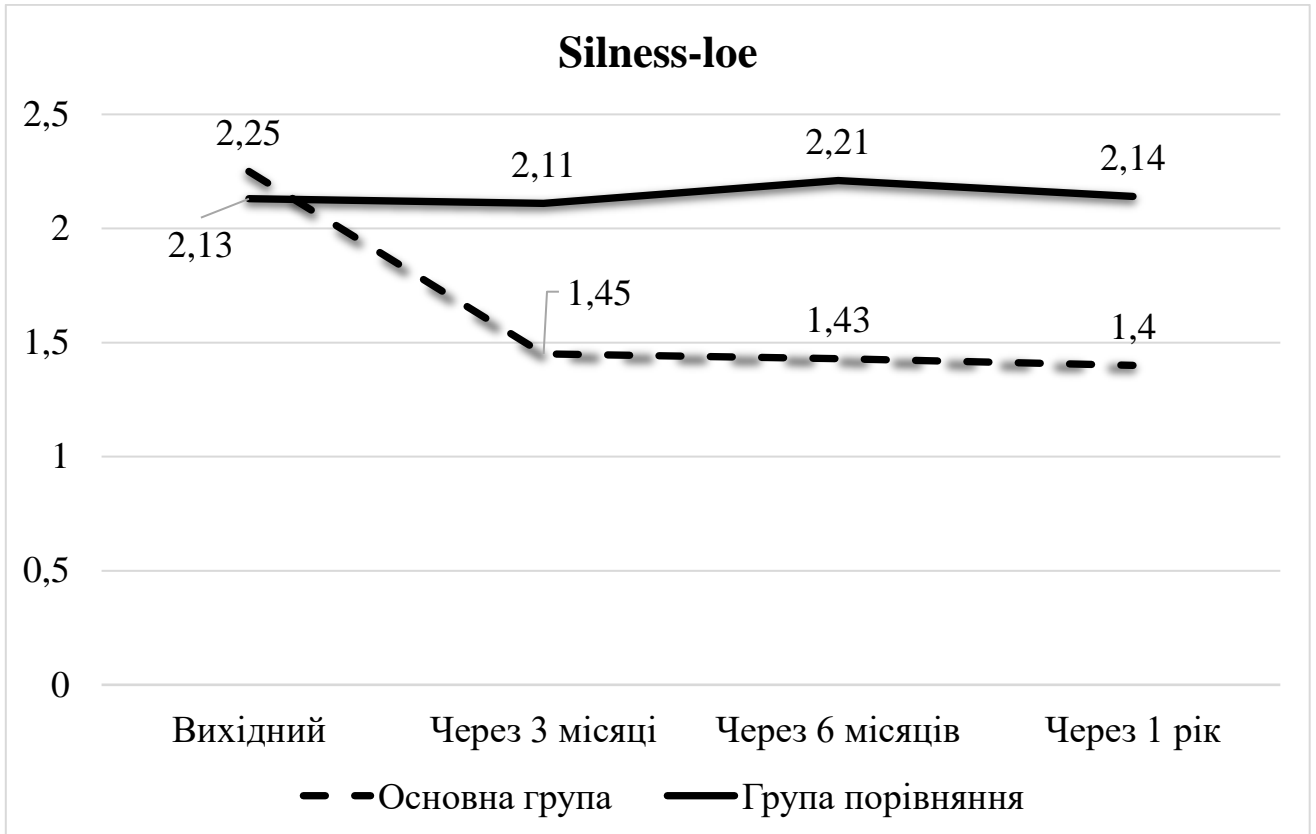


Рис. 6.30 Стан гігієни порожнини рота (індекс Silness-loe) у пацієнтів з перімплантитом під час застосування лікувально-профілактичного комплексу

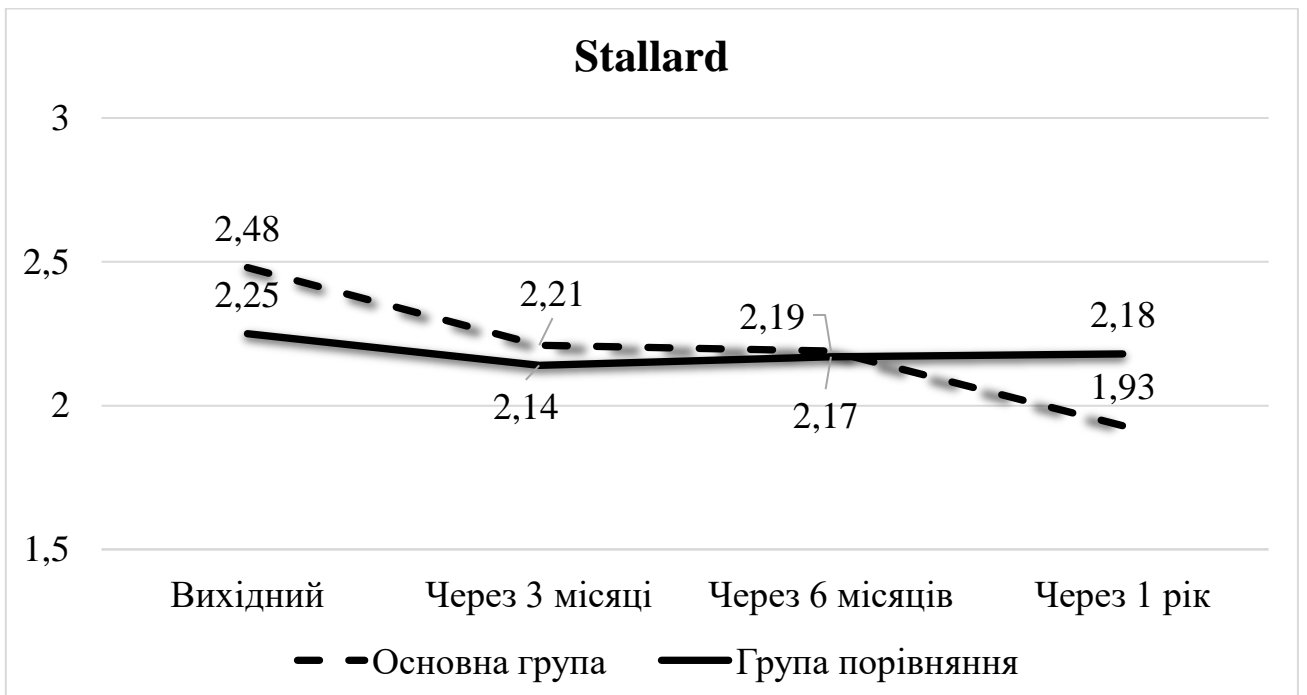


Рис. 6.31 Стан гігієни порожнини рота (індекс Stallard) у пацієнтів з перімплантитом під час застосування лікувально-профілактичного комплексу

У пацієнтів основної групи додавання лікувально-профілактичного комплексу супроводжувалося суттєвішим поліпшенням гігієнічного статусу, що відповідає концепції багатокомпонентного втручання з модифікацією біоплівкового середовища та посиленням місцевих захисних механізмів [146, 292, 143, 95]. У пацієнтів основної групи додавання лікувально-профілактичного комплексу супроводжувалося чіткою та послідовною позитивною динамікою гігієнічних індексів, що свідчить про зменшення рівня нальоту та покращення гігієнічного стану порожнини рота упродовж усього періоду спостереження. Уже через 3 місяці індекс Silness–Löe зменшився до  $1,45 \pm 0,13$  бала, що відображає суттєве зниження гігієнічного навантаження в ранній термін після початку лікування. Через 6 місяців показник стабілізувався на рівні  $1,43 \pm 0,12$  бала, а через 1 рік утримувався на ще нижчому рівні –  $1,40 \pm 0,12$  бала. Отже, для індексу Silness–Löe була характерною не лише рання позитивна відповідь, але й подальше закріплення досягнутого ефекту із збереженням поліпшених значень у віддалений термін.

Динаміка індексу Stallard у основній групі мала інші часові особливості: на ранніх етапах зміни були менш вираженими. Так, через 3 місяці Stallard становив  $2,21 \pm 0,21$  бала, а через 6 місяців –  $2,19 \pm 0,20$  бала, тобто спостерігалось лише помірне зниження без різкої ранньої редукації показника. Водночас через 1 рік було досягнуто більш вираженого поліпшення – індекс зменшився до  $1,93 \pm 0,18$  бала. Така траєкторія змін свідчить про поступове формування стійкішого гігієнічного ефекту в довготривалій перспективі, що проявляється більш помітним зниженням показника на віддаленому етапі спостереження.

Таким чином, у межах основної групи встановлено, що застосування лікувально-профілактичного комплексу асоціюється з стійким поліпшенням гігієнічного статусу за двома індексами, хоча часовий профіль змін був різним: Silness–Löe демонстрував швидку і стабільну редукцію вже з 3-го місяця, тоді як Stallard характеризувався більш поступовою позитивною динамікою з чіткішим зниженням через 1 рік. У сукупності це відображає зменшення нальоту та підтримання поліпшених гігієнічних показників упродовж року спостереження.

Узагальнюючи результати клінічного етапу, встановлено, що застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу в пацієнтів із атеросклерозом на тлі періімплантиту забезпечує виражене та стійке зниження інтенсивності запальної реакції пародонту за індексами РМА і кровоточивості, а також сприяє істотному поліпшенню гігієни порожнини рота за індексами Silness–Löe і Stallard упродовж року спостереження, суттєво перевищуючи ефект базової протоколізованої терапії. Отримані дані підтверджують доцільність мультикомпонентної корекції, оскільки при її застосуванні досягалося не лише зменшення запалення, але й більш виражена та стійка позитивна динаміка гігієнічних показників у довгостроковому періоді, що є важливим у контексті тривалого спостереження та профілактики прогресування періімплантиту і збереження періімплантатних тканин.

Аналіз біохімічних показників ротової рідини може слугувати об'єктивним індикатором активності запально-деструктивних процесів у навколоімплантатних тканинах та ефективності проведених лікувально-профілактичних заходів. З огляду на те, що зубний наліт і бактеріальна біоплівка імплантату містять значну кількість мікроорганізмів (понад 300 видів), а провідні пародонтопатогени здатні індукувати продукцію протеїназ, колагенази та остеокластактивуючих цитокінів із подальшою резорбцією

кісткової тканини, доцільним є динамічне визначення маркерів протеолізу, оксидативного стресу, антиоксидантного та антимікробного захисту, а також показників мікробної контамінації й дисбіозу. У зв'язку з цим нами проведено оцінку біохімічних параметрів ротової рідини у пацієнтів із періімплантитом на тлі пародонтиту та атеросклерозу в процесі базової терапії та за умов додаткового застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу.

Отримані результати засвідчили, що вже на вихідному етапі обстеження в обох клінічних групах реєстрували виражену активацію протеолізу, що відображало високий рівень запально-деструктивних процесів у навколоімплантатних тканинах. Ключовим показником для такої оцінки була активність еластази – ферменту нейтрофільного походження, який у межах даного дослідження розглядався як один із провідних маркерів тканинної деструкції та протеолітичної активності у ротовій рідині.

Зокрема, у групі порівняння активність еластази становила  $2,38 \pm 0,15$  мк-кат/л, тоді як в основній групі –  $2,61 \pm 0,14$  мк-кат/л. Отже, у вихідному стані обидві групи характеризувалися близькими за величиною значеннями цього показника, що підтверджує наявність зіставного за інтенсивністю протеолітичного компонента патологічного процесу на старті лікування.

Водночас порівняння з показниками соматично здорових осіб продемонструвало принциповий масштаб відхилень: при нормі  $0,34 \pm 0,02$  мк-кат/л активність еластази в обох клінічних групах була підвищеною більш ніж у 7 разів, що об'єктивізує значну активацію деструктивних ферментативних механізмів. Таким чином, вихідний біохімічний профіль ротової рідини у пацієнтів із періімплантитом характеризувався різко підвищеною еластазною активністю, що може розглядатися як кількісне підтвердження високої активності запально-деструктивного процесу.

У подальшій динаміці спостереження було встановлено принципові відмінності між терапевтичними підходами, що відображено на рис. 6.32. Саме аналіз змін активності еластази в різні терміни після лікування дозволив порівняти стійкість і вираженість протизапального ефекту в межах базової терапії та за умов додаткового застосування лікувально-профілактичного комплексу.

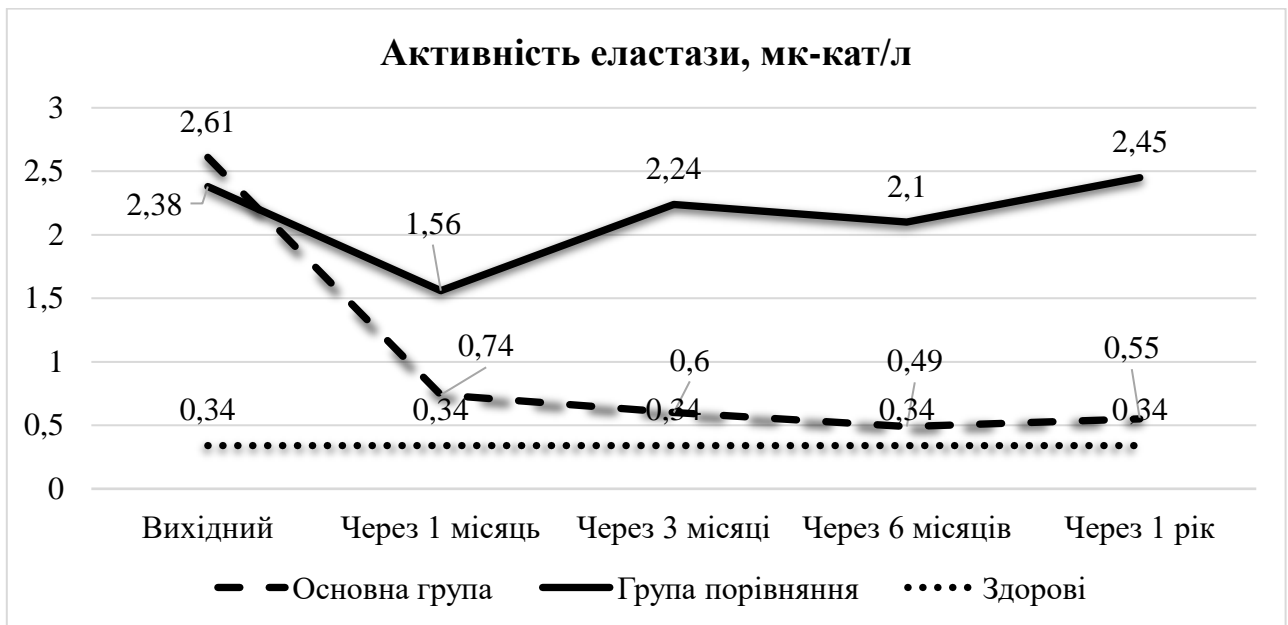


Рис. 6.32 Активність маркера запалення еластази у ротовій рідині пацієнтів у динаміці лікування

У подальшій динаміці спостереження встановлено, що характер змін активності еластази у ротовій рідині суттєво залежав від застосованої терапевтичної тактики, що дозволило об'єктивізувати відмінності між базовим підходом і схемою з додатковим лікувально-профілактичним комплексом.

У пацієнтів групи порівняння після 1 місяця базового лікування відмічали тимчасове зниження активності еластази до  $1,56 \pm 0,11$  мк-кат/л. Така динаміка свідчить про наявність ранньої позитивної відповіді з боку протеолітичного компонента запалення, однак цей ефект виявився нестійким. Уже в подальші

терміни – через 3, 6 і 12 місяців – показник повертався до рівня, близького до вихідного, і становив відповідно  $2,24 \pm 0,19$ ;  $2,10 \pm 0,17$ ;  $2,45 \pm 0,32$  мк-кат/л. Отже, після початкового короткочасного зниження еластазної активності спостерігалось її повторне зростання та утримання на високих значеннях, що підтверджує збереження активності протеолітичних процесів у віддалені терміни. Важливо, що навіть після лікування показник у групі порівняння залишався у багато разів вищим за норму, тобто не наближався до рівня, характерного для соматично здорових осіб.

Натомість у пацієнтів основної групи на тлі застосування лікувально-профілактичного комплексу відмічено стійке та виражене зниження активності еластази протягом усього періоду спостереження. Уже через 1 місяць показник зменшувався до  $0,74 \pm 0,04$  мк-кат/л, через 3 місяці – до  $0,60 \pm 0,03$  мк-кат/л, а через 6 місяців досягав мінімального значення  $0,49 \pm 0,02$  мк-кат/л. Через 1 рік активність еластази залишалася низькою –  $0,55 \pm 0,03$  мк-кат/л, тобто утримувалася на рівнях, що наближалися до показників соматично здорових осіб. Така послідовна динаміка відображає не лише ранній, але й пролонгований контроль протеолітичної активності у ротовій рідині.

Зіставлення двох підходів демонструє принципову відмінність: базова терапія забезпечувала переважно короткочасний протизапальний ефект, який проявлявся тимчасовим зниженням еластази через 1 місяць із подальшим поверненням до високих значень упродовж 3–12 місяців. Натомість додаткове застосування лікувально-профілактичного комплексу асоціювалося з тривалою стабілізацією протеолітичної активності – із суттєвим і стійким зниженням еластази на всіх контрольних етапах спостереження.

Важливим патогенетичним компонентом периімплантиту, за отриманими даними, є посилення перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), що відображає напруженість прооксидантних процесів у ротовій порожнині. Інтенсивність

ПОЛ оцінювали за вмістом малонового діальдегіду (МДА) у ротовій рідині як показником, чутливим до змін, пов'язаних із активацією ліпопероксидації.

На вихідному етапі концентрація МДА була підвищеною в обох клінічних групах порівняно з показником соматично здорових осіб ( $0,19 \pm 0,01$  ммоль/л). Зокрема, у групі порівняння вміст МДА становив  $0,37 \pm 0,03$  ммоль/л, а в основній групі –  $0,32 \pm 0,02$  ммоль/л. Отже, вже до початку лікування в обох групах фіксували відхилення від нормативних значень, що свідчить про наявність вираженого прооксидантного зсуву та посилення ПОЛ у пацієнтів із періімплантитом.

Подальша динаміка показника чітко продемонструвала різницю між застосованими підходами. У групі порівняння, де проводили лише базову терапію, упродовж 1–6 місяців спостереження відмічали лише незначне зниження вмісту МДА: через 1 місяць – до  $0,33 \pm 0,01$  ммоль/л, через 3 місяці – до  $0,31 \pm 0,02$  ммоль/л, через 6 місяців – до  $0,34 \pm 0,01$  ммоль/л. Незважаючи на певні коливання, значення залишалися стабільно вищими за норму, що свідчить про відсутність повноцінної нормалізації ПОЛ на тлі виключно базового лікування. Більш того, через 1 рік показник у цій групі зростав до  $0,40 \pm 0,02$  ммоль/л, тобто перевищував не лише нормативні значення, але й був зіставним або навіть вищим за вихідний рівень. Така динаміка відображає збереження прооксидантного зсуву у віддалений термін та недостатність базової терапії для тривалого контролю ліпопероксидації.

Натомість у пацієнтів основної групи додаткове застосування лікувально-профілактичного комплексу зумовило ранню та стійку нормалізацію показника МДА. Уже з 1-го місяця вміст МДА знижувався до  $0,19 \pm 0,01$  ммоль/л, тобто до рівня, який відповідає значенням соматично здорових осіб. У подальшому показник утримувався на рівні, близькому до норми, через 3 місяці –  $0,21 \pm 0,01$  ммоль/л, через 6 місяців –  $0,15 \pm 0,01$  ммоль/л, а через 1 рік –  $0,18 \pm 0,01$  ммоль/л.

Отже, в основній групі була зафіксована не лише швидка редукція МДА, але й збереження нормалізованих значень у середньо- та довгостроковій перспективі.

Зіставлення динаміки МДА у двох групах показало, що виключно базова терапія супроводжувалася лише помірними та нестійкими змінами з подальшим відновленням високих значень МДА через 1 рік, тоді як додаткове застосування лікувально-профілактичного комплексу забезпечувало виражений антиоксидантний ефект, що проявлявся пригніченням ПОЛ і підтриманням показника МДА на рівнях, наближених до норми, у віддалені терміни спостереження (рис. 6.33).

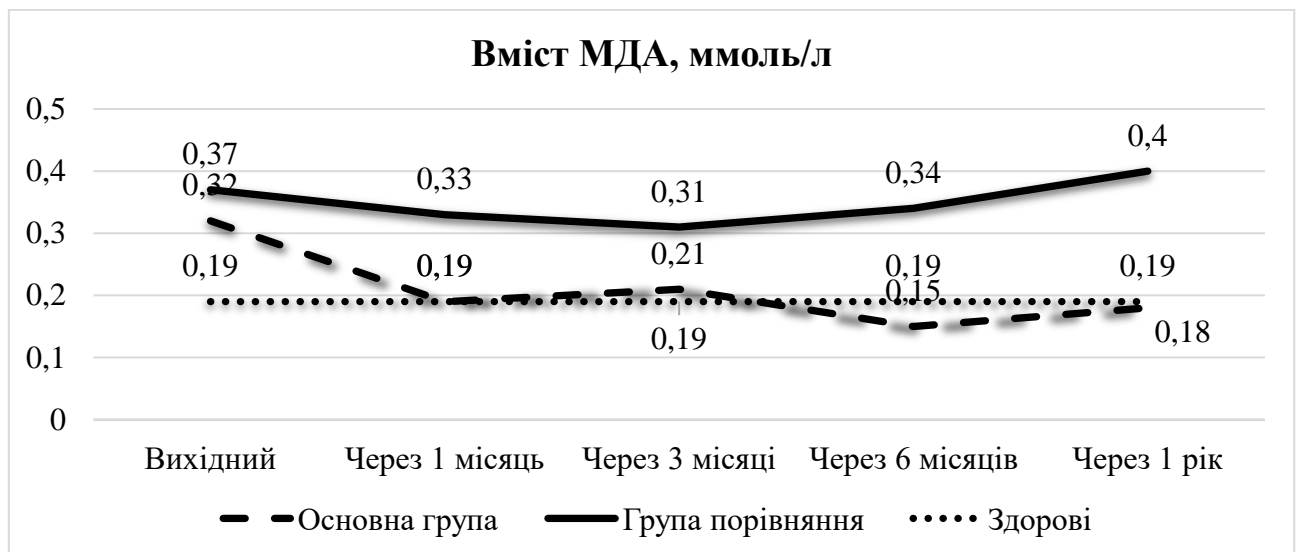


Рис. 6.33 Вміст МДА у ротовій рідині пацієнтів на етапах лікування

Стан антиоксидантної ланки у пацієнтів із периімплантитом оцінювали за двома взаємопов'язаними показниками – активністю каталази та розрахунковим антиоксидантно-прооксидантним індексом (АПІ), що дозволяло кількісно охарактеризувати напруженість антиоксидантного захисту та співвіднести її з прооксидантними зрушеннями. Такий підхід забезпечує більш об'єктивну інтерпретацію змін, оскільки активність каталази відображає функціональний стан ферментної ланки антиоксидантної системи, тоді як АПІ інтегрує

співвідношення антиоксидантного потенціалу та прооксидантного навантаження.

До початку лікування було встановлено, що активність каталази є зниженою порівняно з нормативним рівнем  $0,30 \pm 0,02$  мкат/л, тобто в обох клінічних групах на вихідному етапі спостерігалось пригнічення ферментного антиоксидантного захисту. Зокрема, у групі порівняння активність каталази становила  $0,20 \pm 0,02$  мкат/л, а в основній групі –  $0,17 \pm 0,01$  мкат/л (рис. 6.34, 6.35). Отже, вихідні значення каталази в обох групах були нижчими за норму, що підтверджує наявність антиоксидантного дефіциту у пацієнтів із періімплантитом на старті клінічного спостереження.

Водночас отримані показники демонструють, що зниження каталази виявлялося як у групі базової терапії, так і в основній групі, тобто вихідний стан антиоксидантної системи був порушеним незалежно від подальшої терапевтичної стратегії. Це створювало підґрунтя для подальшого аналізу динаміки антиоксидантного потенціалу у процесі лікування та зіставлення змін активності каталази й АПІ між групами, що відображено на рис. 6.34 та 6.35.

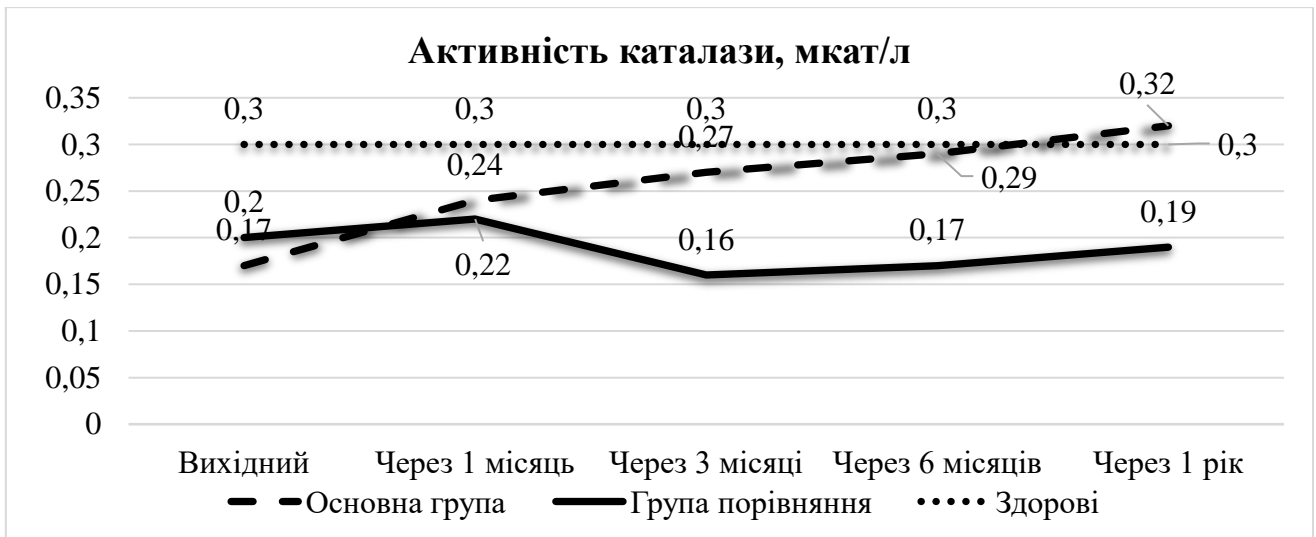


Рис. 6.34 Активність каталази у ротовій рідині пацієнтів у динаміці лікування

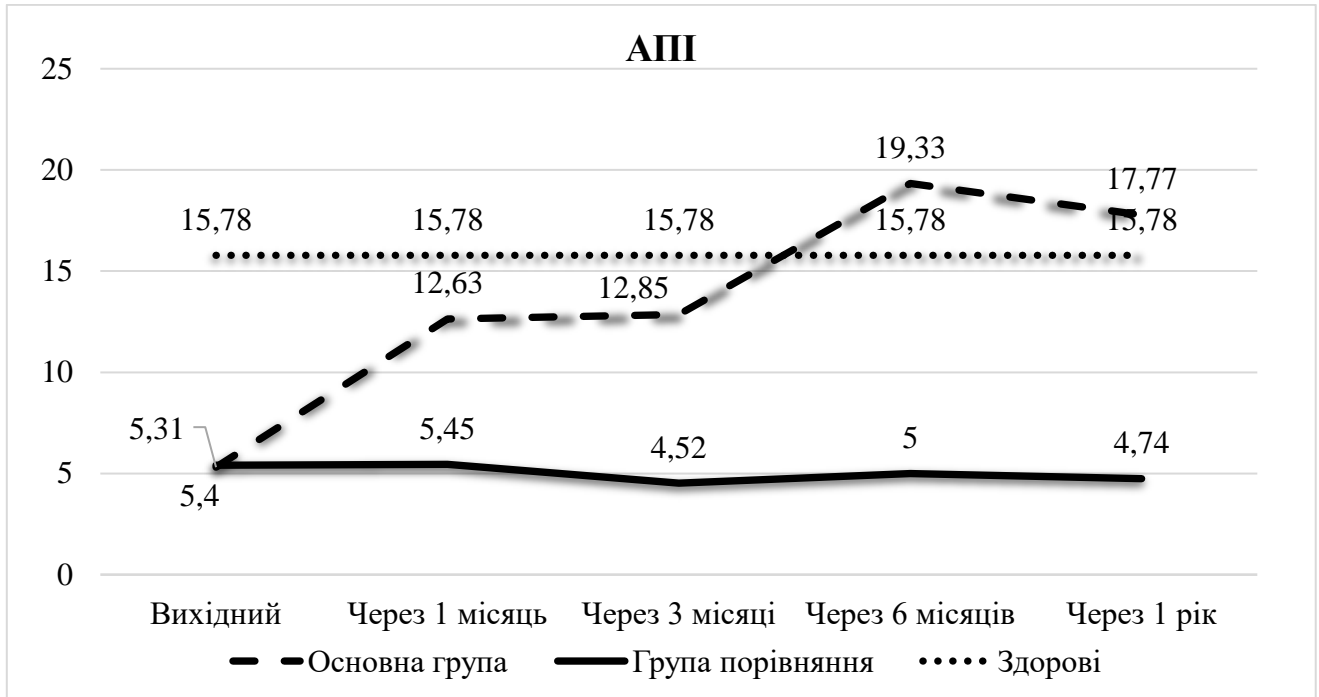


Рис. 6.35 АПІ в ротовій рідині пацієнтів на етапах лікування

Після проведення лише базової терапії в групі порівняння не формувалося стабільного підвищення цього ферменту: через 1 місяць активність становила  $0,22 \pm 0,01$  мкат/л, а надалі зберігалася на низьких значеннях  $0,16 \pm 0,02$ – $0,19 \pm 0,02$  мкат/л упродовж року. Натомість у основній групі на тлі лікувально-профілактичного комплексу відмічено послідовне зростання активності каталази:  $0,24 \pm 0,02$  мкат/л через 1 місяць,  $0,27 \pm 0,02$  мкат/л через 3 місяці,  $0,29 \pm 0,02$  мкат/л через 6 місяців і  $0,32 \pm 0,03$  мкат/л через 1 рік, причому наприкінці спостереження показник перевищував рівень соматично здорових осіб. Узгоджено з цим змінювався і АПІ: при нормі  $15,78 \pm 0,65$  у вихідному стані він був зниженим у 2,9 раза в групі порівняння ( $5,40 \pm 0,23$ ) та майже у 3 рази в основній групі ( $5,31 \pm 0,20$ ). У групі порівняння протягом 1 року АПІ залишався низьким ( $4,52 \pm 0,21$ – $5,45 \pm 0,31$ ), що відображає стійке пригнічення антиоксидантного захисту. У пацієнтів основної групи після додаткового застосування комплексу АПІ зростав до  $12,63 \pm 0,65$  вже через 1 місяць,

12,85±0,67 через 3 місяці, досягав 19,33±0,78 через 6 місяців і становив 17,77±0,84 через 1 рік, тобто перевищував показники здорових у середньостроковій перспективі та залишався високим у віддалені терміни. Це підтверджує виражену нормалізуючу дію комплексу на систему ПОЛ–АОС.

Окремий блок аналізу стосувався системи «антимікробний захист – бактеріальна контамінація», яку оцінювали за активністю уреазу та лізоциму, а також за інтегральним показником ступеня дисбіозу (рис 6.36-6.38). На вихідному етапі активність уреазу у пацієнтів із периімплантитом була підвищеною порівняно з нормою 0,048±0,002 мк-кат/л: у групі порівняння – 0,176±0,012 мк-кат/л, в основній – 0,161±0,019 мк-кат/л. Одночасно активність лізоциму була зниженою відносно 170±12 од/л: у групі порівняння – 87±6 од/л, в основній – 93±4 од/л, що відображає ослаблення місцевої неспецифічної резистентності та створює умови для орального дисбіозу.

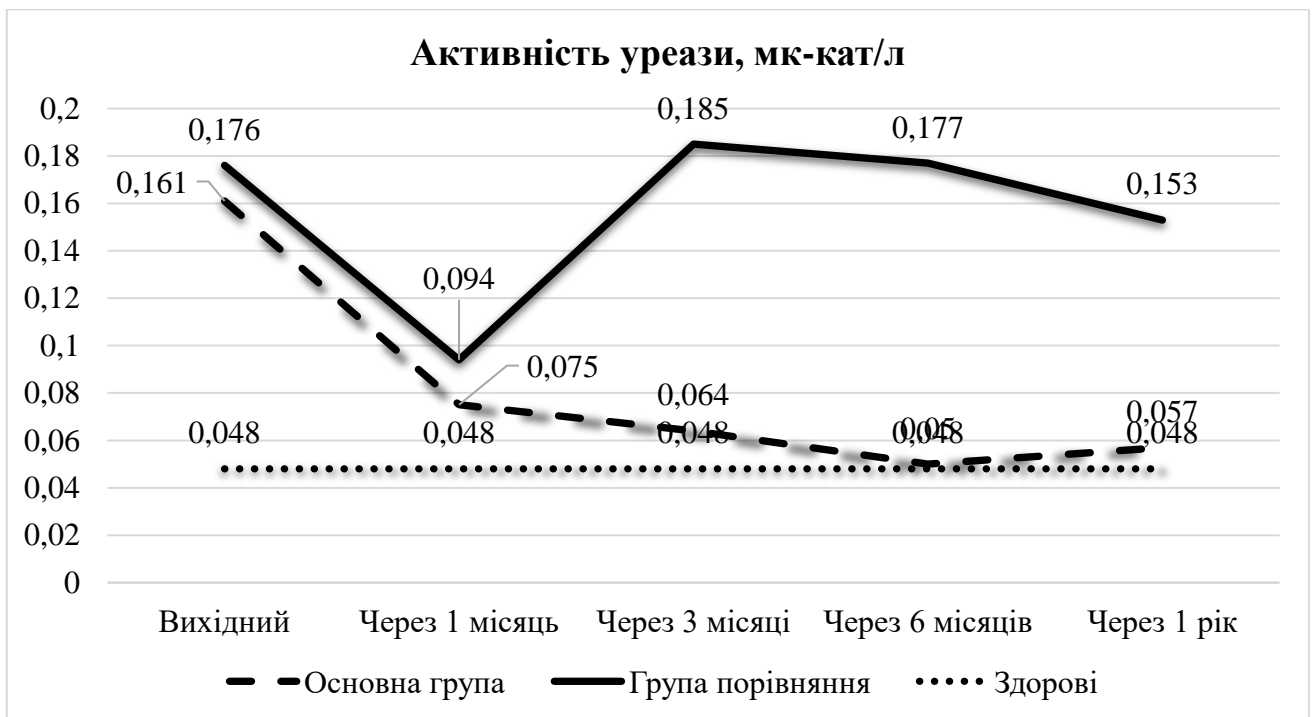


Рис. 6.36 Зміни активності уреазу в ротовій рідині пацієнтів у динаміці лікування

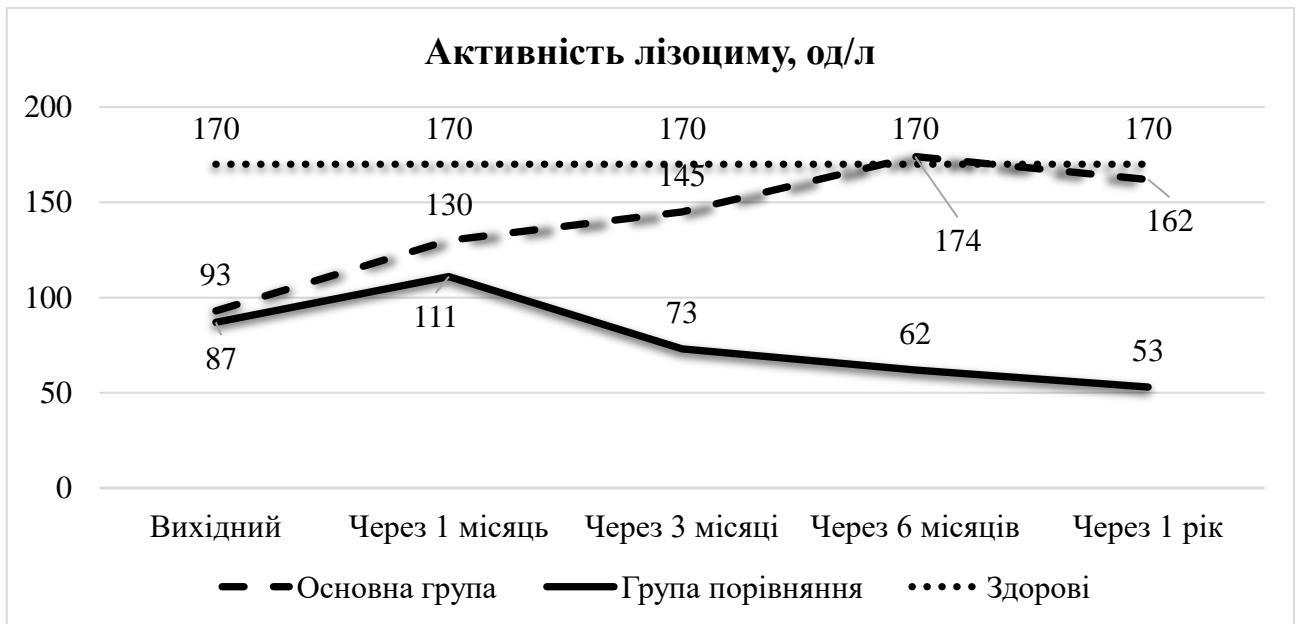


Рис. 6.37 Зміни активності лізоциму в ротовій рідині пацієнтів у динаміці лікування

Після 1 місяця у групі порівняння спостерігали короткочасне поліпшення: уреазна знижувалася до  $0,094 \pm 0,011$  мк-кат/л, а лізоцим підвищувався до  $111 \pm 7$  од/л. Проте надалі через 3–12 місяців активність уреазни знову була високою ( $0,185 \pm 0,015$ ;  $0,177 \pm 0,015$ ;  $0,153 \pm 0,012$  мк-кат/л), а лізоцим знижувався до  $73 \pm 4$ ,  $62 \pm 3$  та  $57 \pm 3$  од/л, що свідчить про відновлення бактеріальної контамінації та прогресуюче ослаблення антимікробного захисту. У пацієнтів основної групи на тлі комплексу показники змінювалися більш сприятливо та стабільно: уреазна активність послідовно знижувалася до  $0,075 \pm 0,09$  через 1 місяць,  $0,064 \pm 0,011$  через 3 місяці,  $0,050 \pm 0,007$  через 6 місяців і  $0,057 \pm 0,005$  мк-кат/л через 1 рік, наближаючись до нормативних значень. Паралельно активність лізоциму зростала до  $130 \pm 10$  од/л через 1 місяць,  $145 \pm 11$  од/л через 3 місяці, досягала рівня здорових осіб через 6 місяців ( $174 \pm 11$  од/л) та утримувалась високою через 1 рік ( $162 \pm 10$  од/л). Таким чином, комплекс проявляв пролонгований антидисбіотичний та імуностимулюючий ефект, забезпечуючи зменшення

мікробного обсіменіння на тлі посилення неспецифічного антимікробного захисту.

Інтегральним підтвердженням виявлених змін у системі «антимікробний захист – бактеріальна контамінація» стали показники ступеня дисбіозу, які узагальнювали результати та дозволяли оцінити вираженість мікробіоценотичних порушень у ротовій порожнині в динаміці лікування. Уже на вихідному етапі встановлено, що ступінь дисбіозу був різко підвищеним у порівнянні з нормативним значенням  $1,0 \pm 0,09$ , що свідчить про значну дисбіотичну перебудову мікробного середовища у пацієнтів із періімплантитом. Зокрема, у групі порівняння показник становив  $7,17 \pm 0,21$ , а в основній групі –  $6,13 \pm 0,24$ , тобто обидві групи на старті характеризувалися вираженим відхиленням від фізіологічної мікробіоценотичної рівноваги.

Через 1 місяць після лікування ступінь дисбіозу знижувався в обох групах, що відображає наявність ранньої позитивної динаміки незалежно від терапевтичної стратегії. Однак подальший перебіг змін мав принципово різний характер: у наступні терміни спостереження динаміка показника виявилася протилежною в групі порівняння та в основній групі, що дозволило чітко диференціювати стійкість досягнутого ефекту.

У групі порівняння надалі відмічалось наростання дисбіотичних порушень у віддалені терміни. Так, через 3 місяці ступінь дисбіозу зростав до  $8,98 \pm 0,36$ , через 6 місяців – до  $10,13 \pm 0,42$ , а через 1 рік залишався високим –  $9,51 \pm 0,48$ . Така траєкторія змін демонструє, що попри початкове зниження показника через 1 місяць, у подальшому спостерігалось повторне й прогресивне посилення дисбіозу. Це відображає нестійкість ефекту базової терапії щодо довготривалого контролю мікробіоценотичних порушень та підтверджує тенденцію до їх відновлення й поглиблення на етапах 3–12 місяців.

Натомість у пацієнтів основної групи на тлі застосування лікувально-профілактичного комплексу ступінь дисбіозу демонстрував послідовне та прогресивне зменшення. Уже через 3 місяці показник знижувався до  $1,58 \pm 0,11$ , тобто наближався до фізіологічного діапазону. Через 6 місяців ступінь дисбіозу практично нормалізувався і становив  $1,02 \pm 0,09$ , що є співставним із нормативним рівнем. Через 1 рік показник утримувався близьким до норми –  $1,24 \pm 0,10$ , тобто зберігалася стабільність досягнутого результату у віддалений термін.

Аналіз ступеня дисбіозу підтвердив, що додаткове застосування лікувально-профілактичного комплексу забезпечувало не лише ранні позитивні зрушення, але й їх тривале закріплення з відновленням мікробіоценотичної рівноваги ротової порожнини на віддалених етапах спостереження. На противагу цьому, у групі базової терапії після короткочасного покращення реєстрували повторне наростання дисбіотичних порушень, що відображає недостатню стабільність досягнутого ефекту.

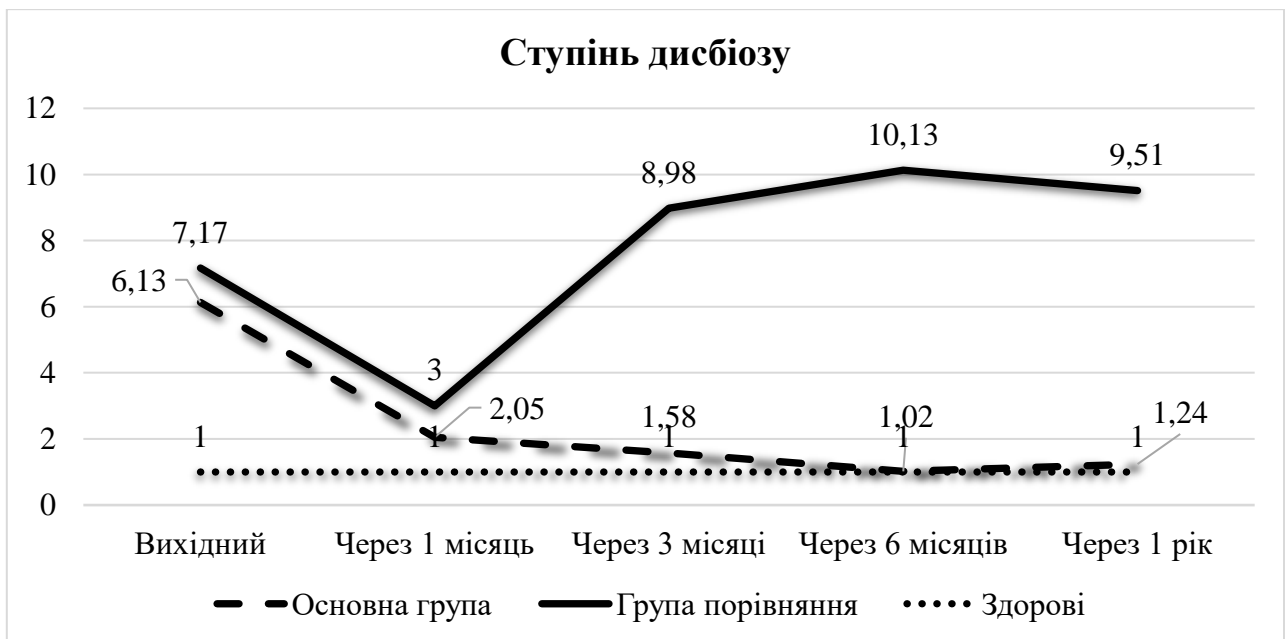


Рис. 6.38 Ступінь дисбіозу в ротовій рідині пацієнтів на етапах лікування

З огляду на те, що обстежений контингент пацієнтів мав супутній атеросклероз, у межах біохімічного аналізу ротової рідини додатково було включено оцінку показників ліпідного обміну, які характеризують наявність і вираженість метаболічних зрушень, асоційованих із судинною патологією. У зв'язку з цим у ротовій рідині визначали тригліцериди та загальний холестерин як два базові показники, що відображають стан ліпідного компонента та можуть бути використані для кількісного порівняння динаміки змін у процесі лікування.

Оцінка зазначених параметрів проводилася у динаміці спостереження та була відображена на рис. 6.39 (рівень тригліцеридів у ротовій рідині пацієнтів на етапах лікування) і рис. 6.40 (вміст холестерину в ротовій рідині пацієнтів на етапах лікування). Таким чином, включення показників тригліцеридів і загального холестерину до аналітичного блоку було обґрунтоване наявністю у пацієнтів атеросклерозу та необхідністю комплексної характеристики біохімічного профілю ротової рідини з урахуванням ліпідного обміну.

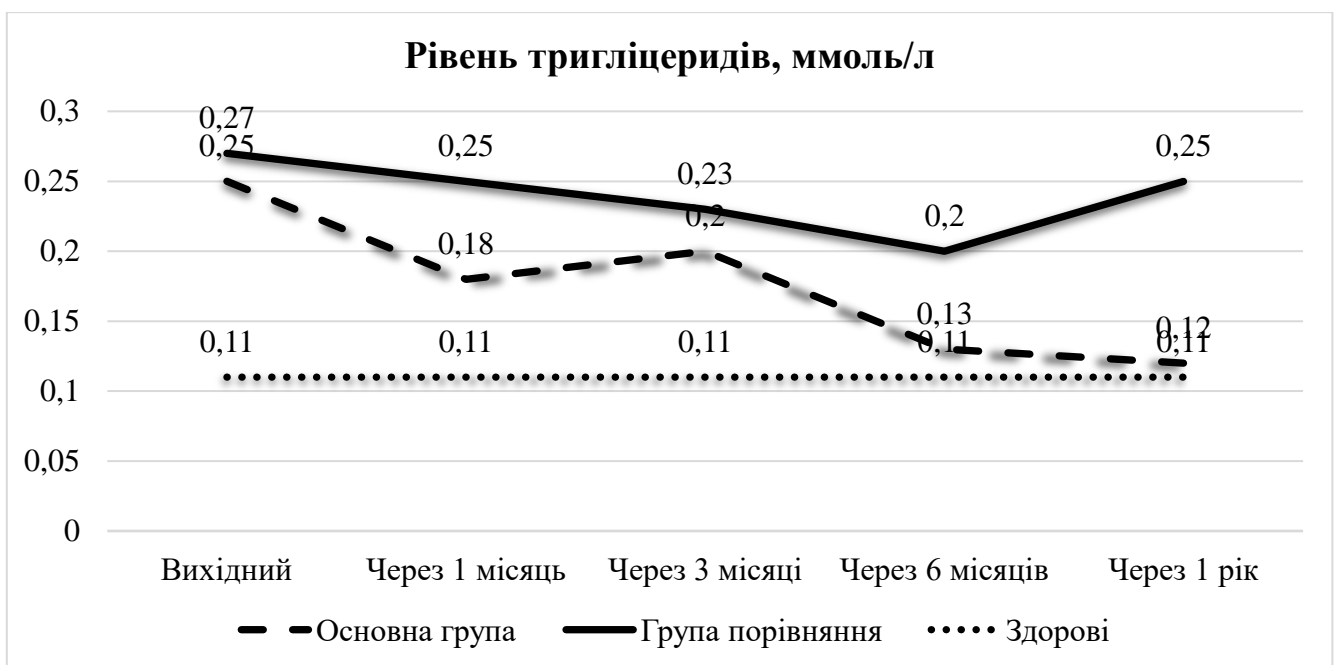


Рис. 6.39 Рівень тригліцеридів у ротовій рідині пацієнтів на етапах лікування

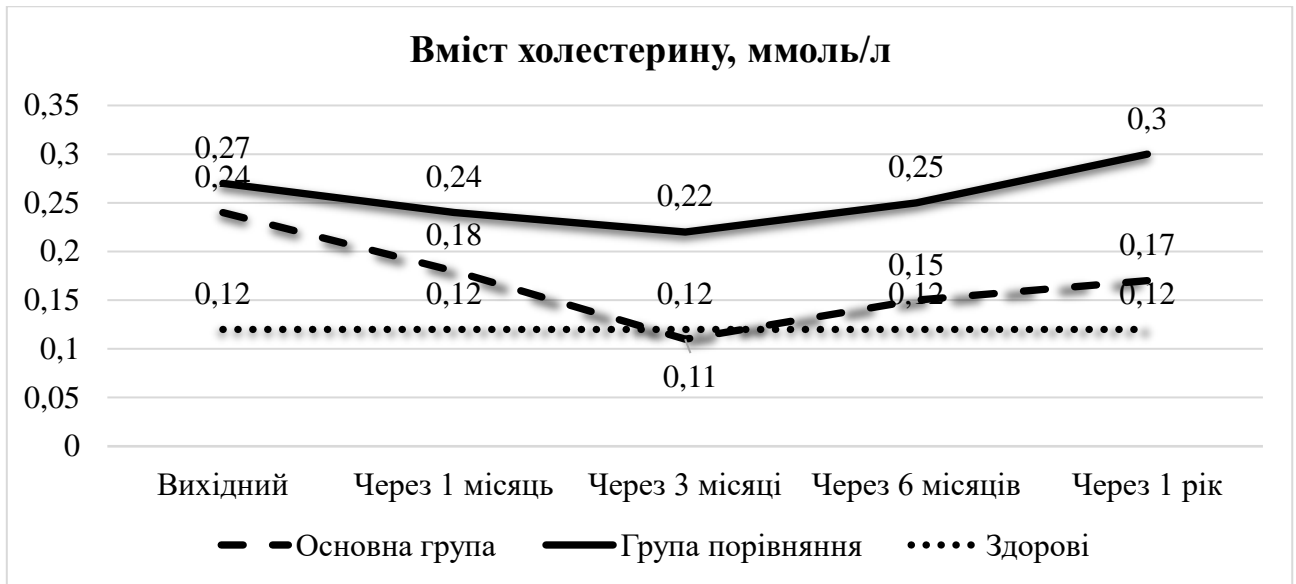


Рис. 6.40 Вміст холестерину в ротовій рідині пацієнтів на етапах лікування

На початку спостереження рівень тригліцеридів у групі порівняння становив  $0,27 \pm 0,02$  ммоль/л, в основній –  $0,25 \pm 0,03$  ммоль/л при нормі  $0,11 \pm 0,01$  ммоль/л, тобто був підвищеним більш ніж у 2 рази. У групі порівняння протягом року не досягали стійкої нормалізації: після помірною зниження до  $0,23 \pm 0,01$  та  $0,20 \pm 0,02$  ммоль/л через 3–6 місяців через 1 рік показник знову становив  $0,25 \pm 0,02$  ммоль/л, наближаючись до вихідного рівня. Натомість у пацієнтів основної групи на тлі комплексу формувалася чітка тенденція до нормалізації:  $0,18 \pm 0,02$  ммоль/л через 1 місяць,  $0,20 \pm 0,01$  ммоль/л через 3 місяці,  $0,13 \pm 0,02$  ммоль/л через 6 місяців та  $0,12 \pm 0,01$  ммоль/л через 1 рік, що відповідало рівню соматично здорових осіб. Подібні закономірності встановлено і щодо холестерину: до лікування він був підвищеним у групі порівняння до  $0,27 \pm 0,02$  ммоль/л та в основній до  $0,24 \pm 0,02$  ммоль/л при нормі  $0,12 \pm 0,01$  ммоль/л. За умов лише базової терапії високі значення холестерину зберігалися протягом року ( $0,22 \pm 0,02$ – $0,30 \pm 0,02$  ммоль/л). У пацієнтів основної групи на тлі комплексу рівень холестерину знижувався до  $0,18 \pm 0,01$  ммоль/л

через 1 місяць, досягав нормативних значень через 3 місяці ( $0,11 \pm 0,01$  ммоль/л), а в подальшому утримувався на наближеному до норми рівні ( $0,15 \pm 0,01$  та  $0,17 \pm 0,01$  ммоль/л через 6 місяців і 1 рік). Це дає підстави розцінювати застосований лікувально-профілактичний комплекс як чинник, що сприяє нормалізації показників ліпідного обміну в ротовій рідині у пацієнтів із супутньою судинною патологією.

Таким чином, біохімічний профіль ротової рідини у пацієнтів із періімплантитом на тлі пародонтиту та атеросклерозу на вихідному етапі характеризувався вираженим запаленням (висока еластазна активність), посиленням ПОЛ (підвищення МДА), пригніченням антиоксидантного захисту (зниження каталази та АПІ), ослабленням антимікробної резистентності (зниження лізоциму), зростанням мікробної контамінації (підвищення уреаз) та різким підвищенням ступеня дисбіозу, а також зрушеннями ліпідного обміну (підвищення тригліцеридів і холестерину). Проведення лише базової терапії забезпечувало переважно короточасні позитивні зміни з подальшим поверненням більшості показників до вихідних значень у віддалені терміни. Натомість додаткове застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу, що включав засоби з ангіо- та нейропротекторною, метаболічною, антиоксидантною, остеотропною, протизапальною, антимікробною та антидисбіотичною спрямованістю, забезпечувало стійку нормалізацію біохімічних маркерів запалення, оксидативного стресу, мікробної контамінації та дисбіозу, а також сприяло відновленню показників ліпідного обміну у ротовій порожнині, що в сукупності підтверджує його виражену протизапальну, антиоксидантну, антидисбіотичну, імуностимулюючу та пародонтопротекторну дію.

Метою наступного етапу дослідження було вивчення рівня функціональних реакцій у порожнині рота пацієнтів із періімплантитом за

коливаннями величини рН ротової рідини, а також об'єктивізація динаміки запалення слизової ясен і стану клітинної реактивності за даними спектроколориметрії та електрофоретичних характеристик клітин букального епітелію. Відомо, що при періімплантиті мікробіологічний чинник залишається провідним: біоплівка продукує прозапальні медіатори та підтримує каскад імунної відповіді з руйнуванням тканин навколо імпланта. За цих умов слина відіграє ключову роль у підтриманні кислотно-лужного гомеостазу завдяки буферним системам, тоді як зсув реакції в кислий бік і нестабільність рН відображають метаболічну напругу, активацію запальних механізмів та дисфункцію локальних регуляторних реакцій. Інтегральним показником стабільності такого гомеостазу є амплітуда коливань рН ( $\Delta\text{pH}$ ), яка у фізіологічних умовах, як правило, не перевищує 0,10 ум. од., а значення понад 0,20 ум. од. розглядаються як маркер дисбалансу буферної системи та запального навантаження (рис. 6.41).

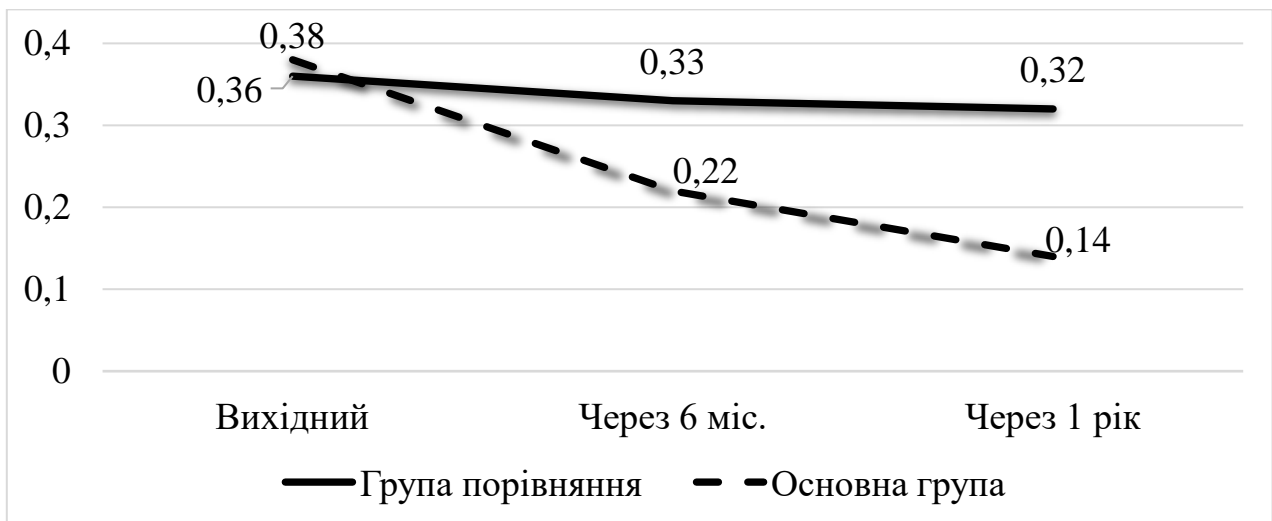


Рис. 6.41 Динаміка показника  $\Delta\text{pH}$  у пацієнтів з періімплантитом в процесі профілактичних заходів, відн. од.

Як показали результати, у вихідному стані пацієнти обох груп демонстрували клінічно значиму нестабільність ротового рН:  $\Delta\text{pH}$  становила

0,38±0,04 в основній групі та 0,36±0,03 у групі порівняння, що істотно виходило за межі фізіологічного діапазону та свідчило про глибокі порушення локальної буферної системи, характерні для активного періімплантиту. Через 6 місяців у пацієнтів основної групи, яким було застосовано лікувально-профілактичний комплекс, відмічалось виражене зниження  $\Delta pH$  до 0,22±0,04, тоді як у групі порівняння показник залишався практично незмінним – 0,33±0,02. Наприкінці першого року спостереження тенденція до стабілізації кислотно-лужної рівноваги в основній групі набула ще більшої виразності:  $\Delta pH$  знизилася до 0,14±0,01, що майже утричі менше за вихідні значення та більш ніж удвічі нижче, ніж у групі порівняння (0,32±0,03). Отримана динаміка свідчить, що комплексна профілактика сприяє відновленню буферної ємності ротової рідини та зменшенню утворення кислих метаболітів мікробіотою періімплантної ділянки, а стабілізацію  $\Delta pH$  можна інтерпретувати як прояв посилення адаптаційно-компенсаторних реакцій, спрямованих на підтримку оптимальної кислотно-лужної рівноваги в порожнині рота. Водночас відсутність істотних позитивних зрушень у групі порівняння підтверджує недостатність лише базового підходу для нормалізації місцевого гомеостазу при періімплантиті.

У рамках наступного дослідження з метою об'єктивізації вираженості запальної реакції слизової оболонки ясен у пацієнтів із періімплантитом було застосовано спектроколориметричний підхід із використанням проби Шиллера–Писарева. Така методика дала можливість отримати кількісні, відтворювані характеристики стану тканин ясен у динаміці профілактично-лікувальних заходів та зіставити їх між клінічними групами.

Оцінку проводили шляхом визначення коефіцієнта відбиття світла (R) на двох довжинах хвиль, які відображають різні аспекти функціонального стану слизової оболонки. Зокрема, аналізували значення R у короткохвильовій ділянці 460 нм, що у межах даного дослідження розглядалось як показник, який

характеризує стан епітеліального бар'єра. Паралельно визначали R у довгохвильовій ділянці 660 нм, що корелює з накопиченням глікогену і, відповідно, використовується для кількісної оцінки інтенсивності запальної реакції у тканинах ясен при фарбуванні за пробою Шиллера–Писарева.

Отримані спектроколориметричні показники представлено на рис. 6.42 (коефіцієнт відбиття світла слизової ясен після фарбування розчином Шиллера–Писарева на довжині хвилі 460 нм) та рис. 6.43 (коефіцієнт відбиття світла на довжині хвилі 660 нм). Таким чином, застосування двох спектральних ділянок (460 нм і 660 нм) дозволило комплексно оцінити зміни, що стосуються бар'єрних властивостей епітелію та метаболічно-запального компонента, пов'язаного з глікогенозалежним забарвленням у межах проби Шиллера–Писарева.

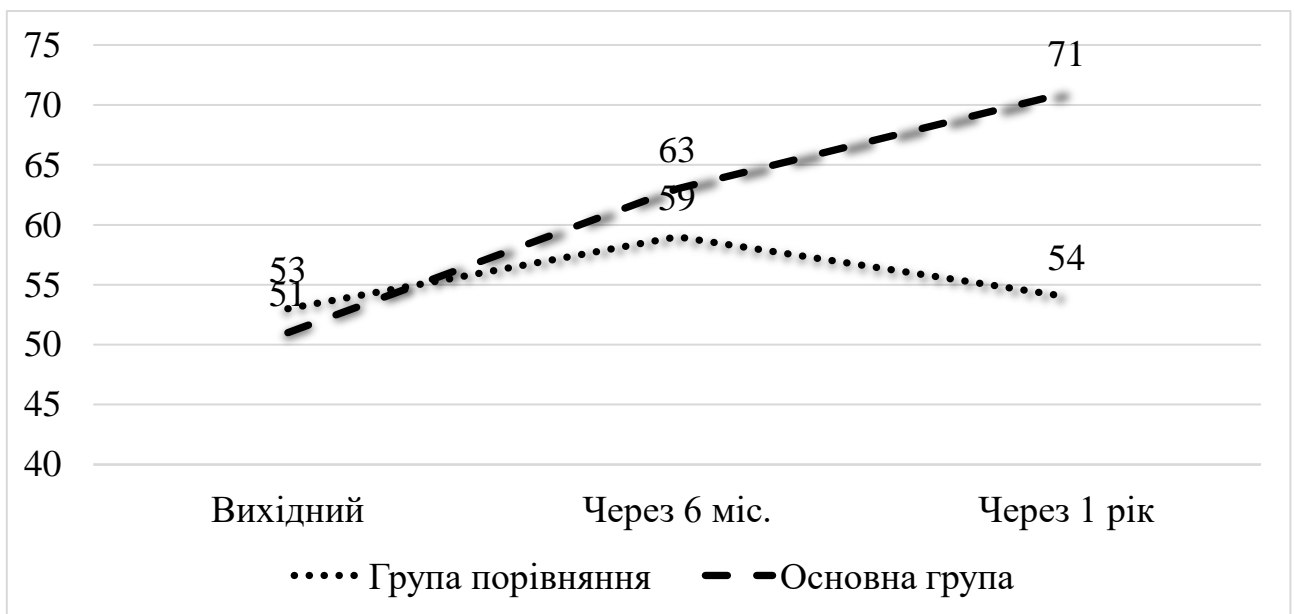


Рис. 6.42 Коефіцієнт відбиття світла слизової ясен після фарбування розчином Шиллера-Писарева на довжині хвилі 460 нм у пацієнтів з періімплантитом в процесі профілактичних заходів, %

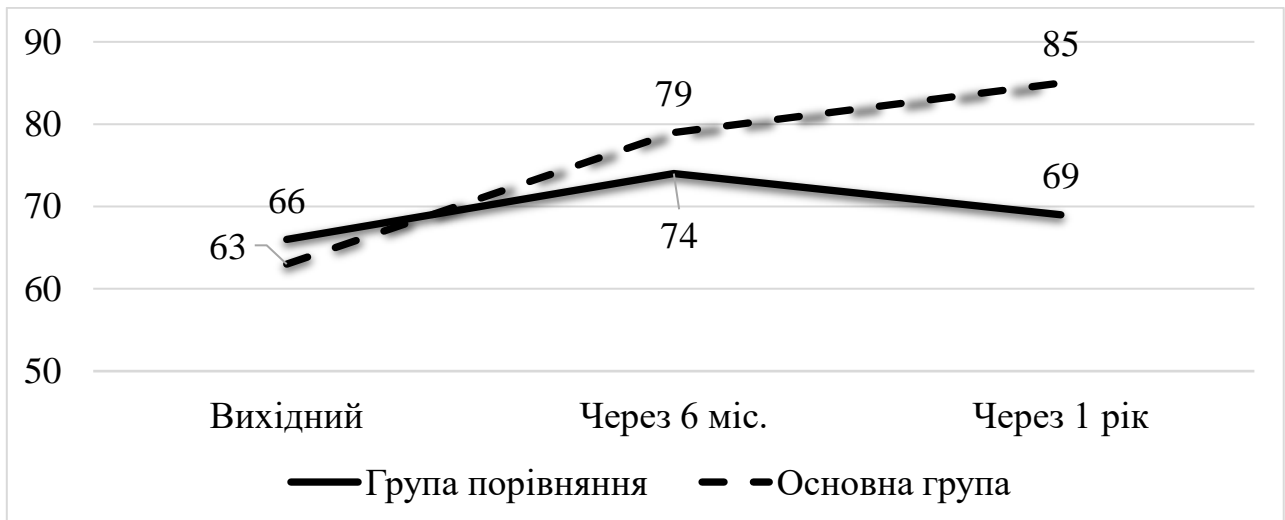


Рис. 6.43 Коефіцієнт відбиття світла слизової ясен після фарбування розчином Шиллера-Писарева на довжині хвилі 660 нм у пацієнтів з періімплантитом в процесі профілактичних заходів, %

У вихідному стані обидві групи мали близькі значення R, що свідчило про однаково виражений запальний фон: на 460 нм – 51 % в основній групі проти 53 % у групі порівняння, на 660 нм – 63 % проти 66 % відповідно. Через 6 місяців у пацієнтів основної групи відмічалось різке зростання R до 71 % (460 нм) і 79 % (660 нм), що вказує на зменшення інтенсивності забарвлення, відновлення бар'єрної функції епітелію та згасання запальної метаболічної активації. У групі порівняння приріст був значно меншим і становив 59 % та 74 % відповідно, що підкреслює обмеженість базової терапії щодо тривалої регресії запалення. Через 1 рік у пацієнтів основної групи позитивна тенденція закріпилася: R досяг 80 % на 460 нм і 85 % на 660 нм, тоді як у групі порівняння показники залишалися на суттєво нижчому рівні – 54 % та 69 %. Таким чином, спектроколориметричні дані демонструють, що залучення багатокомпонентного лікувально-профілактичного комплексу забезпечує виражене й тривале зменшення запальної реакції ясен, нормалізацію бар'єрних властивостей епітелію та зниження глікоген-залежної метаболічної активації, що робить метод чутливим

інструментом моніторингу регресу периімплантиту у довгостроковій перспективі.

Для поглибленої характеристики системних і місцевих адаптаційних можливостей організму було оцінено зарядовий стан клітин букального епітелію за амплітудами електрофоретичного зсуву ядер (Ая) і плазмолем (Апл) та їх співвідношенням Апл/Ая (рис. 6.44).

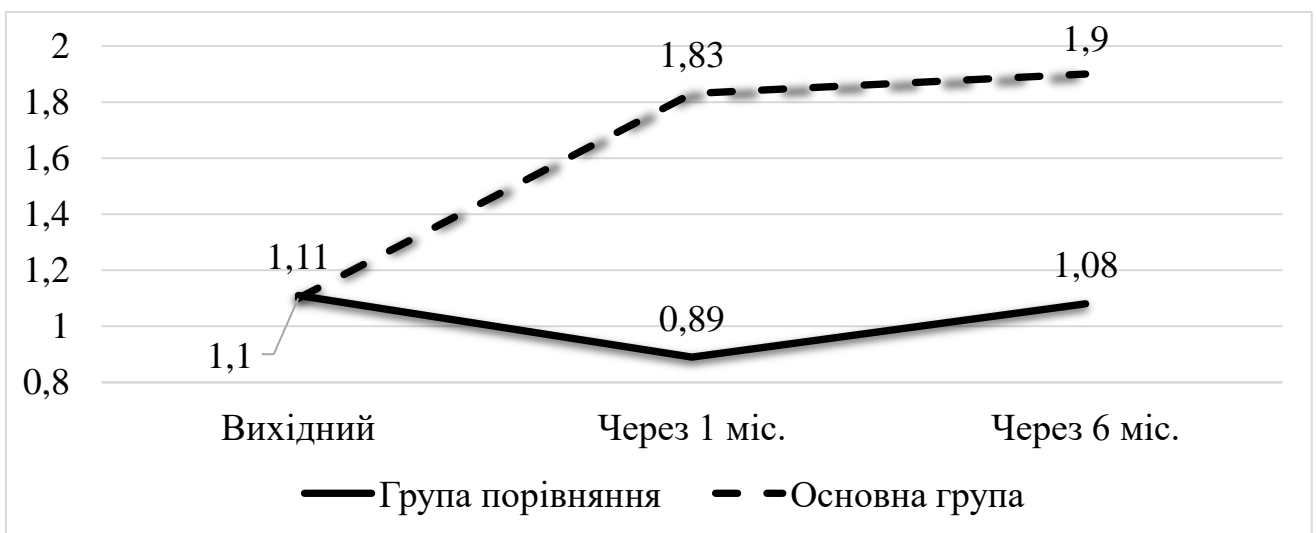


Рис. 6.44 Значення відношень амплітуд електрофоретичного зсуву ядер (Ая) і плазмолем (Апл) клітин букального епітелію (КБЕ), %

У вихідному стані показники в обох групах були близькими і відображали знижену резистентність та дистресовий характер клітинного метаболізму: у групі порівняння Ая становила  $1,38 \pm 0,10$  мкм, Апл –  $1,53 \pm 0,10$  мкм, Апл/Ая –  $1,11 \pm 0,11$ ; в основній групі –  $1,35 \pm 0,10$  мкм,  $1,49 \pm 0,10$  мкм та  $1,10 \pm 0,12$  відповідно. Уже через 1 місяць у групі порівняння спостерігалася тенденція до зниження функціональної повноцінності клітинних реакцій (Ая  $1,32 \pm 0,15$  мкм; Апл  $1,18 \pm 0,10$  мкм; Апл/Ая  $0,89 \pm 0,12$ ), тоді як у пацієнтів основної групи на тлі застосування спеціального комплексу відмічено виражене посилення

електрофоретичних характеристик: Ая зросла до  $1,80 \pm 0,15$  мкм, Апл – до  $3,3 \pm 0,15$  мкм, а співвідношення Апл/Ая – до  $1,83 \pm 0,11$ . Через 6 місяців у групі порівняння показники залишалися близькими до вихідних (Ая  $1,25 \pm 0,10$  мкм; Апл  $1,35 \pm 0,10$  мкм; Апл/Ая  $1,08 \pm 0,11$ ), тоді як в основній групі зберігалися підвищені значення (Ая  $1,79 \pm 0,10$  мкм; Апл  $3,40 \pm 0,20$  мкм; Апл/Ая  $1,90 \pm 0,12$ ), що свідчить про стабілізацію електрофізіологічних властивостей плазмолем і наближення клітинного метаболізму до фізіологічного рівня. Отримані дані дають підстави вважати, що комплексна терапія нормалізує метаболічні процеси не лише в КБЕ, але й у клітинах тканин пародонту та кісткової тканини, що є важливим для профілактики ускладнень у періімплантній ділянці.

Окремо оцінено стан кісткового метаболізму за денситометричними характеристиками. У вихідному стані в обох групах встановлено відхилення основних показників від середньостатистичної норми 30–50-річних: в основній групі SOS становила  $1502,5 \pm 2,9$  м/с, BUA –  $39,4 \pm 1,7$  dB/MHz, BQI –  $70,3 \pm 1,1$ ; у групі порівняння –  $1515,2 \pm 2,8$  м/с,  $41,3 \pm 0,7$  dB/MHz та  $75,1 \pm 0,8$  відповідно, при нормативних значеннях SOS  $1567,5 \pm 8,8$  м/с, BUA  $56,8 \pm 4,7$  dB/MHz і BQI  $99,8 \pm 6,1$ . Такий профіль свідчить про зниження пружності та об'ємної мінеральної щільності кісткової тканини і порушення фізіологічної рівноваги «резорбція–остеогенез», що може відповідати проявам остеопенічних змін. Через 6 місяців спостереження денситометричні показники між групами суттєво різнилися: в основній групі SOS становила  $1430,1 \pm 9,1$  м/с, BUA –  $33,2 \pm 0,9$  dB/MHz, BQI –  $61,3 \pm 1,2$ , тоді як у групі порівняння –  $1542,3 \pm 8,7$  м/с,  $54,1 \pm 2,7$  dB/MHz та  $95,3 \pm 1,9$  відповідно. Узагальнено це підтверджує, що дентальна імплантація як потужний стресовий чинник супроводжується зсувом метаболічної рівноваги, при цьому саме в пацієнтів, які отримували лише базову терапію, формуються більш несприятливі зміни, тоді як у пацієнтів

основної групи застосування лікувально-профілактичного комплексу асоціюється з нормалізацією функціональних реакцій і швидшим встановленням фізіологічної рівноваги процесів резорбції та остеогенезу.

Отже, результати проведених досліджень свідчать, що періімплантит супроводжується вираженою нестабільністю кислотно-лужного гомеостазу порожнини рота, зниженням бар'єрних властивостей епітелію, збереженням ознак хронічного запалення та порушеннями клітинної реактивності. Застосування багатокомпонентного лікувально-профілактичного комплексу забезпечує стійке зниження  $\Delta pH$  із наближенням до фізіологічних значень, суттєве підвищення коефіцієнта відбиття світла після проби Шиллера–Писарева, нормалізацію електрофоретичних характеристик КБЕ та позитивну динаміку функціональних реакцій, що в сукупності підтверджує доцільність комплексного підходу для довготривалої стабілізації локального гомеостазу та профілактики прогресування періімплантних уражень.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено патогенетично, експериментально та клінічно обґрунтоване рішення актуальної проблеми стоматології – лікування та профілактика ускладнень під час дентальної імплантації у пацієнтів на тлі пародонтиту та атеросклерозу.

1. Показано, що у дорослих пацієнтів із періімплантитом сумарний показник ураження твердих тканин зубів дорівнював  $18,91 \pm 0,64$  і достовірно перевищував усереднений показник для дорослого населення України. Структура індексу характеризується домінуванням віддалених наслідків карієсу: видалених зубів, зубів під коронками та ділянок, заміщених імплантатами, що разом становлять понад 80 % загального ураження. Низька частка активного карієсу свідчить про те, що більшість втрат твердих тканин відбулася задовго до діагностики періімплантиту, що вказує на пізнє звернення й недостатню ефективність попереднього профілактичного супроводу.

2. Комплексний аналіз індексної оцінки стану пародонта у пацієнтів з діагнозом періімплантит виявив виражене погіршення здоров'я пародонта порівняно з середніми показниками серед демографічної групи 30-50 років в Україні. Підвищені значення клінічних маркерів, а саме індексу РМА (в 1,5 рази), індексу кровоточивості Muhnleemann and Son (в 1,49 рази) та проби Шиллера-Писарева (в 1,33 рази), підкреслюють вираженість запалення пародонта в когорті пацієнтів з періімплантитом.

3. Показано, що пацієнти з періімплантитом мають значно вищий рівень зубного нальоту та зубного каменю, про що свідчить на 29 % вищий індекс Silness-Loe, на 32 % вищий індекс Stallard та на 15 % вища інтенсивність зубного каменю у порівнянні з середніми показниками по Україні.

4. Результати дослідження обґрунтували необхідність розробки та впровадження цільових програм комплексної профілактики серед осіб з установленими дентальними імплантатами для мінімізації ризику розвитку й прогресування періімплантиту

5. Дослідження поліморфізмів генів цитокінів IL1B і TNF $\alpha$  показали, що відмінності в розподілі частот генотипів і алелей між групою пацієнтів з ускладненнями після імплантації зубів і втратою зубних імплантатів та контрольною групою пацієнтів з довготривалими зубними імплантатами і без ускладнень після імплантації зубів не є статистично достовірними.

6. За результатами нашого дослідження, мінорний алель С поліморфізму T1565C гена ITGB3 rs5918t підвищував ризик тромбозу під час імплантації зубів, що призводило до ускладнень і відторгнення імплантатів. Виявлення специфічного генотипного профілю певних SNP у пацієнтів, які проходять імплантацію зубів, допоможе оцінити рівень індивідуального ризику та встановити відповідні профілактичні заходи.

7. Імплантація призводить до активації процесів запалення, ПОЛ, руйнування клітинних мембран, зниження фізіологічної антиоксидантної системи в тканинах ясен тварин, а також запалення та посилення контамінації умовно-патогенної мікробіоти на слизовій оболонці ясен, розвитку дисбіозу на фоні зниження антиоксидантного та антимікробного захисту. У кістковій тканині щелепи в області фіксації імплантату відзначено одночасну інтенсифікацію процесів резорбції та остеогенезу. Після проведення імплантації показано значне зниження неспецифічної резистентності та порушення процесів ПОЛ-АОС у сироватці крові та яснах у бік активації пероксидації ліпідів в організмі тварин.

8. Застосування лікувального комплексу після фіксації імплантату запобігало розвитку запальних реакцій, руйнуванню клітинних мембран,

стабілізувало процеси ПОЛ-АОС, ефективно знижувало процеси запалення, розвиток умовно-патогенної мікробіоти, ступінь дисбіозу, та призводило до стимулювання неспецифічного антимікробного та антиоксидантного захисту в порожнині рота тварин. За допомогою лікувального комплексу вдалося повністю запобігти резорбції кісткової тканини, індукованої фіксацією імплантату та найбільшою мірою стимулювати остеогенез.

9. Корекція лікувальним комплексом запобігала руйнуванню клітинних мембран та зниженню активності фізіологічної антиоксидантної системи, викликане імплантацією. Лікувальна терапія стимулювала колагеноутворення та функціональну активність остеобластів у кістковій тканині щелеп тварин, а також підтримувала неспецифічну резистентність організму тварин.

10. Отримані результати експериментального дослідження свідчать що, розроблений лікувальний комплекс ефективно попереджав метаболічні порушення в кістковій тканині щурів на тлі імплантації, а також зберігав високий ступінь мінералізації кісткової тканини, що, ймовірно, є характерною ознакою адаптації імплантату в кістковій тканині на даному етапі дослідження.

11. Встановлено, що у пацієнтів із періімплантитом на тлі хронічного пародонтиту констатуєвалося запально-деструктивне ураження пародонта середньої тяжкості: індекс РМА перевищував 50%, індекс кровоточивості сягав ~1,3 ум. од., що вказує на активне запалення ясен. Стандартна базова терапія періімплантиту не забезпечувала суттєвого покращення показників стану пародонту – через 12 місяців лікування у групі порівняння індекс РМА залишався на рівні 53%, а індекс кровоточивості 1,45, тобто ознаки запалення зберігалися. Додаткове застосування запропонованого лікувально-профілактичного комплексу зумовлювало достовірне зниження рівня запалення – вже на 6-й місяць індекс РМА зменшується більш ніж удвічі, індекс

кровоточивості – на 28%. До кінця спостереження у основній групі зберігалася позитивна динаміка змін.

12. Показано, що у пацієнтів основної групи із периімплантитом спостерігалася достовірне зниження індексів гігієни Silness–Löe на 37,8 % і Stallard на 22,2 % через 12 місяців від початку лікування. Повторний курс ЛПК через 6 місяців дозволив зберегти досягнуті поліпшення та попередити рецидиви запалення в периімплантатних тканинах. Показники Silness–Löe та Stallard у групі порівняння протягом року залишались на рівні вихідних значень ( $p > 0,1$ ), що свідчить про недостатню ефективність стандартних протоколів без додаткової профілактичної підтримки. Поєднання антиоксидантної, протизапальної, остеотропної та пробіотичної дії в одному комплексі сприяло багатовекторному впливу на патогенез периімплантиту, що оптимізує умови для довгострокової остеоінтеграції імплантатів.

13. Застосування розробленого лікувального комплексу препаратів у пацієнтів з периімплантитом на тлі пародонтиту та атеросклерозу надавало позитивну динаміку на зміни в ротовій рідині.

14. Підсумовуючи результати біохімічного аналізу ротової рідини можна зробити висновок про суттєві порушення у ротовій порожнині пацієнтів із периімплантитом на фоні пародонтиту та атеросклерозу. Так, у ротовій рідині пацієнтів встановлено суттєве запалення, активація перекисного окиснення ліпідів, зниження антиоксидантного і антимікробного захисту, посилена бактеріальна контамінація, а також спостерігалася підвищення ліпідного обміну. У зв'язку з цими змінами пацієнтам основної групи були назначені регулярні курси лікувально-профілактичним комплексом препаратів.

15. Встановлено, що у пацієнтів із периімплантитом та супутньою патологією (пародонтит та атеросклероз) вживання лікувально-профілактичного комплексу препаратів, сприяло стійкому і пролонгованому підвищенню

активності фізіологічного антиоксидатного захисту (підвищення активності каталази) на тлі зниження перекисного окиснення ліпідів в ротовій порожнині, а також ефективно попереджало порушення в системі ПОЛ-АОС, викликані періімплантитом. Також, розроблений лікувальний комплекс препаратів ефективно знижував процеси запалення, розвиток умовно-патогенної мікробіоти, ступінь дисбіозу, стимулював неспецифічний антимикробний захист та сприяв нормалізації ліпідного обміну в ротовій порожнині.

16. Показано, що включення мультикомпонентного лікувально-профілактичного комплексу до базової терапії періімплантиту забезпечує достовірне зростання коефіцієнта відбиття світла слизової ясен, що свідчить про нормалізацію мікроциркуляції та згасання запальної реакції. У групі порівняння, де застосовували лише базову терапію, приріст показників був мінімальним, що підкреслює обмежену ефективність базової терапії щодо довготривалої регресії запалення.

17. Встановлено, що періімплантит супроводжувався вираженою нестабільністю кислотно-лужного гомеостазу порожнини рота, про що свідчить підвищена амплітуда  $\Delta pH$  слини ( $\approx 0,37$  ум. од.) у вихідному стані. Додавання багатокомпонентного лікувально-профілактичного комплексу до базової терапії забезпечує достовірне зниження  $\Delta pH$  вже через 6 місяців лікування та подальшу нормалізацію показника до кінця першого року спостереження.

18. У вихідному стані в пацієнтів обох груп зафіксовано знижену неспецифічну резистентність: частина рухомих ядер КБЕ майже вдвічі була менша за норму, а співвідношення Апл/Ая відображало дистресовий характер клітинного метаболізму. Дентальна імплантація індукує стресову реакцію: у групі порівняння вже через 1 місяць вона набуває дистресового характеру, тоді як у основній групі спеціальний комплекс забезпечує нормалізацію клітинних реакцій (Апл/Ая 1,83 через 1 місяць і 1,90 через 6 місяців;  $p < 0,001$ ).

Електрофоретичні показники КБЕ у основній групі достовірно зростають через 1 та 6 місяців, що підтверджує відновлення електрофізіологічних властивостей плазмолем і стабілізацію метаболізму під дією комплексної терапії.

19. Денситометрія у вихідному стані засвідчила негативне відхилення SOS, BUA, VQI від середньостатистичної норми, що вказує на зниження пружності й мінеральної щільності кісткової тканини та порушення рівноваги «резорбція–остеогенез». Через 6 місяців після імплантації виявлено зсув кісткового метаболізму в бік резорбції, найбільш виражений у групі порівняння. В основній групі показники кісткової тканини характеризуються більш сприятливою динамікою та наближенням до норми.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендувати пацієнтам із встановленими дентальними імплантатами, особливо на тлі хронічного пародонтиту та атеросклерозу, проводити розширену клініко-індексну оцінку стану твердих тканин зубів, пародонта та рівня гігієни порожнини рота з метою раннього виявлення ознак запалення й гігієнічних порушень та своєчасної оптимізації профілактичного супроводу.

2. Рекомендувати включати до алгоритму планування та ведення імплантологічного лікування комплексну оцінку факторів ризику периімплантиту з урахуванням вираженості запально-деструктивних змін у пародонті та схильності до підвищеної бактеріальної контамінації, що потребує систематичного контролю та корекції гігієнічного статусу.

3. Рекомендувати для підвищення прогностичної точності та профілактики ускладнень під час дентальної імплантації проводити молекулярно-генетичне тестування поліморфізму гена ITGB3 (T1565C, rs5918) у пацієнтів групи ризику з метою індивідуалізації профілактичних заходів, спрямованих на мінімізацію тромботичних ускладнень та ймовірності відторгнення імплантатів.

4. Рекомендувати застосування комплексу діагностичних заходів з урахуванням молекулярно-генетичних маркерів та клініко-лабораторних критеріїв для стратифікації ризику ускладнень при дентальній імплантації і вибору персоніфікованої лікувально-профілактичної програми для кожного конкретного пацієнта.

5. Рекомендувати у пацієнтів із периімплантитом на тлі пародонтиту та атеросклерозу доповнювати стандартну базову терапію застосуванням мультикомпонентного лікувально-профілактичного комплексу з антиоксидантною, протизапальною, остеотропною та пробіотичною дією, що

забезпечує стабільнішу регресію запалення, покращення індексів гігієни та оптимізацію умов довготривалої остеоінтеграції.

6. Рекомендувати здійснювати динамічний контроль функціонального стану слизової оболонки ясен та гомеостазу порожнини рота із застосуванням спектроколориметричної оцінки мікроциркуляторних змін, аналізу кислотно-лужної стабільності слини та показників неспецифічної резистентності на клітинах букального епітелію для об'єктивізації ефективності проведеної терапії та своєчасної корекції лікувально-профілактичної тактики.

7. Рекомендувати у пацієнтів із періімплантитом проводити повторні курси лікувально-профілактичного комплексу з профілактичною метою для підтримання досягнутих клінічних результатів, зниження ризику рецидивів запалення в періімплантатних тканинах та забезпечення тривалої стабільності імплантатів.

8. Рекомендувати використовувати для пацієнтів із атеросклерозом на тлі періімплантиту розроблений і апробований у клініці лікувально-профілактичний комплекс, що включає препарати «Нейроклін», «Інулін», «Сольвенцій» (розчин оральний), «Orthomol Osteo» (гранули), гель «Поліфеноли подорожника», а також засоби індивідуальної гігієни порожнини рота: зубні пасти «Lacalut Aktiv», «Soliden Watermelon mint» та «Мінерол».

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Адубецька А.Ю., Шнайдер С.А., Анісімов М.В., Єнча А., Єнчова Я. Експериментальна оцінка біохімічних маркерів запалення в гомогенатах ясен щурів на тлі фіксації імплантату та лікувально-профілактичних заходів. *Інновації в стоматології*. 2024;(1):2-5.
2. Адубецька А.Ю., Шнайдер С.А., Глазунов О.А., Новікова Ж.О., Прийма О.А. Дослідження вмісту тригліцеридів у ротовій рідині пацієнтів з періімплантитом на тлі лікувально-профілактичного комплексу. *Інновації в стоматології*. 2024;4:2-5.
3. Адубецька А.Ю., Шнайдер С.А., Гуменюк В.В., Демид О.І., Бурдейний В.С., Лисенко В.В., Назаров О.С. Дослідження активності маркерів стану місцевої неспецифічної реактивності та рівня мікробного обміну у ротовій рідині пацієнтів з періімплантитом на тлі лікувально-профілактичного комплексу. *Вісник стоматології*. 2024;128(3):30-34.
4. Адубецька А.Ю., Шнайдер С.А., Демид О.І., Єнча А., Петрашова А. Експериментальна оцінка біохімічних маркерів антиоксидантно-прооксидантної системи в гомогенатах ясен щурів на тлі фіксації імплантату та лікувально-профілактичних заходів. *Інновації в стоматології*. 2024;(2):2-6.
5. Адубецька А.Ю., Шнайдер С.А., Деньга А.Е., Якименко Д.О., Цушко І.О., Маслов В.О., Прийма О.А. Дослідження маркерів антиоксидантного захисту ротової порожнини у ротовій рідині пацієнтів з періімплантитом на тлі лікувально-профілактичного комплексу. *Світ Медицини та Біології*. 2024;4(90):007-011.
6. Адубецька А.Ю., Шнайдер С.А., Деньга О.В. Вплив лікувального комплексу на антиоксидантно-прооксидантний баланс у сироватці крові щурів після фіксації імплантату. *Global Trends in Science, Technology, and Economy*: 1

Міжнародна науково-практична конференція, Грац, Австрія, 16-18 квітня 2025: тези допов. Грац, Австрія, 2025; 201-203.

7. Адубецька А.Ю., Шнайдер С.А., Деньга О.В. Вплив лікувально-профілактичного комплексу на показники неспецифічного імунітету в тканинах ясен в експериментальній моделі дентальної імплантації у щурів. XXII-і читання В.В. Підвисоцького: Бюлетень матеріалів наукової конференції, Одеса, Україна, 18-19 травня 2023: тези допов. Одеса, Україна, 2023; 178-179.

8. Адубецька А.Ю., Шнайдер С.А., Деньга О.В. Динаміка активності уреаз та лізоциму як маркерів місцевої неспецифічної резистентності в ротовій рідині пацієнтів з періімплантитом під впливом лікувально-профілактичного комплексу. Modern problems of science development: scope and causes: XV International Scientific and Practical Conference, Bergen, Norway, April 14-16 2025: тези допов. Bergen, Norway, 2025; 82-83.

9. Адубецька А.Ю., Шнайдер С.А., Деньга О.В. Динаміка біохімічних маркерів запалення в тканинах ясен щурів після дентальної імплантації під впливом лікувального комплексу. Challenges and Opportunities in Modern Scientific Research: 2 Міжнародна науково-практична конференція, Івано-Франківськ, Україна, 23-25 квітня 2025: тези допов. Івано-Франківськ, Україна, 2025; 149-151.

10. Адубецька А.Ю., Шнайдер С.А., Деньга О.В. Оцінка динаміки ступеня дисбіозу ротової порожнини у пацієнтів з періімплантитом на етапах застосування лікувально-профілактичного комплексу. XXIII-і читання В.В. Підвисоцького: Бюлетень матеріалів наукової конференції, Одеса, Україна, 16-17 травня 2024: тези допов. Одеса, Україна, 2024; 190-191.

11. Адубецька А.Ю., Шнайдер С.А., Деньга О.В. Оцінка ефективності лікувального комплексу препаратів на біохімічні та структурні показники кісткової тканини верхньої щелепи щурів після дентальної імплантації.

Scientific trends: history, development and existing problems: XVI International Scientific and Practical Conference, Krakow, Poland, April 21-23 2025: тези допов. Krakow, Poland, 2025; 88-90

12. Адубецька А.Ю., Шнайдер С.А., Деньга О.В., Зубкова Л.П., Різник С.С., Гаєва О.М., Мартович А.Л. Оцінка стану тканин пародонту у пацієнтів з періімплантитом на тлі лікувально-профілактичного комплексу. Інновації в стоматології. 2025;1:2-6.

13. Адубецька А.Ю., Шнайдер С.А., Деньга О.В., Прийма О.А., Третяк Т.О. Клінічна оцінка стану твердих тканин зубів у пацієнтів з переімплантитом. Вісник стоматології. 2025;130(1):136-139.

14. Адубецька А.Ю., Шнайдер С.А., Макаренко О.А., Шахновський І.В., Єнча А., Страка М., Маланяк Б.Р. Дослідження стану системи «антимікробний захист – бактеріальна контамінація» у ротовій рідині пацієнтів з періімплантитом на тлі лікувально-профілактичного комплексу. Вісник стоматології. 2024;129(4):47-51.

15. Адубецька А.Ю., Шнайдер С.А., Скиба В.Я., Скульська С.В., Годованець О.І., Новікова Ж.О., Ходорчук К.В. Дослідження вмісту холестерину у ротовій рідині пацієнтів з періімплантитом на тлі лікувально-профілактичного комплексу. Світ Медицини та Біології. 2025;1(91):007-010.

16. Адубецька, А.Ю., Шнайдер С. А. Дослідження впливу лікувального комплексу препаратів на біохімічні показники в сироватці крові щурів після фіксації імплантату. Colloquium-journal. 2024;24(217):47-49.

17. Адубецька, А.Ю., Шнайдер С. А. Оцінка впливу лікувального комплексу препаратів на показники антиоксидантно-прооксидантної системи в сироватці крові щурів після фіксації імплантату. Colloquium-journal. 2024;15(208):58-60.

18. Адубецька, А.Ю., Шнайдер С. А. Дослідження активності маркера запалення еластази у ротовій рідині пацієнтів з періімплантитом на тлі лікувально-профілактичного комплексу. *Colloquium-journal*. 2024;25(218):37-39.
19. Адубецька, А.Ю., Шнайдер С. А. Дослідження показників стану неспецифічного імунітету в яснах щурів після фіксації імплантату та під впливом лікувально-профілактичного комплексу. *Colloquium-journal*. 2024;16(209):29-32.
20. Адубецька, А.Ю., Шнайдер С. А. Експериментальне дослідження впливу лікувального комплексу препаратів на показники стану кісткової тканини верхньої щелепи щурів після фіксації імплантату. *Colloquium-journal*. 2024;18(211):38-41.
21. Адубецька, А.Ю., Шнайдер С. А. Оцінка маркерів резорбції та кісткоутворення у кістковій тканині верхньої щелепи щурів на тлі фіксації імплантату та лікувальних заходів. *Colloquium-journal*. 2024;21(214):58-61.
22. Адубецька, А.Ю., Шнайдер С. А., Деньга А.Е. Оцінка рівня функціональних реакцій в порожнині рота пацієнтів з періімплантитом за коливаннями величини рН ротової рідини. *Colloquium-journal*. 2025;41(234):66-69.
23. Адубецька, А.Ю., Шнайдер С. А., Деньга О.В. Оцінка рівню гігієни порожнини рота у пацієнтів з переімплантитом на тлі застосування лікувально-профілактичного комплексу. *Colloquium-journal*. 2025;52(245):101-104.
24. Анісімова Л.В., Деньга О.В. Вікова залежність електрофоретичної рухливості ядер клітин буккального епітелію у дітей при запальних процесах у тканинах пародонту // *Вісник стоматології*. – 1997. – № 3. – С. 283-284.
25. Годованець ОІ, Вітковський ОО, Кіцак ТС, Лопушняк ЛЯ. Оцінка ефективності лікування гострого одонтогенного періоститу у дітей із дифузним

нетоксичним зобом за показниками проокисно-антиоксидантного гомеостазу ротової рідини. Клінічна і експериментальна патологія. 2025;1:28-34.

26. Гудар'ян ОО, Мащенко ІС, Ширинкін СВ, Ідашкіна НГ. Спосіб прогнозування дентального періімплантиту. Патент №103353, 10.12.2015.

27. Деньга ОВ, Деньга ЕМ, Левицький АП. Модифікований рН-тест змішаної слини для експрес-оцінки карієсогенної ситуації: інформаційний листок. Одеса: РГАСНТИ; 1996. 10 с.

28. Деньга ОВ, Деньга ЕМ. Інтегральна експрес-оцінка рівня функціональних реакцій у порожнині рота у дітей. Вісник стоматології. 2003;5(спец. вип.):130-148.

29. Деньга ОВ. Адаптогенна профілактика та лікування основних стоматологічних захворювань у дітей [автореф. дис. д-ра мед. наук]. Київ; 2001. 32 с.

30. Деньга О.В. Інформативність рН-тесту слини при проведенні санаційно-профілактичних функціональних реакцій у порожнині рота у дітей / О.В. Деньга, Е.М. Деньга, А.П. Левицький // Вісник стоматології. – 1995. – №1.– С. 42-45.

31. Деньга О.В. Метод оцінки поверхневого заряду плазматичних мембран клітин букального епітелію у дітей // Вісник стоматології. – 1997. – № 3. – С. 449-451.

32. Єфіменко АО. Властивості орального мікробіоценозу, асоційованого з інфекційними ускладненнями дентальної імплантації та мікробіологічне обґрунтування впливу на нього [дисертація]. Дніпро: Дніпровський державний медичний університет; 2023. 133 с.

33. Левицький АП, Макаренко ОА, Ходаков ІВ, та ін. Ферментативна оцінка стану кісткової тканини. Одеський мед журн. 2006;(3):17-21.

34. Левицький АП. Лізоцим замість антибіотиків. Одеса: КП ОГТ; 2005. 74 с.
35. Левицький ОП, Деньга ОВ, Макаренко ОА, та ін. Біохімічні маркери запалення ротової порожнини: методрекомедації. Одеса: КП ОГТ; 2010. 16 с.
36. Левицький ОП, Макаренко ОО, Деньга ОВ, та ін. Експериментальні методи дослідження стимуляторів остеогенезу. Київ: ГФЦ МЗУ; 2005. 50 с.
37. Левицький ОП, Стефанов ОВ. Методи визначення активності еластази та її інгібіторів. Київ: ГФЦ; 2002. 15 с.
38. Левицький ОП. Активність лізоциму в печінці та дисбіоз товстої кишки після антибіотикотерапії. *ScienceRise. Biological Science*. 2017;(5):7-11.
39. Макаренко ОА, Хромагіна ЛМ, Ходаков ІВ та ін. Методи дослідження стану кишечника та кісток у лабораторних щурів: довідник. Одеса: Одес. нац. ун-т ім. І. І. Мечникова; 2022. 81 с.
40. Маланчук ВО, Грабовецький ПВ, Грабовецький ВЙ, Маланчук НВ. Особливості післяопераційного періоду та безпосередні клінічні результати при постановці дентальних імплантатів з дренаванням переімплантатної кістки. *Вісник стоматології*. 2016;4:18-20.
41. Мигаль ОО, Огоновський РЗ, Гонга ЗМ, Немеш ОМ, Шилівський ІВ, Стадник УО. Поширеність та діагностична структура захворювань пародонта при хронічній ревматичній хворобі серця. *Буковинський медичний вісник*. 2024;28(1):13–18. doi:10.24061/2413-0737.28.1.109.2024.3.
42. Мигаль ОО, Огоновський РЗ, Гонга ЗМ, Січкоріз ХА, Мороз КА, Кордіяк ОЙ. Індексна оцінка стану тканин пародонта та визначення обсягу пародонтологічної допомоги пацієнтам з хронічною ревматичною хворобою серця. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2024;24(2):80–86. doi:10.31718/2077-1096.24.2.80.

43. Огоновський Р, Стрільчук Д. Самооцінка стану ротової порожнини та кардіоваскулярного здоров'я у пацієнтів з плановою екстракцією зубів. *Via Stomatologiae*. 2025;2(2):77–84. doi:10.32782/3041-1394.2025-2.8.
44. Патент 46671 Україна, МПК А61N 5/00, А61К 8/00, u2009 09531. Спосіб кількісної оцінки запалення у тканинах пародонту / Деньга О.В., Деньга Е.М., Деньга А.Е.; опубл. 25.12.09, Бюл. № 24
45. Рогач І. М., Керецман А. О., Сіткар А. Д. Правильно вибраний метод статистичного аналізу – шлях до якісної інтерпретації даних медичних досліджень. *Науковий вісник Ужгородського університету*. 2017. Вип. 2. С. 124–28.
46. Сербін МЄ, Тімченко ДС, Коробов АМ, Лагута ТІ, Шидловська ОА. Біосумісні імплантати та засоби підвищення якості їх використання (огляд). *Photobiology and photomedicine*. 2017;(1–2):95–104.
47. Хара М.Р., Кулянда О.О., Ткачук О.В. Періімплантит і коморбідність: патогенетичні аспекти (огляд літератури). *Клінічна та експериментальна патологія*. 2025;24(2):66–72.
48. Хоменко ЛО, Чайковський ЮБ, Смоляр НІ, та ін. *Терапевтична стоматологія дитячого віку*. Київ: Книга плюс; 2014. 432 с.
49. Яров ЮЮ. Оцінювання ефективності диференційованого ведення хворих після операції дентальної імплантації в найближчі терміни. *Zarozhye Medical Journal*. 2018;20(6):832-836.
50. Abbaszadeh M, Bolhari B, Moradi S. The antimicrobial photodynamic therapy in the treatment of peri-implantitis. *Laser Ther*. 2016;25(3):165-70.
51. Abraham CM. A brief historical perspective on dental implants, their surface coatings and treatments. *Open Dent J*. 2014;8:50-55.

52. Abraham LJ, Kroeger KM. Impact of the -308 TNF promoter polymorphism on the transcriptional regulation of the TNF gene: relevance to disease. *J Leukoc Biol.* 1999;66(4):562–6. DOI: 10.1002/jlb.66.4.562. PMID: 10534109.

53. Abu Hussien H, Machtei EE, Khutaba A, Gabay E, Zigdon Giladi H. Palatal soft tissue thickness around dental implants and natural teeth in health and disease: A cross sectional study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2023 Apr;25(2):215-223. DOI: 10.1111/cid.13171.

54. Adubetska AY, Dienha OV, Dienga AE, Verbytska TH, Shnaider SA, Pyndus TO, Pyndus VB. Genetic predisposition to peri-implantitis and thrombosis in dental implants. *World of Medicine and Biology.* 2023;2(84):7–11. DOI: 10.26724/2079-8334-2023-2-84-7-11

55. Adubetska A. Y., Dienga A. E., Shnaider S. A., Maslov O. V., Humeniuk V. V., Humeniuk O. M., Pryshko Z. R. Study of the level of oral hygiene in patients with peri-implantitis. *World of Medicine and Biology.* 2024;1(87):007-010.

56. Adubetska A. Y., Shnaider S. A., Dienha O.V. Spectrocolorimetric assessment of the degree of gingival inflammation in patients with periimplantitis during therapeutic and preventive measures. *Neonatology, surgery and perinatal medicine.* 2025;3:148-151.

57. Adubetska A. Y., Shnaider S. A., Skulska S. V., Anisimov M. V., Vyshnevskaya H. O., Malekh N. V., Kryvchuk O. A. Study of periodontal tissue status in patients with peri-implantitis. *World of Medicine and Biology.* 2023;4(86):007-010.

58. Adubetska A.Y., Dienha O.V., Dienga A.E., Verbytska T.H., Shnaider S.A., Pyndus T.O., Pyndus V.B. Genetic predisposition to peri-implantitis and thrombosis in dental implants. *World of Medicine and Biology.* 2023;2(84):7-11.

59. Agarwal E, Kondkari S, Sehgal K, et al. The Per-Ingvar Brånemark era (1929–2014): evolution of a no compromise prosthetic dental replacement. *Cureus*. 2024;16(2):e35200.
60. Aghazadeh A, Rutger Persson G, Renvert S. A single-centre randomized controlled clinical trial on the adjunct treatment of intra-bony defects with autogenous bone or a xenograft: results after 12 months. *J Clin Periodontol*. 2012;39(7):666-73.
61. Aglietta M, Siciliano VI, Zwahlen M, Brägger U, Pjetursson BE, Lang NP, Salvi GE. A systematic review of the survival and complication rates of implant supported fixed dental prostheses with cantilever extensions after an observation period of at least 5 years. *Clin Oral Implants Res*. 2009 May;20(5):441-51. doi: 10.1111/j.1600-0501.2009.01706.x. PMID: 19522975.
62. Agrawal K, Chand P, Singh S, et al. Association of interleukin-1, interleukin-6, collagen type I alpha 1, and osteocalcin gene polymorphisms with early crestal bone loss around submerged dental implants: A nested case control study. *The Journal of Prosthetic Dentistry*. 2021;129. DOI: 10.1016/j.prosdent.2021.05.023.
63. Albrektsson T, Branemark P-I, Hansson H-A, Lindstrom J. Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. *Acta Orthop Scand*. 1981;52(2):155-170.
64. Albrektsson T, Buser D, Sennerby L. Crestal bone loss and oral implants. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2012;14(6):783-91.
65. Albrektsson T, Dahlin C, Jemt T, Sennerby L, Turri A, Wennerberg A. Is marginal bone loss around oral implants the result of a provoked foreign body reaction? *Clin Implant Dent Relat Res*. 2014;16(2):155-165.
66. Albrektsson T, Dahlin C, Jemt T, Sennerby L, Turri A, Wennerberg A. Is marginal bone loss around oral implants the result of a provoked foreign body reaction? *Clin Implant Dent Relat Res*. 2014 Apr;16(2):155-65. DOI: 10.1111/cid.12142.

67. Albrektsson T, Johansson C. Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *Eur Spine J*. 2001;10 Suppl 2:S96-101.
68. Albrektsson T, Wennerberg A. On osseointegration in relation to implant surfaces. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2019;21 Suppl 1:4-7.
69. Albrektsson T, Zarb G, Worthington P, Eriksson AR. The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1986;1(1):11-25.
70. Alizadeh BZ, Njajou OT, Bijkerk C, Meulenbelt I, Wildt SC, Hofman A, Pols HA, Slagboom PE, Duijn CM. Evidence for a role of the genomic region of the gene encoding for the alpha1 chain of type IX collagen (COL9A1) in hip osteoarthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2005;52(5):1437–1442.
71. AlMoharib HS, AlRowis R, AlMubarak A, Waleed Almadhoon H, Ashri N. The relationship between matrix metalloproteinases-8 and peri-implantitis: A systematic review and meta-analysis. *Saudi Dent J*. 2023 May;35(4):283-293. doi: 10.1016/j.sdentj.2023.03.012.
72. Alqahtani AM. Guided Tissue and Bone Regeneration Membranes: A Review of Biomaterials and Techniques for Periodontal Treatments. *Polymers (Basel)*. 2023 Aug 10;15(16):3355. doi: 10.3390/polym15163355.
73. Ambili R, Nazimudeen NB. Adjunctive benefit of probiotic supplementation along with nonsurgical therapy for peri-implant diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Indian Soc Periodontol*. 2023;27(4):352-361. doi: 10.4103/jisp.jisp\_308\_22.
74. American Dental Association (ADA). Nonsurgical Treatment of Chronic Periodontitis Clinical Practice Guideline (Scaling and root planing ± adjuncts), 2015.
75. Anderson JM. Biological responses to materials. *Annu Rev Mater Res*. 2001;31:81-110.

76. Anderson JM. Inflammatory response to implants. *ASAIO Trans.* 1988 Apr-Jun;34(2):101-7. doi: 10.1097/00002480-198804000-00005.
77. Antonoglou G.N., et al. Do Systemic Antibiotics Offer Benefits to the Surgical Treatment of Peri-Implantitis? A Systematic Review With Meta-Analyses. *J. Clin. Periodontol.* 2025 (in press).
78. Arciola CR, Campoccia D, Montanaro L. Implant infections: adhesion, biofilm formation and immune evasion. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(7):397-409.
79. Ardila CM, Vivares-Builes AM. Antibiotic resistance in patients with peri-implantitis: a systematic scoping review. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(23):15609. doi: 10.3390/ijerph192315609.
80. Assery NM, Jurado CA, Assery MK, Afrashtehfar KI. Peri-implantitis and systemic inflammation: A critical update. *Saudi Dent J.* 2023 Jul;35(5):443-450. doi: 10.1016/j.sdentj.2023.04.005.
81. Assery NM, Jurado CA, Assery MK, Afrashtehfar KI. Peri-implantitis and systemic inflammation: A critical update. *Saudi Dent J.* 2023 Jul;35(5):443-450. doi: 10.1016/j.sdentj.2023.04.005. Epub 2023 May 7. PMID: 37520600; PMCID: PMC10373087.
82. Assery NM, Jurado CA, Assery MK, Afrashtehfar KI. Peri-implantitis and systemic inflammation: A critical update. *Saudi Dent J.* 2023 Jul;35(5):443-450. doi: 10.1016/j.sdentj.2023.04.005.
83. Ata-Ali J, Candel-Marti ME, Flichy-Fernández AJ, Peñarrocha-Oltra D, Balaguer-Martínez JF, Peñarrocha Diago M. Peri-implantitis: associated microbiota and treatment. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2011;16(7):e937-43.
84. Ata-Ali J, Flichy-Fernandez AJ, Alegre-Domingo T, Ata-Ali F, Palacio J, Penarrocha-Diago M. Clinical, microbiological, and immunological aspects of healthy versus peri-implantitis tissue in full arch reconstruction patients: a prospective

cross-sectional study. *BMC Oral Health*. 2015;15:43. DOI: 10.1186/s12903-015-0031-9. PMID: 25888355.

85. Atieh MA, Alsabeeha NH, Faggion CM Jr, Duncan WJ. The frequency of peri-implant diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol*. 2013;84(11):1586-98.

86. Bai Y, Li X, Wang J, et al. Effects of hydrogen rich water and pure water on periodontal inflammatory factor level, oxidative stress level and oral flora: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med*. 2022;10(20):1120. doi: 10.21037/atm-22-4422.

87. Banks R, Forbes M, Kinsey S, Stanley A, Ingham E, Walters C, Selby P. Release of the angiogenic cytokine vascular endothelial growth factor (VEGF) from platelets: Significance for VEGF measurements and cancer biology. *British journal of cancer*. 1998;77(6):956–964. DOI: 10.1038/bjc.1998.158.

88. Baseri M, Radmand F, Hamed R, Yousefi M, Kafil HS. Immunological Aspects of Dental Implant Rejection. *Biomed Res Int*. 2020;2020:7279509. DOI:10.1155/2020/7279509.

89. Basso FG, Oliveira CF, Kurachi C, Hebling J, de Souza Costa CA. Bioprospecting of propolis for dental pulp capping and as an alternative treatment for oral infections. *J Appl Microbiol*. 2017;123(6):1451-66.

90. Bechir F, Pacurar M, Tohati AD, Bataga SM. Comparative Study of Salivary pH, Buffer Capacity, and Flow in Patients with and without Gastroesophageal Reflux Disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(3):1369.

91. Becker L, Nylèn ES, Choen R, Silva OL, Snider RH. Calcitonin gene family of peptides. In: *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism* (KL Becker ed.). 2nd ed. JP Lippincott Co; Philadelphia: 1995:474–483.

92. Beikler T, Flemmig T. Implants in the medically compromised patient. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2003;14:305–316.

93. Berglundh T, Armitage G, Araujo MG, Avila-Ortiz G, Blanco J, Camargo PM, et al. Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018;89 Suppl 1:S313-8.

94. Bernabeu-Mira JC, Peñarrocha-Diago M, Peñarrocha-Oltra D. Prescription of Antibiotic Prophylaxis for Dental Implant Surgery in Healthy Patients: A Systematic Review of Survey-Based Studies. *Front Pharmacol*. 2021 Feb 10;11:588333. doi: 10.3389/fphar.2020.588333.

95. Bönemann CG, Cox GF, Shapiro F, Wu JJ, Feener CA, Thompson TG, et al. A mutation in the alpha 3 chain of type IX collagen causes autosomal dominant multiple epiphyseal dysplasia with mild myopathy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97:1212–1217.

96. Booe JM, Walker CS, Barwell J, Kuteyi G, Simms J, Jamaluddin MA, et al. Structural basis for receptor activity-modifying protein-dependent selective peptide recognition by a G protein-coupled receptor. *Mol Cell*. 2015;58(6):1040–1052.

97. Boyce BF, Li P, Yao Z, Zhang Q, Badell IR, Schwarz EM, et al. TNF-alpha and pathologic bone resorption. *Keio J Med*. 2005;54(3):127–31. DOI: 10.2302/kjm.54.127. PMID: 16237274.

98. Branemark PI, Adell R, Albrektsson T, Lekholm U, Lundkvist S, Rockler B. Osseointegrated titanium fixtures in the treatment of edentulousness. *Biomaterials*. 1983;4(1):25-8.

99. Brånemark PI, Adell R, Breine U, et al. An experimental and clinical study of osseointegrated implants penetrating the bone-anchored skin flap. *Scand J Plast Reconstr Surg*. 1977;11(Suppl 16):1-132.

100. Branemark P-I, Adell R, Breine U, Hansson BO, Lindstrom J, Ohlsson A. Intra-osseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies. *Scand J Plast Reconstr Surg*. 1969;3(2):81-100.

101. Brånemark PI, Hansson BO, Adell R, Breine U, Lindström J, Hallén O, et al. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scand J Plast Reconstr Surg Suppl.* 1977;16:1-132.

102. Brouwers JE, van der Vorm LN, Buis S, et al. Implant stability in patients treated with platelet-rich fibrin and bovine bone substitute for alveolar ridge preservation is associated with peripheral blood cells and coagulation factors. *Clin Exp Dent Res.* 2020;6:236–243. DOI: 10.1002/cre2.263.

103. Brouwers JEIG, van der Vorm LN, Buis S, Haumann R, Karanzai A, Konings J, et al. Implant stability in patients treated with platelet-rich fibrin and bovine bone substitute for alveolar ridge preservation is associated with peripheral blood cells and coagulation factors. *Clin Exp Dent Res.* 2020;6:236–243. DOI:10.1002/cre2.263.

104. Buser D, Broggin N, Wieland M, Schenk RK, Denzer AJ, Cochran DL, et al. Enhanced bone apposition to a chemically modified SLA titanium surface. *J Dent Res.* 2004;83(7):529-33.

105. Butera A, Pascadopoli M, Pellegrini M, Gallo S, Zampetti P, Cuggia G, Scribante A. Domiciliary Use of Chlorhexidine vs. Postbiotic Gels in Patients with Peri-Implant Mucositis: A Split-Mouth Randomized Clinical Trial. *Applied Sciences.* 2022; 12(6):2800. DOI: <https://doi.org/10.3390/app12062800>.

106. Buzzá JJ, Shibli JA, Barroso JA, Barbieri JA. Effects of electromagnetic field on bone healing around commercially pure titanium surface: histologic and mechanical study in rabbits. *Implant Dent.* 2003;12(2):182-7.

107. Caccianiga G, Rey G, Caccianiga P, Leonida A, Baldoni M, Baldoni A, Ceraulo S. Peri-Implantitis Management: Surgical versus Non-Surgical Approach Using Photodynamic Therapy Combined with Hydrogen Peroxide (OHLLT–Oxygen High Level Laser Therapy): A Retrospective Controlled Study. *Applied Sciences.* 2021; 11(11):5073. <https://doi.org/10.3390/app11115073>

108. Campoccia D, Montanaro L, Arciola CR. A review of the clinical implications of anti-infective biomaterials and infection-resistant surfaces. *Biomaterials*. 2013;34(33):8018-29.
109. Campos MI, dos Santos MC, Trevilatto PC, Scarel-Caminaga RM, Bezerra FJ, Line SR. Early failure of dental implants and TNF-alpha (G-308A) gene polymorphism. *Implant Dent*. 2004;13:95–101.
110. Canullo L, Peñarrocha M, Monje A, Catena A, Wang HL, Peñarrocha D. Association Between Clinical and Microbiologic Cluster Profiles and Peri-implantitis. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2017 Sep/Oct;32(5):1054-1064. doi: 10.11607/jomi.6043.
111. Canullo L, Radovanović S, Delibasic B, Blaya JA, Penarrocha D, Rakic M. The predictive value of microbiological findings on teeth, internal and external implant portions in clinical decision making. *Clin Oral Implants Res*. 2017 May;28(5):512-519. doi: 10.1111/clr.12828.
112. Cao HL, Liang Y, Deng BL, Liang YL, Zhang ZY, Wu YX, Huang YH, Zou SJ. Treatment of peri-implantitis defects with microcrystalline hydroxyapatite: a randomized controlled trial. *Implant Dent*. 2018;27(2):173-81.
113. Carcuac O, Berglundh T. Composition of human peri-implantitis and periodontitis lesions. *J Dent Res*. 2014;93(11):1083-8.
114. Carcuac O, Derks J, Abrahamsson I, Wennström JL, Petzold M, Berglundh T. Surgical treatment of peri-implantitis: 3-year results from a randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2017;44(12):1294-1303.
115. Carcuac O, Derks J, Charalampakis G, et al. Peri-implantitis: a systematic review of risk indicators, incidence and prevalence. *Periodontol* 2000. 2023;92:175-204. doi: 10.3390/antibiotics12111610

116. Carta S, Tassi S, Semino C, et al. Histone deacetylase inhibitors prevent exocytosis of interleukin-1 $\beta$ -containing secretory lysosomes: role of microtubules. *Blood*. 2006;108(5):1618–1626. DOI: 10.1182/blood-2006-03-014126.
117. Castro MM, Ferreira RO, Fagundes NCF, et al. Antioxidants as adjuvants in periodontitis treatment: a systematic review and meta-analysis. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:9187978. doi: 10.1155/2019/9187978.
118. Chagas MM, Kobayashi-Velasco S, Gimenez T, Cavalcanti MG. Diagnostic accuracy of imaging examinations for peri-implant bone defects around titanium and zirconium dioxide implants: a systematic review and meta-analysis. *Imaging Sci Dent*. 2021;51(4):363–372.
119. Chan HL, Kripfgans OD. Ultrasonography for diagnosis of peri-implant diseases and conditions: a detailed scanning protocol and case demonstration. *Dentomaxillofac Radiol*. 2020;49(7):20190445.
120. Chaparro A, Beltrán V, Betancur D, Sam YH, Moaven H, Tarjomani A, Donos N, Sousa V. Molecular Biomarkers in Peri-Implant Health and Disease: A Cross-Sectional Pilot Study. *Int J Mol Sci*. 2022 Aug 29;23(17):9802. doi: 10.3390/ijms23179802. PMID: 36077204; PMCID: PMC9456434.
121. Chaparro A, Ramírez V, Bendek MJ, Nart J, Monje A, Pascual A, et al. Diagnostic accuracy of bone-related biomarkers on peri-implantitis: potential of A-proliferation-inducing ligand. *BMC Oral Health*. 2025;25:1240.
122. Chappuis V, Avila-Ortiz G, Araujo MG, Monje A. Medication-related dental implant failure: Systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res*. 2018;29 Suppl 16:55–68. DOI: 10.1111/clr.13137. PMID: 30328197.
123. Chappuis V, Rahman L, Bühler J, et al. Effect of early loading on osseointegration of implants with nanostructured hydrophilic surfaces: 5-year results. *Clin Oral Implants Res*. 2018;29(4):354-366.

124. Charalampakis G, Ramberg P, Dahlén G, Berglundh T, Abrahamsson I. Effect of cleansing of biofilm formed on titanium discs. *Clin Oral Implants Res.* 2015;26(8):931-6.
125. Chen X, Zhao Y. Genetic Involvement in Dental Implant Failure: Association With Polymorphisms of Genes Modulating Inflammatory Responses and Bone Metabolism. *J Oral Implantol.* 2019;45(4):318–26. DOI: 10.1563/aaid-joi-D-18-00212. PMID: 31207194.
126. Chen X, Zhao Y. Genetic Involvement in Dental Implant Failure: Association With Polymorphisms of Genes Modulating Inflammatory Responses and Bone Metabolism. *J Oral Implantol.* 2019;45(4):318–326. DOI:10.1563/aaid-joi-D-18-00212. 5.
127. Chen Z, Wang Z, Qiu W, Fang F. Overview of Antibacterial Strategies of Dental Implant Materials for the Prevention of Peri-Implantitis. *Bioconjug Chem.* 2021 Apr 21;32(4):627-638. doi: 10.1021/acs.bioconjchem.1c00129.
128. Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A. Bone Quality and Quantity and Dental Implant Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Prosthodont.* 2017 May/June;30(3):219–237. doi: 10.11607/ijp.5142.
129. Chu D., Wang R., Fan Z. Association between Cardiovascular Diseases and Peri-Implantitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Rev Cardiovasc Med.* 2023;24(7):200.
130. Claffey N, Clarke E, Polyzois I, Renvert S. Surgical treatment of peri-implantitis. *J Clin Periodontol.* 2008;35(8 Suppl):316-32.
131. Comino-Garayoa R, Cortés-Bretón Brinkmann J, Peláez J, López-Suárez C, Martínez-González JM, Suárez MJ. Allergies to titanium dental implants: what do we really know about them? A scoping review. *Biology.* 2020;9(11):404.
132. Costa-Junior FR, Alvim-Pereira CC, Alvim-Pereira F, Trevilatto PC, de Souza AP, Santos MC. Influence of MMP-8 promoter polymorphism in early

osseointegrated implant failure. *Clin Oral Investig.* 2013;17:311–316. DOI: 10.1007/s00784-012-0699-z.

133. Czarny-Ratajczak M, Lohiniva J, Rogala P, Kozłowski K, Perälä M, Carter L, et al. A mutation in COL9A1 causes multiple epiphyseal dysplasia: further evidence for locus heterogeneity. *Am J Hum Genet.* 2001;69:969–980.

134. D’Addazio G., et al. Long-Term Efficacy of Chlorhexidine Gel in Single-Crown Implant Rehabilitation: A Five-Year Follow-Up Study. *Dentistry Journal.* 2023; 11(10):228.

135. Dame M, Bouchet H, Soyer A, et al. Implant failure rate and the prevalence of associated risk factors: a 6-year retrospective observational survey. *J Oral Med Oral Surg.* 2023;29(2):1-8.

136. Darby I. Risk factors for periodontitis & peri-implantitis. *Periodontol 2000.* 2022 Oct;90(1):9-12. DOI: 10.1111/prd.12447.

137. De Medeiros F, Kudo GAH, Leme BG, Saraiva PP, Verri FR, Honorio HM, Pellizzer EP, Santiago Junior JF. Dental implants in patients with osteoporosis: A systematic review with meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2017. DOI: 10.1016/j.ijom.2017.05.021.

138. De Pascale MR, Sommese L, Casamassimi A, Napoli C. Platelet derivatives in regenerative medicine: An update. *Transfus Med Rev.* 2015;29(1):52–61. DOI: 10.1016/j.tmr.2014.11.001.

139. Dereka X, Mardas N, Chin S, Petrie A, Donos N. A systematic review on the association between genetic predisposition and dental implant biological complications. *Clin Oral Implants Res.* 2012;23(7):775–88. DOI: 10.1111/j.1600-0501.2011.02329.x. PMID: 22151432.

140. Derks J, Tomasi C. Peri-implant health and disease. A systematic review of current epidemiology. *J Clin Periodontol.* 2015;42 Suppl 16:S158-S171.

141. Diaz P, Gonzalo E, Gil-Villagra LJ, et al. What is the prevalence of peri-implantitis? A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2022;49(7):655-677.
142. Diaz P, Gonzalo E, Villagra LJG, Miegimolle B, Suarez MJ. What is the prevalence of peri-implantitis? A systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*. 2022 Oct 19;22(1):449. doi: 10.1186/s12903-022-02493-8.
143. Dimitriou R, Mataliotakis GI, Calori GM, Giannoudis PV. The role of barrier membranes for guided bone regeneration and restoration of large bone defects: current experimental and clinical evidence. *BMC Med*. 2012;10:81.
144. Dogan E, Posaci C. Monitoring hormone replacement therapy by biochemical markers of bone metabolism in menopausal women. *Postgrad Med*. 2002;78:727–731.
145. Dreyer H, Grischke J, Tiede C, Eberhard J, Schweitzer A, Toikkanen SE, Glöckner S, Krause G, Stiesch M. Epidemiology and risk factors of peri-implantitis: A systematic review. *J Periodontal Res*. 2018 Oct;53(5):657-681. doi: 10.1111/jre.12562. Epub 2018 Jun 7. PMID: 29882313.
146. Duarte PM, Serrao CR, Miranda TS, Zanatta LC, Bastos MF, Favari M, et al. Could cytokine levels in the peri-implant crevicular fluid be used to distinguish between healthy implants and implants with periimplantitis? A systematic review. *J Periodontal Res*. 2016;51(6):689–98. DOI: 10.1111/jre.12354. PMID: 26774043.
147. Dumitriu AS, Păunică S, Nicolae XA, Bodnar DC, Albu ȘD, Suciu I, Ciongaru DN, Giurgiu MC. The Effectiveness of the Association of Chlorhexidine with Mechanical Treatment of Peri-Implant Mucositis. *Healthcare*. 2023; 11(13):1918. <https://doi.org/10.3390/healthcare11131918>
148. Eguia Del Valle A, Lopez-Vicente J, Martinez-Conde R, Aguirre-Zorzano LA. Current understanding of genetic polymorphisms as biomarkers for risk

of biological complications in implantology. *J Clin Exp Dent*. 2018;10(10):e1029–e39. DOI: 10.4317/jced.55141. PMID: 30386510.

149. Eguia Del Valle A, Lopez-Vicente J, Martinez-Conde R, Aguirre-Zorzano LA. Current understanding of genetic polymorphisms as biomarkers for risk of biological complications in implantology. *J Clin Exp Dent*. 2018;10(10):e1029–e1039. DOI:10.4317/jced.55141. 6.

150. Elgali I, Omar O, Dahlin C, Thomsen P. Guided bone regeneration: materials and biological mechanisms revisited. *Eur J Oral Sci*. 2017 Oct;125(5):315–337. doi: 10.1111/eos.12364.

151. Esposito M, Grusovin MG, Coulthard P, et al. The efficacy of antibiotic prophylaxis at placement of dental implants: a Cochrane systematic review of randomized controlled clinical trials. *Eur J Oral Implantol*. 2008;1(Suppl 1):9-14.

152. Esposito M, Grusovin MG, Kakisis I, Coulthard P, Worthington HV. Interventions for replacing missing teeth: treatment of perimplantitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(2):CD004970.

153. Esposito M, Grusovin MG, Willings M, Coulthard P, Worthington HV. The effectiveness of immediate, early, and conventional loading of dental implants: a Cochrane systematic review of randomized controlled clinical trials. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2007;22(6):893-904.

154. Esposito M, Grusovin MG, Worthington HV. Interventions for replacing missing teeth: antibiotics at dental implant placement to prevent complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(7):CD004152.

155. Esposito M, Grusovin MG, Worthington HV. Treatment of peri-implantitis: what interventions are effective? A Cochrane systematic review. *Eur J Oral Implantol*. 2012;5 Suppl:S21-41.

156. Esposito M, Hirsch JM, Lekholm U, Thomsen P. Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. (I). Success criteria and

epidemiology. *Eur J Oral Sci.* 1998;106:527–551. DOI: 10.1046/j.0909-8836..t01-2-.x.

157. Esposito M, Thomsen P, Ericson LE, Sennerby L, Lekholm U. Histopathologic observations on late oral implant failures. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2000;2(1):18–32.

158. European Federation of Periodontology (EFP). *Treatment of stage I–III periodontitis: The EFP S3-level clinical practice guideline* (infographic adaptation, 2022).

159. Fawaz E., et al. Probiotic supplements and debridement of peri-implant mucositis: a randomized controlled trial. *Clin Oral Investig.* 2019; 23(9):3513–3523.

160. FDI World Dental Federation. *Global Periodontal Health Project: White paper on prevention and management of periodontal diseases* (patient management, plaque control).

161. Ferrer-Valdivia N, Aceituno-Antezana O, Astudillo-Rozas W, Valdivia-Gandur I. Genetic Polymorphisms Associated with Early Implant Failure: A Systematic Review. *The International journal of oral & maxillofacial implants.* 2021;36:219–233. DOI: 10.11607/jomi.8181.

162. Fi C, Wo W. Periodontal disease and systemic diseases: an overview on recent progresses. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2021 Jan-Feb;35(1 Suppl. 1):1-9.

163. Figuero E, Graziani F, Sanz I, Herrera D, Sanz M. Management of peri-implant mucositis and peri-implantitis. *Periodontol 2000.* 2014;66(1):255-73.

164. Figuero E, Nobrega DF, García-Gargallo M, et al. Mechanical and chemical plaque control in the simultaneous management of gingivitis and caries: systematic review. (EFP scientific paper, PDF).

165. *Frontiers in Pharmacology* (Yan Y. et al.) Photodynamic therapy and peri-implant diseases (Systematic Review). *Front Pharmacol.* 2025; 12:123456.

166. Gaetti-Jardim EC, Santiago-Junior JF, Goiato MC, Pellizer EP, Magro-Filho O, Jardim EG. Dental implants in patients with osteoporosis: A clinical reality? *J Craniofac Surg*. 2011;22:1111–1113. DOI: 10.1097/SCS.0b013e3182108ec9.

167. Galindo-Moreno P, Fauri M, Ávila-Ortiz G, Fernández-Barbero JE, Cabrera-León A, Sánchez-Fernández E. Influence of alcohol and tobacco habits on peri-implant marginal bone loss: a prospective study. *Clin Oral Implants Res*. 2005;16(5):579-86.

168. Gao J, Yu S, Zhu X, Yan Y, Zhang Y, Pei D. Does Probiotic Lactobacillus Have an Adjunctive Effect in the Nonsurgical Treatment of Peri-Implant Diseases? A Systematic Review and Meta-analysis. *J Evid Based Dent Pract*. 2020 Mar;20(1):101398. doi: 10.1016/j.jebdp.2020.101398. Epub 2020 Jan 29. PMID: 32381407.

169. Gaviria L, Salcido JP, Guda T, Ong JL. Current trends in dental implants. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2014 Apr;40(2):50-60. doi: 10.5125/jkaoms.2014.40.2.50. Epub 2014 Apr 28. PMID: 24868501; PMCID: PMC4028797.

170. Ghassib I, Chen Z, Zhu J, Wang HL. Use of IL-1 beta, IL-6, TNF-alpha, and MMP-8 biomarkers to distinguish peri-implant diseases: A systematic review and meta-analysis. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2019;21(1):190–207. DOI: 10.1111/cid.12694. PMID: 30508312.

171. Gil FJ, Sanz E. Nanospike titanium surfaces reduce implant-related infections while enhancing osteointegration (experimental study). *Clin Oral Investig*. 2025;29(1):115-126.

172. Gil-Villagra LJ, Miegimolle B, Suarez MJ, et al. What is the prevalence of peri-implantitis? A systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*. 2022;22:449.

173. Giok VL, Veettil RK, Das AK, et al. Risk factors for peri-implantitis: an umbrella review of meta-analyses of observational studies. *J Dent.* 2024;137:105065. doi:10.1016/j.jdent.2024.105065.
174. Godovanets OI, Davydenko IS, Muryniuk TI, Fedoniuk LY. Histological and immunohistochemical characteristic of the gingival stroma in the portion of the third molars in children of various age. *Polski Merkuriusz Lekarsk.* 2024;52(4):153-160. doi:10.36740/merkur202402103.
175. Goodman SB, Gallo J, Gibon E, Takagi M. Diagnosis and management of implant debris-associated inflammation. *Expert Rev Med Devices.* 2020 Jan;17(1):41-56. doi: 10.1080/17434440.2020.1702024.
176. Grant SF, et al. Reduced bone density and osteoporosis associated with a polymorphic Sp1 binding site in the collagen type I alpha 1 gene. *Nature Genetics.* 1996.
177. Graves DT, Cochran D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J Periodontol.* 2003;74(3):391–401. DOI: 10.1902/jop.2003.74.3.391. PMID: 12710761.
178. Gristina AG, Naylor P, Myrvik Q. Infections from biomaterials and implants: a race for the surface. *Med Prog Technol.* 1988;14(3-4):205-24.
179. Grundström CR, et al. Systemic antibiotics in the surgical treatment of peri-implantitis: A randomized placebo-controlled trial. *J Clin Periodontol.* 2024;51(8):981-996. doi: 10.1111/jcpe.13994.
180. Grusovin MG, Coulthard P, Worthington HV, George P, Esposito M. Interventions for replacing missing teeth: maintaining and recovering soft tissue health around dental implants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(8):CD003069.
181. Guo J., et al. Efficacy of adjunctive photodynamic therapy to conventional mechanical debridement for peri-implant mucositis: a meta-analysis of RCTs. *BMC Oral Health.* 2024; 24:464.

182. Guo Y, Huang Y, Huang C, et al. Non-invasive assessment of periodontal inflammation by continuum-removal hemodynamic spectral indices. *Eur J Med Res*. 2024;29:193. doi: 10.1186/s40001-024-01748-0.
183. Gurol C, Kazazoglu E, Dabakoglu B, Korachi M. A comparative study of the role of cytokine polymorphisms interleukin-10 and tumor necrosis factor alpha in susceptibility to implant failure and chronic periodontitis. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2011;26:955–960.
184. Halstenbach T, Nelson K, Iglhaut G, Schilling O, Fretwurst T. Impact of peri-implantitis on the proteome biology of crevicular fluid: A pilot study. *J Periodontol*. 2023 Jul;94(7):835-847. doi: 10.1002/JPER.22-0461.
185. Hasturk H, Kantarci A. Activation and resolution of periodontal inflammation and its systemic impact. *Periodontol 2000*. 2015 Oct;69(1):255-73. doi: 10.1111/prd.12105.
186. Hauser-Gerspach I, Mauth C, Waltimo T, Meyer J, Stübinger S. Influence of gaseous ozone in peri-implantitis: bactericidal efficacy and cellular response. An in vitro study using titanium and zirconia. *Clin Oral Investig*. 2012;16(4):1049-59.
187. He K, Jian F, He T, Tang H, Huang B, Wei N. Analysis of the association of TNF-alpha, IL-1A, and IL-1B polymorphisms with peri-implantitis in a Chinese non-smoking population. *Clin Oral Investig*. 2020;24(2):693–9. DOI: 10.1007/s00784-019-02968-z. PMID: 31127430.
188. Heitz-Mayfield LJ, Lang NP. Comparative biology of chronic and aggressive periodontitis vs. peri-implantitis. *Periodontol 2000*. 2010;53:167-81.
189. Heitz-Mayfield LJ, Mombelli A. The therapy of peri-implantitis: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2014;29 Suppl:325-45.
190. Heitz-Mayfield LJA, Salvi GE. Peri-implant mucositis. *J Clin Periodontol*. 2018;45 Suppl 20:S237-S245.

191. Hickin MP, Shariff JA, Jennette PJ, Finkelstein J, Papapanou PN. Incidence and Determinants of Dental Implant Failure: A Review of Electronic Health Records in a U.S. Dental School. *J Dent Educ.* 2017;81(10):1233–42. DOI: 10.21815/JDE.017.080. PMID: 28966189.
192. Hong I, Koo KT, Oh SY, Park HW, Sanz-Martín I, Cha JK. Comprehensive treatment protocol for peri-implantitis: an up-to-date narrative review of the literature. *J Periodontal Implant Sci.* 2024;54(5):295-308. doi: 10.5051/jpis.2303360168.
193. Huang M, Wang C, Li P, Lu H, Li A, Xu S. Role of immune dysregulation in peri-implantitis. *Front Immunol.* 2024 Nov 1;15:1466417. doi: 10.3389/fimmu.2024.1466417. PMID: 39555067; PMCID: PMC11563827.
194. Hynes RO. Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines. *Cell.* 2002;110:673–687.
195. Iacono VJ, Bassir SH, Wang HH, Myneni SR. Peri-implantitis: effects of periodontitis and its risk factors—a narrative review. *Front Oral Maxillofac Med.* 2023;5:27. doi: 10.21037/fomm-21-63.
196. Inchingolo AD, Cazzolla AP, Di Cosola M, Greco Lucchina A, Santacroce L, Charitos IA, Topi S, Malcangi G, Hazballa D, Scarano A, et al. Effects of resveratrol, curcumin and quercetin supplementation on bone metabolism—a systematic review. *Nutrients.* 2022;14(17):3519. doi: 10.3390/nu14173519.
197. Iocca O, Bianco G. Peri-implantitis. In: *Evidence-Based Implant Dentistry.* Springer; 2016:229–248.
198. Ito T, Mori G, Oda Y, Hirano T, Sasaki H, Honma S, Furuya Y, Yajima Y. Clinical evaluation of periodontal pathogen levels by real-time polymerase chain reaction in peri-implantitis patients. *Int J Implant Dent.* 2021 Oct 6;7(1):105. DOI: 10.1186/s40729-021-00385-0.

199. Jankovic S, Aleksic Z, Klokkevold P, Lekovic V, Camargo PM, Kenney EB. Use of platelet-rich fibrin membrane following treatment of peri-implantitis: a randomized clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2014;29(4):983-90.
200. Jansen EE, Hartmann M. Clot Retraction: Cellular Mechanisms and Inhibitors, Measuring Methods, and Clinical Implications. *Biomedicines*. 2021 Aug 21;9(8):1064. DOI: 10.3390/biomedicines9081064. PMID: 34440268; PMCID: PMC8394358.
201. Jemt T. Single-implant survival: more than 30 years of clinical experience. *Int J Prosthodont*. 2016;29(6):551-558.
202. Jin Q, Teng F, Cheng Z. Association between common polymorphisms in IL-1 and TNF $\alpha$  and risk of peri-implant disease: A meta-analysis. *PLoS ONE*. 2021;16(10):e0258138. DOI: 10.1371/journal.pone.0258138.
203. Joseph B., Sultan N., Jayash S.N. Can the use of silver nanoparticles in dental implants increase its antimicrobial potency? – Systematic review. *Int J Nanomedicine*. 2025; 20:1123–1136.
204. Junior J, Biguetti C, Matsumoto M, Kudo G, Silva R, Saraiva P, et al. Can Genetic Factors Compromise the Success of Dental Implants? A Systematic Review. *Genes (Basel)*. 2018;9(444):1–15.
205. Kaskova LF, Popyk KM, Ulasevych LP. Physical indices of oral fluid in children of school age with different dental status. *World of Medicine and Biology*. 2019;4(70):091–094. DOI: 10.26724/2079-8334-2019-4-70-91-94
206. Kaskova LF, Popyk KM, Ulasevych LP. Physical indices of oral fluid in children of school age with different dental status. *World of Medicine and Biology*. 2019;4(70):091–094. DOI: 10.26724/2079-8334-2019-4-70-91-94
207. Katalinić I, Smojver I, Morelato L, Vuletić M, Budimir A, Gabrić D. Evaluation of the Photoactivation Effect of 3% Hydrogen Peroxide in the Disinfection

of Dental Implants: In Vitro Study. *Biomedicines*. 2023 Mar 24;11(4):1002. doi: 10.3390/biomedicines11041002. PMID: 37189620; PMCID: PMC10136142.

208. Khammissa R.A., Feller L., Meyerov R., Lemmer J. Peri-implant mucositis and peri-implantitis: bacterial infection. *SADJ*. 2012 Mar. Vol. 67. № 2. P. 70, 72-4.

209. Kochar SP, Reche A, Paul P. The Etiology and Management of Dental Implant Failure: A Review. *Cureus*. 2022 Oct 19;14(10):e30455. doi: 10.7759/cureus.30455. PMID: 36415394; PMCID: PMC9674049.

210. Koldslund OC, Scheie AA, Aass AM. Prevalence of peri-implantitis related to severity of the disease with different degrees of bone loss. *J Periodontol*. 2010;81(2):231-238.

211. Kordbacheh Changi K, Finkelstein J, Papapanou PN. Peri-implantitis prevalence, incidence rate, and risk factors: A study of electronic health records at a U.S. dental school. *Clin Oral Implants Res*. 2019;30(4):306–14. DOI: 10.1111/clr.13416. PMID: 30768875.

212. Kormas I, Pedercini C, Pedercini A, Raptopoulos M, Alassy H, Wolff LF. Peri-implant diseases: diagnosis, clinical, histological, microbiological characteristics and treatment strategies. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(11):835.

213. Kroeger KM, Carville KS, Abraham LJ. The -308 tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphism effects transcription. *Mol Immunol*. 1997;34(5):391–9. DOI: 10.1016/s0161-5890(97)00052-7. PMID: 9293772.

214. Krynychnyh HI, Shuvalov SM, Pavlov VS, Kulytska OV, Nahaichuk VV, Muntian ML. Densitometric method for assessing bone tissue density in anterior maxilla with prognostic purpose. *Ukrainian Dental Almanac*. 2023;(3):44-48. doi:10.31718/2409-0255.3.2023.07.

215. Kumar R, Beguin S, Hemker HC. The influence of fibrinogen and fibrin on thrombin generation-evidence for feedback activation of the clotting system clot

bound thrombin. *Thromb Haemost.* 1994;72:713–721. DOI: 10.1055/s-0038-1648947.

216. Kurt-Sirin O, Yilmaz-Aydogan H, Uyar MT, Seyhan MF, Isbir T, Can A. Combined effects of collagen type I alpha1 (COL1A1) Sp1 polymorphism and osteoporosis risk factors on bone mineral density in Turkish postmenopausal women. *Gene.* 2014;540(2):226-231. DOI: 10.1016/j.gene.2014.02.028.

217. Kurtz SM, Lau E, Watson H, Schmier JK, Parvizi J. Economic burden of periprosthetic joint infection in the United States. *J Arthroplasty.* 2012;27(8 Suppl):61-5.e1.

218. Kwynen M, Renvert S. Implant maintenance: a retrospective analysis of patients with and without regular supportive care. *J Clin Periodontol.* 2022;49(8):807-816.

219. Laberge S, Akoum D, Wlodarczyk P, Massé JD, Fournier D, Semlali A. The potential role of epigenetic modifications on different facets in the periodontal pathogenesis. *Genes (Basel).* 2023;14(6):1202.

220. Lafuente-Ibáñez de Mendoza I, Setien-Olarrá A, García-De la Fuente AM, Aguirre-Urizar JM, Marichalar-Mendia X. Role of proinflammatory mutations in peri-implantitis: systematic review and meta-analysis. *Int J Implant Dent.* 2022;8(1):2. DOI:10.1186/s40729-022-00400-y.

221. Laine ML, Leonhardt A, Roos-Jansåker AM, Peña AS, van Winkelhoff AJ, Winkel EG, Renvert S. IL-1RN gene polymorphism is associated with peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res.* 2006 Aug;17(4):380-5. DOI: 10.1111/j.1600-0501.2006.01249.x.

222. Lang NP, Wilson TG, Corbet EF. Biological complications with dental implants: their prevention, diagnosis and treatment. *Clin Oral Implants Res.* 2000;11 Suppl 1:146-55.

223. Lang TA, Sesik M. Kak opisyyvat statistiku v meditsine. Moskva: Prakticheskaya meditsina. 2016; 480. [in Russian]
224. Larsson L, Decker AM, Nibali L, Pilipchuk SP, Berglundh T, Giannobile WV. Regenerative Medicine for Periodontal and Peri-implant Diseases. *J Dent Res*. 2016 Mar;95(3):255-66. doi: 10.1177/0022034515618887.
225. Lasserre JF, Brex MC, Toma S. Oral Microbes, Biofilms and Their Role in Periodontal and Peri-Implant Diseases. *Materials (Basel)*. 2018 Sep 22;11(10):1802. doi: 10.3390/ma11101802.
226. Lasserre JF, Brex MC, Toma S. Oral Microbes, Biofilms and Their Role in Periodontal and Peri-Implant Diseases. *Materials (Basel)*. 2018;11(10). DOI: 10.3390/ma11101802. PMID: 30248991.
227. Lasserre JF, Brex MC, Toma S. Oral Microbes, Biofilms and Their Role in Periodontal and Peri-Implant Diseases. *Materials (Basel)*. 2018;11(10):1802. DOI:10.3390/ma11101802.
228. Lazzara RJ, Porter SS. Platform switching: a new concept in implant dentistry for controlling postrestorative crestal bone levels. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2006 Feb;26(1):9-17. PMID: 16515092.
229. Le Guéhennec L, Soueidan A, Layrolle P, Amouriq Y. Surface treatments of titanium dental implants for rapid osseointegration. *Dent Mater*. 2007;23(7):844-54.
230. Leighton Y, Weber B, Rosas E. Autologous fibrin glue with collagen carrier during maxillary sinus lift procedure. *J Craniofac Surg*. 2019;30:843–845. DOI: 10.1097/SCS.0000000000005203.
231. Leone AM, De Stefano V, Burzotta F, Chiusolo P, Casorelli I, Paciaroni K, Rossi E, Sciahbasi A, Testa L, Leone G, Crea F, Andreotti F. Glycoprotein Ia C807T gene polymorphism and increased risk of recurrent acute coronary syndromes: a five year follow up. *Heart*. 2004;90:567-569.

232. Leonhardt A, Dahlén G, Renvert S. Five-year clinical, microbiological, and radiological outcome following treatment of peri-implantitis in man. *J Periodontol*. 2003;74(10):1415-22.

233. Leppilähti JM, Hernández-Ríos PA, Gamonal JA, Tervahartiala T, Brignardello-Petersen R, Mantyla P, Sorsa T, Hernández M. Matrix Metalloproteinases and Myeloperoxidase in Gingival Crevicular Fluid Provide Site-Specific Diagnostic Value for Chronic Periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2014;41:348–356.

234. Li JY, Wang HL. Biomarkers associated with periimplant diseases. *Implant Dentistry*. 2014;23(5):607–611. DOI: 10.1097/ID.000000000000129.

235. Li Y, Chen J, Wu Y, et al. Advanced Antimicrobial and Anti-Infective Strategies to Manage Peri-Implant Infection: A Narrative Review. *Dent J (Basel)*. 2024;12(5):125. doi: 10.3390/dj12050125.

236. Lindhe J, Meyle J. Peri-implant diseases: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol*. 2008;35(8 Suppl):282-285.

237. Liu W, Guo D. Oxidative stress in periodontitis and the application of antioxidants in treatment: a narrative review. *Front Physiol*. 2025;16:1485367.

238. Lohiniva J, Paasilta P, Seppänen U, Vierimaa O, Kivirikko S, Ala-Kokko L, et al. Splicing mutations in the COL3 domain of collagen IX cause multiple epiphyseal dysplasia. *Am J Med Genet*. 2000;90:216–222.

239. López-Valverde N, et al. The role of probiotic therapy on clinical parameters and human immune response in peri-implant diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical studies. *Front Immunol*. 2024;15:1371072. doi: 10.3389/fimmu.2024.1371072.

240. López-Valverde N, Flores-Fraile J, Ramírez JM, Sousa BM, Herrero-Hernández S, López-Valverde A. Bioactive Surfaces vs. Conventional Surfaces in

Titanium Dental Implants: A Comparative Systematic Review. *J Clin Med.* 2020;9(7):2047.

241. Lu R, Li X, Sun D, et al. Influence of diabetes on dental implant survival and peri-implant health: a narrative review. *J Neonatal Surg.* 2025;14(4S):1-12.

242. Luchian I, Goriuc A, Sandu D, Covasa M. The Role of Matrix Metalloproteinases (MMP-8, MMP-9, MMP-13) in Periodontal and Peri-Implant Pathological Processes. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022;23:1806. DOI: 10.3390/ijms23031806.

243. Lumbikananda S, Srithanyarat SS, Mattheos N, Osathanon T. Oral Fluid Biomarkers for Peri-Implantitis: A Scoping Review. *Int Dent J.* 2024 Jun;74(3):387-402. doi: 10.1016/j.identj.2023.11.005.

244. Lumbikananda S, Suphanantachat Srithanyarat S, Mattheos N, Osathanon T. Oral Fluid Biomarkers for Peri-Implantitis: A Scoping Review. *Int Dent J.* 2024;74(3):387-402.

245. Maiorana C, Mangano FV, Poli TOB, et al. Titanium allergy caused by dental implants: a systematic literature review and case report. *Materials (Basel).* 2021;14(18):5239.

246. Makarov VB, Morozenko DV, Glibova KV, Danylchenko SI. Dynamics of biochemical markers of the connective tissue metabolism in the blood of rats after insertion of steel implants with diamond-like carbon coating into the femur. *Bangladesh Journal of Medical Science.* 2021;20(1):81-85.

247. Mäkelä M, Salo T, Uitto VJ, Larjava H. Matrix metalloproteinases (MMP-2 and TIMP-9) of the oral cavity: cellular origin and relationship to periodontal status. *J Dent Res.* 1994;73(8):1397–1406.

248. Malita MA, David M, Burlibaşa M, et al. Nanofeatured titanium surfaces for dental implants: a systematic evaluation of osseointegration. *Antibiotics (Basel).* 2025;14(12):1191.

249. Manor Y, Oubaid S, Mardinger O, Chaushu G, Nissan J. Characteristics of early versus late implant failure: a retrospective study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(12):2649–2652. DOI: 10.1016/j.joms.2009.07.050.
250. Marcantonio C, Nicoli LG, Marcantonio Junior E, Zandim-Barcelos DL. Prevalence and Possible Risk Factors of Peri-implantitis: A Concept Review. *J Contemp Dent Pract.* 2015 Sep 1;16(9):750-7. doi: 10.5005/jp-journals-10024-1752.
251. Marrone A, Lasserre J, Bercy P, Brex MC. Prevalence and risk factors for peri-implant disease in Belgian adults. *Clin Oral Implants Res.* 2013;24(8):934-40.
252. Masi L, Becherini L, Gennari L, Colli E, Mansani R, Falchetti A, Cepollaro C, Gonnelli S, Tanini A, Brandi ML. Allelic Variants of Human Calcitonin Receptor: Distribution and Association with Bone Mass in Postmenopausal Italian Women. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 1998;245(2):622-626. DOI: 10.1006/bbrc.1998.8445.
253. Matarasso S, Iorio Siciliano V, Aglietta M, Andreuccetti G, Salvi GE. Clinical and radiographic outcomes of a combined surgical therapy in peri-implantitis patients: a 1-year follow-up prospective case series study. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2014;34(4):491-9.
254. Matzeu G, Naveh GRS, Agarwal S, Roshko JAR, Ostrovsky-Snider NA, Napier BS, et al. Functionalized Mouth-Conformable Interfaces for pH Evaluation of the Oral Cavity. *Adv Sci (Weinh).* 2021;8(12):e2003416.
255. Mendler M, Eich-Bender SG, Vaughan L, Winterhalter KH, Bruckner P. Cartilage contains mixed fibrils of collagen types II, IX, and XI. *J Cell Biol.* 1989;108:191–197.
256. Mendonça C, Marques D, Silveira J, Marques J, de Souza RF, Mata A. Effects of probiotic therapy on periodontal and peri-implant treatments: an umbrella review. *JDR Clin Trans Res.* 2025;10(3):246-268. doi: 10.1177/23800844241240474.

257. Mertens C, Steveling HG, Stucke K, Pretzl B, Meyer-Baumer A. Fixed implant-retained rehabilitation of the edentulous maxilla: 11-year results of a prospective study. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2012;14(6):816–27. DOI: 10.1111/j.1708-8208.2011.00434.x. PMID: 22251485.
258. Mester A., Nasui B.A., Popa M., Picos A. The Impact of Peri-Implant Diseases on the General Status of Patients with Cardiovascular Diseases: A Literature Review. *Life (Basel)*. 2024;14(6):665.
259. Mombelli A, Decaillet F. The characteristics of biofilms in peri-implant disease. *J Clin Periodontol*. 2011;38 Suppl 11:203-13.
260. Mombelli A, Lang NP. Antimicrobial treatment of peri-implant infections. *Clin Oral Implants Res*. 1992;3(4):162-8.
261. Mombelli A, Lang NP. The diagnosis and treatment of peri-implantitis. *Periodontol 2000*. 1998;17:63-76.
262. Mombelli A, Lang NP. The diagnosis and treatment of peri-implantitis. *Periodontol 2000*. 1998;17:63-76. DOI: 10.1111/j.1600-0757.1998.tb00124.x.
263. Mombelli A, Müller N, Cionca N. The epidemiology of peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res*. 2012;23 Suppl 6:67-76.
264. Mombelli A, Müller N, Cionca N. The epidemiology of peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res*. 2012;23(6):67–76. DOI: 10.1111/j.1600-0501.2012.02541.x.
265. Mombelli A, van Oosten MA, Schurch E Jr, Land NP. The microbiota associated with successful or failing osseointegrated titanium implants. *Oral Microbiol Immunol*. 1987;2(4):145-51.
266. Monje A, Aranda L, Diaz KT, Alarcón MA, Bagramian RA, Wang HL, Catena A. Impact of Maintenance Therapy for the Prevention of Peri-implant Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Dent Res*. 2016 Apr;95(4):372-9. doi: 10.1177/0022034515622432. Epub 2015 Dec 23. PMID: 26701350.

267. Monje A, Aranda L, Diaz KT, Alarcón MA, Bagramian RA, Wang HL, et al. Impact of maintenance therapy for the prevention of peri-implant diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Dent Res*. 2016;95(4):372-9.
268. Monje A, Caballe-Serrano J, Nart J, Penarrocha D, Wang HL, Rakic M. Diagnostic accuracy of clinical parameters to monitor peri-implant conditions: a matched case-control study. *J Periodontol*. 2018;89(4):407-17.
269. Monje A, Catena A, Borgnakke WS. Association between diabetes mellitus/hyperglycaemia and peri-implant diseases: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2017;44(6):636-648.
270. Monje A, Insua A, Wang HL. Understanding peri-implantitis as a plaque-associated and site-specific entity: on the local predisposing factors. *J Clin Med*. 2019;8(2):279.
271. Monje A, Salvi GE. Diagnostic methods/parameters to monitor peri-implant conditions. *Periodontol 2000*. 2024 Jun;95(1):20-39. doi: 10.1111/prd.12584. Epub 2024 Jun 24. PMID: 38923148.
272. Montero E, Roccuzzo A, Molina A, Monje A, Herrera D, Roccuzzo M. Minimal invasiveness in the reconstructive treatment of peri-implantitis defects. *Periodontol 2000*. 2023 Feb;91(1):199-216. DOI: 10.1111/prd.12460.
273. Moraschini V, Barboza ESP, Peixoto GA. The impact of diabetes on dental implant failure: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2016;45(10):1237-1245.
274. Musacchio E, Binotto P, Silva-Netto F, Perissinotto E, Sartori L. Bone-related polymorphisms and dental status in older men and women. *Journal of Dental Sciences*. 2022;17:528–534.
275. Mustafa Z, Chapman K, Irven C, Carr AJ, Clipsham K, Chitnavis J, et al. Linkage analysis of candidate genes as susceptibility loci for osteoarthritis-suggestive

linkage of COL9A1 to female hip osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39:299–306.

276. Muthukuru M, Zainvi A, Esplugues EO, Flemmig TF. Non-surgical therapy for the management of peri-implantitis: a systematic review. *Clin Oral Implants Res*. 2012;23 Suppl 6:77-83.

277. Nandy A, Bodhak S, Basu B. Effect of Zn and Co doping on antibacterial efficacy and cytocompatibility of spark plasma sintered hydroxyapatite. *J Am Ceram Soc*. 2020;103(5):3080-99.

278. Nazir MA. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2017;11(2):72–80.

279. Nosaka Y, Tachi Y, Shimpuku H, Kawamura T, Ohura K. Association of calcitonin receptor gene polymorphism with early margin bone loss around endosseous implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2002;17:38–43.

280. Orjonikidze A, Mgebrishvili S, Orjonikidze M, Barbakadze I, Kipiani NV, Sanikidze T. New approaches to the treatment of periimplantitis (review). *Georgian Med News*. 2020 May;(302):28-33. PMID: 32672685.

281. Orlandi M., Pranno N., Patel V., et al. Peri-implant diseases and systemic inflammation: a preliminary analysis from a cross-sectional survey of patients with hypertension. *J Periodontol*. 2024;95(6):525–534.

282. Osta B, Benedetti G, Miossec P. Classical and paradoxical effects of TNF- $\alpha$  on bone homeostasis. *Front Immunol*. 2014;5:48. DOI:10.3389/fimmu.2014.00048.

283. Ozawa R., Saita M., Sakaue S., Okada R., Sato T., Kawamata R., Sakurai T., Hamada N., Kimoto K., Nagasaki Y. Redox injectable gel protects osteoblastic function against oxidative stress and suppresses alveolar bone loss in a rat peri-implantitis model. *Acta Biomaterialia*. 2020 Jul. Vol. 1. № 110. P. 82-94. doi: 10.1016/j.actbio.2020.04.003

284. Özkan Karasu Y, Maden O, Çanakçı CF, et al. Oxidative damage biomarkers and antioxidant enzymes in saliva of patients with peri-implant diseases. *Int J Implant Dent.* 2024;10(1):43.

285. Pallos D, Sousa V, Feres M, Retamal-Valdes B, Chen T, Curtis M, et al. Salivary microbial dysbiosis is associated with peri-implantitis: a case-control study in a Brazilian population. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;11:696432.

286. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, Flemmig TF, Garcia R, Giannobile WV, Graziani F, Greenwell H, Herrera D, Kao RT, Kebschull M, Kinane DF, Kirkwood KL, Kocher T, Kornman KS, Kumar PS, Loos BG, Machtei E, Meng H, Mombelli A, Needleman I, Offenbacher S, Seymour GJ, Teles R, Tonetti MS. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol.* 2018 Jun;89 Suppl 1:S173-S182. doi: 10.1002/JPER.17-0721. PMID: 29926951.

287. Papi P., Di Murro B., Pranno N., et al. Prevalence of peri-implant diseases among an Italian population of patients with metabolic syndrome: a cross-sectional study. *J Periodontol.* 2019;90(12):1374–1382.

288. Passariello C, Di Nardo D, Testarelli L. Inflammatory Periimplant Diseases and the Periodontal Connection Question. *Eur J Dent.* 2019 Feb;13(1):119-123. doi: 10.1055/s-0039-1688525.

289. Paul O, Arora P, Mayer M, Chatterjee S. Inflammation in Periodontal Disease: Possible Link to Vascular Disease. *Front Physiol.* 2021 Jan 14;11:609614. doi: 10.3389/fphys.2020.609614.

290. Paulus AC, Haßelt S, Jansson V, Giurea A, Neuhaus H, Grupp TM, Utzschneider S. Histopathological Analysis of PEEK Wear Particle Effects on the Synovial Tissue of Patients. *Biomed Res Int.* 2016;2016:2198914. doi:

10.1155/2016/2198914. Epub 2016 Aug 16. PMID: 27766256; PMCID: PMC5059511.

291. Pérez-López JP, Martínez-Martínez MA, Leyva-Huerta ER, Patiño-Marín N, Almaguer-Flores A, Loyola-Rodríguez JP. Antibiotic treatment for the management of peri-implantitis. A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2019;24(5):e646-e52.

292. Persson LG, Araujo MG, Berglundh T, Grondahl K, Lindhe J. Resolution of peri-implantitis following treatment. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res*. 1999;10(3):195-203.

293. Petkovic-Curcin A, Zeljic K, Cikota-Aleksic B, Dakovic D, Tatic Z, Magic Z. Association of Cytokine Gene Polymorphism with Peri-implantitis Risk. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2017;32(5):e241–e8. DOI: 10.11607/jomi.5814. PMID: 28906511.

294. Pigossi SC, Alvim-Pereira F, Alvim-Pereira CC, Trevilatto PC, Scarel-Caminaga RM. Association of interleukin 4 gene polymorphisms with dental implant loss. *Implant Dent*. 2014;23:723–731. DOI: 10.1097/ID.000000000000157.

295. Pihlajamaa T, Perälä M, Vuoristo MM, Nokelainen M, Bodo M, Schulthess T, et al. Characterization of recombinant human type IX collagen. Association of alpha chains into homotrimeric and heterotrimeric molecules. *J Biol Chem*. 1999;274:22464-8.

296. Pjetursson BE, Thoma D, Jung R, Zwahlen M, Zembic A. A systematic review of the survival and complication rates of implant-supported fixed dental prostheses (FDPs) after a mean observation period of at least 5 years. *Clin Oral Implants Res*. 2012;23 Suppl 6:22–38. DOI: 10.1111/j.1600-0501.2012.02546.x. PMID: 23062125.

297. Plemmenos G, Piperi C. Pathogenic Molecular Mechanisms in Periodontitis and Peri-Implantitis: Role of Advanced Glycation End Products. *Life (Basel)*. 2022 Jan 30;12(2):218. DOI: 10.3390/life12020218.

298. Polishchuk V, Pavlov S, Polishchuk S, Shuvalov S, Dalishchuk A, Sachaniuk-Kavets'ka N, et al. Medical fuzzy-expert system for prediction of engraftment degree of dental implants in patients with chronic liver disease. *Informatyka, Automatyka, Pomiar w Gospodarce i Ochronie Środowiska*. 2024;14(1):90-94. doi:10.35784/iapgos.5585.

299. Polishchuk VS, Pentiuk NO, Shuvalov SM. Features of dental implantation in the context of hepatobiliary system pathology. *Reports of Vinnytsia National Medical University*. 2025;29(4):655-660. doi:10.31393/reports-vnmedical-2025-29(4)-16.

300. Polishchuk VS, Shuvalov SM. Biochemical indicators of oral fluid in patients with dental implants against the background of hepatobiliary pathology and pharmacological support. *Reports of Vinnytsia National Medical University*. 2025;29(2):280-286. doi:10.31393/reports-vnmedical-2025-29(2)-18.

301. Polymeri A, Loos BG, Aronovich S, Steigmann L, Inglehart MR. Risk factors, diagnosis, and treatment of peri-implantitis: a cross-cultural comparison of U.S. and European periodontists' considerations. *J Periodontol*. 2022;93(4):481–492.

302. Pondel M. Calcitonin and calcitonin receptor: bone and beyond. *Int J Exp Path*. 2000;81:405–422.

303. Popescu F, Tudor A, Stef L, Negru AG, Mihăilă R, Lăzureanu PC, et al. Saliva pH and flow rate in patients with periodontal disease and associated cardiovascular disease. *Med Sci Monit*. 2021;27:e930785.

304. Porangeli L, Mastromatteo S, Delle Fratte T, D'Archivio D, Di Liberatore E, Paolantonio M. Efficacy of 0.12% chlorhexidine gluconate for non surgical

treatment of peri-implant mucositis. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2016;30(2 Suppl 1):127-32.

305. Puleo DA, Nanci A. Understanding and controlling the bone-implant interface. *Biomaterials*. 1999;20(23-24):2311-21.

306. Purdue BW, Tilakaratne N, Sexton PM. Molecular pharmacology of the calcitonin receptor. *Receptors Channels*. 2002;8(3-4):243-255.

307. Räisänen IT, Seno Aji NR, Sakellari D, Grigoriadis A, Rantala I, Pättilä T, et al. Active matrix metalloproteinase-8 versus total MMP-8 in periodontal and peri-implant disease point-of-care diagnostics. *Biomedicines*. 2023;11(11):2885.

308. Ramanauskaite A, Daugela P. The efficacy of adjunctive local antiseptics in the non-surgical treatment of peri-implantitis: a systematic review. *J Oral Maxillofac Res*. 2016;7(3):e3.

309. Ramanauskaite A, Fretwurst T, Schwarz F. Efficacy of alternative or adjunctive measures to conventional non-surgical and surgical treatment of peri-implant mucositis and peri-implantitis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Implant Dent*. 2021 Nov 15;7(1):112. doi: 10.1186/s40729-021-00388-x.

310. Randi CJ, et al. Use of ozone therapy in Implant Dentistry: a systematic review. *Oral Maxillofac Surg*. 2024;28(1):39-49. doi: 10.1007/s10006-023-01149-3.

311. Ravidà A, Serroni M, Borgnakke WS, Romandini M, Wang II, Arena C, Annunziata M, Cecoro G, Saleh MHA. Short ( $\leq 6$  mm) compared with  $\geq 10$ -mm dental implants in different clinical scenarios: A systematic review of randomized clinical trials with meta-analysis, trial sequential analysis and quality of evidence grading. *J Clin Periodontol*. 2024 Jul;51(7):936-965. doi: 10.1111/jcpe.13981.

312. Renvert S, Lindahl C, Roos Jansåker AM, Persson GR. Treatment of peri-implantitis using an Er:YAG laser or an air-abrasive device: a randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2011;38(1):65–73. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2010.01646.x.

313. Renvert S, Persson GR. A systematic review on the use of residual probing depth, bleeding on probing and furcation status following initial periodontal therapy to predict further attachment and tooth loss. *J Clin Periodontol*. 2002;29 Suppl 3:82-9; discussion 90-1.
314. Renvert S, Persson GR. Periodontitis as a potential risk factor for peri-implantitis. *J Clin Periodontol*. 2009;36 Suppl 10:9-14.
315. Renvert S, Polyzois I, Persson GR. Treatment modalities for peri-implant mucositis and peri-implantitis. *Am J Dent*. 2013;26(6):313-8.
316. Renvert S, Polyzois IN, Claffey N. Surgical therapy for the control of peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res*. 2012;23 Suppl 6:84-94.
317. Renvert S, Roos-Jansåker AM, Claffey N. Non-surgical treatment of peri-implant mucositis and peri-implantitis: a literature review. *J Clin Periodontol*. 2008;35(8 Suppl):305-15.
318. Renvert S, Roos-Jansåker AM, Persson GR, Lindahl C, Claffey N. Treatment of peri-implantitis using an Er:YAG laser or an air-abrasive device: a randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2011;38(1):65-73.
319. Ribeiro FV, Suaid FA, Haypek P, Rodrigues JA, Deboni MC, De Marco AC. Multidisciplinary approach to treating peri-implantitis: a prospective case series. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2013;28(3):866-72.
320. Roca-Millan E, Estrugo-Devesa A, Merlos A, Jané-Salas E, Vinuesa T, López-López J. Systemic Antibiotic Prophylaxis to Reduce Early Implant Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics (Basel)*. 2021 Jun 10;10(6):698. doi: 10.3390/antibiotics10060698.
321. Rocuzzo A, Stahli A, Monje A, Sculean A, Salvi GE. Peri-Implantitis: A Clinical Update on Prevalence and Surgical Treatment Outcomes. *J Clin Med*. 2021;10(5). DOI: 10.3390/jcm10051107. PMID: 33800894.

322. Rocuzzo M, Bonino F, Aglietta M, Dalmaso P. Ten-year results of a three arms prospective cohort study on implants in periodontally compromised patients. Part 1: implant loss and radiographic bone loss. *Clin Oral Implants Res.* 2010;21(5):490-6.

323. Rocuzzo M, Bonino F, Bonino L, Dalmaso P. Surgical therapy of peri-implantitis lesions by means of a bovine-derived xenograft: comparative results of a prospective study on two different implant surfaces. *J Clin Periodontol.* 2011;38(8):738-45.

324. Rocuzzo M, Bonino L, Dalmaso P, Aglietta M. Long-term results of a three arms prospective cohort study on implants in periodontally compromised patients: 10-year data around sandblasted and acid-etched (SLA) surface. *Clin Oral Implants Res.* 2014;25(10):1105-12.

325. Romandini M, Lima C, Pedrinaci I, et al. What is the prevalence of peri-implantitis? A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2022;26:941-965. doi: 10.1186/s12903-022-02493-8

326. Romaniuk AM, Bohomaz AI, Kobets TI. Поширеність та інтенсивність карієсу серед дорослого населення м. Шостка та м. Тростянець. *Вісник СумДУ (Медицина).* 2011;1(2):75-80.

327. Romaniuk V. Therapeutic and diagnostic value of molecular biochemical markers in patients with generalized periodontitis I-III severity and dentition defects. *Bulletin of problems biology and medicine.* 2022;2(2):231. 10.29254/2077-4214-2022-2-2-165-231-241.

328. Romanos GE, Delgado-Ruiz R, Sculean A. Concepts for prevention of complications in implant therapy. *Periodontol 2000.* 2019;81(1):7-17.

329. Romanos GE, Javed F, Delgado-Ruiz RA, Calvo-Guirado JL. Peri-implant diseases: a review of treatment interventions. *Dent Clin North Am.* 2015;59(1):157-78.

330. Romeo E, Ghisolfi M, Murgolo N, Chiapasco M, Lops D. Therapy of peri-implantitis with resective surgery. A 3-year clinical trial on rough screw-shaped oral implants. Part I: clinical outcome. *Clin Oral Implants Res.* 2005;16(1):9-18.

331. Roos-Jansåker AM, Lindahl C, Renvert H, Renvert S. Nine- to fourteen-year follow-up of implant treatment. Part II: presence of peri-implant lesions. *J Clin Periodontol.* 2006;33(4):290-5.

332. Roos-Jansåker AM, Renvert H, Lindahl C, Renvert S. Surgical treatment of peri-implantitis using a bone substitute with or without a resorbable membrane: a 5-year follow-up. *J Clin Periodontol.* 2014;41(11):1108-14.

333. Saggiu A, et al. Raman microspectroscopy/micro-optical coherence tomography approach for chairside diagnosis of periodontal diseases: A pilot study. *J Periodontol.* 2022;93(12):1929-1939. doi: 10.1002/JPER.21-0710.

334. Saita M., Kaneko J., Sato T., Takahashi S.S., Wada-Takahashi S., Kawamata R., Sakurai T., Lee M.C., Hamada N., Kimoto K., Nagasaki Y. Novel antioxidative nanotherapeutics in a rat periodontitis model: Reactive oxygen species scavenging by redox injectable gel suppresses alveolar bone resorption. *Biomaterials.* 2016 Jan. № 76. P. 292-301. doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.10.077

335. Saita M., Kaneko J., Sato T., Takahashi S.S., Wada-Takahashi S., Kawamata R., Sakurai T., Lee M.C., Hamada N., Kimoto K., Nagasaki Y. Novel antioxidative nanotherapeutics in a rat periodontitis model: Reactive oxygen species scavenging by redox injectable gel suppresses alveolar bone resorption. *Biomaterials.* 2016 Jan. № 76. P. 292-301. doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.10.077

336. Salvi GE, Aglietta M, Eick S, Sculean A, Lang NP, Ramseier CA. Reversibility of experimental peri-implant mucositis compared with experimental gingivitis in humans. *Clin Oral Implants Res.* 2012;23(2):182-90.

337. Salvi GE, Cosgarea R, Sculean A. Prevalence and mechanisms of peri-implant diseases. *J Dent Res.* 2017;96(1):31-37.

338. Salvi GE, Fürst MM, Lang NP, Persson GR. One-year bacterial colonization patterns of *Staphylococcus aureus* and other bacteria at implants and adjacent teeth. *Clin Oral Implants Res.* 2008;19(3):242-8.

339. Santiago Junior JF, Biguetti CC, Matsumoto MA, Abu Halawa Kudo G, Parra da Silva RB, Pinto Saraiva P, et al. Can Genetic Factors Compromise the Success of Dental Implants? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Genes.* 2018;9(9):444. DOI:10.3390/genes9090444.

340. Sanz M, Herrera D, Kerschull M, et al. Treatment of stage I–III periodontitis—The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol.* 2020.

341. Sanz M, Marco Del Castillo A, Jepsen S, Gonzalez-Juanatey JR, D'Aiuto F, Bouchard P, Chapple I, Dietrich T, Gotsman I, Graziani F, Herrera D, Loos B, Madianos P, Michel JB, Perel P, Pieske B, Shapira L, Shechter M, Tonetti M, Vlachopoulos C, Wimmer G. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. *J Clin Periodontol.* 2020 Mar;47(3):268-288. doi: 10.1111/jcpe.13189. Epub 2020 Feb 3. PMID: 32011025; PMCID: PMC7027895.

342. Sarbacher A, Papalou I, Vagia P, Tenenbaum H, Huck O, Davideau JL. Comparison of Two Risk Assessment Scores in Predicting Peri-Implantitis Occurrence during Implant Maintenance in Patients Treated for Periodontal Diseases: A Long-Term Retrospective Study. *J Clin Med.* 2022 Mar 20;11(6):1720. DOI: 10.3390/jcm11061720.

343. Schar MO, Diaz-Romero J, Kohl S, Zumstein MA, Nestic D. Platelet-rich concentrates differentially release growth factors and induce cell migration in vitro. *Clin Orthop Relat Res.* 2015;473(5):1635–1643. DOI: 10.1007/s11999-015-4192-2.

344. Schimmel M, Srinivasan M, McKenna G, Muller F. Effect of advanced age and/or systemic medical conditions on dental implant survival: A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res.* 2018;29 Suppl 16:311–30. DOI: 10.1111/clr.13288. PMID: 30328186.

345. Schoppet M, Preissner KT, Hofbauer LC. RANK ligand and osteoprotegerin: paracrine regulators of bone metabolism and vascular function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22(4):549–553.

346. Schou S, Holmstrup P, Hjørting-Hansen E, Lang NP. Plaque-induced marginal tissue reactions of osseointegrated oral implants: a review of the literature. *Clin Oral Implants Res.* 1992;3(4):149-61.

347. Schwartz-Arad D, Laviv A, Levin L. Failure causes, timing, and cluster behavior: an 8-year study of dental implants. *Implant Dent.* 2008;17(2):200–7. DOI: 10.1097/ID.0b013e3181777906. PMID: 18545052.

348. Schwarz F, Becker K, Sager M. Efficacy of professionally administered plaque removal with or without adjunctive measures for the treatment of peri-implant mucositis. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2015;42 Suppl 16:S202-13.

349. Schwarz F, Becker K, Sahm N, Horstkemper T, Rousi K, Becker J. The prevalence of peri-implant diseases for two-piece implants with an internal tube-in-tube connection: a cross-sectional analysis of 512 implants. *Clin Oral Implants Res.* 2017;28(1):24-8.

350. Schwarz F, Derks J, Monje A, Wang H-L. Peri-implantitis. *J Clin Periodontol.* 2018;45 Suppl 20:S246-S266.

351. Schwarz F, Sahm N, Bieling K, Becker J. Surgical regenerative treatment of peri-implantitis lesions using a nanocrystalline hydroxyapatite or a natural bone mineral in combination with a collagen membrane: a four-year clinical follow-up report. *J Clin Periodontol.* 2009;36(9):807-14.

352. Schwarz F, Sahm N, Iglhaut G, Becker J. Impact of the method of surface debridement and decontamination on the clinical outcome following combined surgical therapy of peri-implantitis: a randomized controlled clinical study. *J Clin Periodontol.* 2011;38(3):276-84.

353. Schwarz F, Schmucker A, Becker J. Efficacy of alternative or adjunctive measures to conventional treatment of peri-implant mucositis and peri-implantitis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Implant Dent*. 2015;1(1):22.

354. Schwarz F, Sculean A, Bieling K, Ferrari D, Rothamel D, Becker J. Two-year clinical results following treatment of peri-implantitis lesions using a nanocrystalline hydroxyapatite or a natural bone mineral in combination with a collagen membrane. *J Clin Periodontol*. 2008;35(1):80-7.

355. Schwarz F., Sahm N., Bieling K., Becker J. Surgical regenerative treatment of peri-implantitis lesions using nanocrystalline hydroxyapatite or a natural bone mineral with a collagen membrane: a four-year clinical follow-up. *J Clin Periodontol*. 2009; 36(9):807–814.

356. Sennerby L, Turri A, Wennerberg A. Is marginal bone loss around oral implants the result of a provoked foreign body reaction? *Clin Implant Dent Relat Res*. 2014;16:155–65.

357. Seoane-Viaño I, Seoane-Gigirey M, Bendicho-Lavilla C, Gigirey LM, Otero-Espinar FJ, Seoane-Trigo S. The Integration of Advanced Drug Delivery Systems into Conventional Adjuvant Therapies for Peri-Implantitis Treatment. *Pharmaceutics*. 2024 Jun 5;16(6):769. doi: 10.3390/pharmaceutics16060769.

358. Serino G, Strom C. Peri-implantitis in partially edentulous patients: association with inadequate plaque control. *Clin Oral Implants Res*. 2009;20(2):169-74.

359. Serino G, Turri A, Lang NP. Probing at implants with peri-implantitis and its relation to clinical peri-implant bone loss. *Clin Oral Implants Res*. 2013;24(1):91-95.

360. Serino G, Turri A. Outcome of surgical treatment of peri-implantitis: results from a 2-year prospective clinical study in humans. *Clin Oral Implants Res*. 2011;22(11):1214-20.

361. Shahi S, Özcan M, Maleki Dizaj S, Sharifi S, Al-Haj Husain N, Eftekhari A, Ahmadian E. A review on potential toxicity of dental material and screening their biocompatibility. *Toxicol Mech Methods*. 2019 Jun;29(5):368-377. doi: 10.1080/15376516.2019.1566424.
362. Shimpuku H, Nosaka Y, Kawamura T, Tachi Y, Shinohara M, Ohura K. Genetic polymorphisms of the interleukin-1 gene and early marginal bone loss around endosseous dental implants. *Clin Oral Implants Res*. 2003 Aug;14(4):423-9. DOI: 10.1034/j.1600-0501.2003.110823.x.
363. Shiu HT, Goss B, Lutton C, Crawford R, Xiao Y. Formation of Blood Clot on Biomaterial Implants Influences Bone Healing. *TISSUE ENGINEERING: Part B*. 2014;20(6). DOI: 10.1089/ten.teb.2013.0709.
364. Slavova V., Nyagolova A. Comparative severity of coronary artery disease in patients with peri-implantitis versus periodontitis: a prospective observational study. *Cureus*. 2025;17(6):e85794.
365. Smeets R, Stadlinger B, Schwarz F, Beck-Broichsitter B, Jung O, Precht C, Kloss F, Gröbe A, Heiland M, Ebker T. Impact of Dental Implant Surface Modifications on Osseointegration. *Biomed Res Int*. 2016;2016:6285620.
366. Sok JC, Lee JA, Dasari S, Joyce S, Contrucci SC, Egloff AM, Trevelline BK, Joshi R, Kumari N, Grandis JR, et al. Collagen type XI  $\alpha$ 1 facilitates head and neck squamous cell cancer growth and invasion. *Br J Cancer*. 2013;109:3049–3056.
367. Soloviev DA, Hazen SL, Szpak D, Bledzka KM, Ballantyne CM, Plow EF, Pluskota E. Dual role of the leukocyte integrin  $\alpha$ M $\beta$ 2 in angiogenesis. *J Immunol*. 2014;193(9):4712–4721.
368. Soloviev DA, Hazen SL, Szpak D, Bledzka KM, Ballantyne CM, Plow EF, et al. Dual role of the leukocyte integrin  $\alpha$ M $\beta$ 2 in angiogenesis. *J Immunol*. 2014;193(9):4712–4721. DOI: 10.4049/jimmunol.1400202.

369. Souza JG, Costa FO, Klein MI, de Araujo MWB, Farias LMP. Effectiveness of chlorhexidine in the prevention of peri-implantitis: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol*. 2019;90(6):648-57.
370. Strumentazione Medica. *Sonost 2000 user's manual* [Internet]. Florence: Strumentazione Medica; 2017 [cited 2017 Feb 10]. Available from: [http://www.strumedical.com/admin/allegati/126-Sonost\\_2000%20manuale%20pdf.pdf](http://www.strumedical.com/admin/allegati/126-Sonost_2000%20manuale%20pdf.pdf)
371. Suzuki A, Ji G, Numabe Y, Ishii K, Muramatsu M, Kamoi K. Large-scale investigation of genomic markers for severe periodontitis. *Odontology*. 2004 Sep;92(1):43-7. DOI: 10.1007/s10266-004-0035-4. PMID: 15490304.
372. Tabari K, Ezzati B, Dadaei F. Systemic antibiotics as an adjunct to nonsurgical therapy in peri-implantitis: a randomized clinical trial. *J Oral Implantol*. 2013;39(5):506-13.
373. Tang H, Wang Y, Li Q, Guan Y, Luo J, Xie X, et al. Advancing antimicrobial strategies for managing oral biofilm infections. *Int J Oral Sci*. 2019 Oct 1;11(3):28. doi: 10.1038/s41368-019-0062-1.
374. Tatakis DN. Interleukin-1 and bone metabolism: a review. *J Periodontol*. 1993;64(5 Suppl):416–31. PMID: 8315564.
375. Tatullo M, Marrelli M, Mastrangelo F, Gherlone E. Bone inflammation, bone infection and dental implants failure: histological and cytological aspects related to cement excess. *Journal of Bone and Joint Infection*. 2017;2(2):84–89. DOI: 10.7150/jbji.17507.
376. Tent AP, Țig IA, Bran S, Zlotu A, Mester A, Onisor F. Long-Term Effects of Sinus Floor Elevation with and Without Bone Graft: A Systematic Analysis of Randomized Clinical Trials. *Medicina (Kaunas)*. 2025 Jan 13;61(1):104. doi: 10.3390/medicina61010104.

377. Thakare KA, Dhawale RH, Mishra JD, Tripathi AM. Efficacy of laser treatment in the management of peri-implantitis: a systematic review. *J Indian Soc Periodontol.* 2019;23(5):394-401.

378. Thiebot N, Hamdani A, Blanchet F, Dame M, Tawfik S, Mbapou E, et al. Implant failure rate and the prevalence of associated risk factors: a 6-year retrospective observational survey. *J Oral Med Oral Surg.* 2022;28(2):19. [29]

379. Tobias G, Chackartchi T, Haim D, et al. Dental implant survival rates: comprehensive insights from a large-scale electronic dental registry. *J Funct Biomater.* 2025;16(2):60.

380. Tofteng CL, Bach-Mortensen P, Bojesen SE, Tybjaerg-Hansen A, Hyldstrup L, Nordestgaard BG. Integrin beta-3 leu33-to-pro polymorphism and risk of hip fracture: 25 years follow-up of 9233 adults from the general population. *Pharmacogenet Genomics.* 2007;17:85-91. PMID: 17264806.

381. Tomasi C, Tessarolo F, Caola I, Piccoli F, Wennström JL, Nollo G, Berglundh T. Early healing of peri-implant mucosa in man. *J Clin Periodontol.* 2016;43(10):816-824.

382. Torres-Sánchez ED, Salazar-Flores J, Gómez-Sandoval JR, Lomeli-Martinez SM. Membrane Fluidity and Oxidative Stress in Patients with Periodontitis. *Appl Sci.* 2023;13(7):4546. doi: 10.3390/app13074546.

383. Trindade R, Albrektsson A, Tengvall P. Foreign body reaction to biomaterials: On mechanisms for buildup and breakdown of osseointegration. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2016;18:192–203. DOI: 10.1111/cid.12274.

384. Trindade R, Albrektsson T, Galli S, Prgomet Z, Tengvall P, Wennerberg A. Osseointegration and foreign body reaction: Titanium implants activate the immune system and suppress bone resorption during the first 4 weeks after implantation. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2018 Feb;20(1):82-91. doi: 10.1111/cid.12578. Epub 2017 Dec 28. PMID: 29283206.

385. Turkmen M, Firatli E. The study of genetic predisposition on periodontitis and peri-implantitis. *Niger J Clin Pract.* 2022;25(11):1799–1804.
386. Ukrainian Dental Association. Systems for the provision of oral health care in the Black Sea countries: Ukraine profile. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine; 2012.
387. Ustaoglu G., Yaman D., Avci E. Oxidative stress and peri-implantitis: The role of oxidants and antioxidants. *Journal of Oral Health and Oral Epidemiology.* 2023. Vol. 12. №. 2. P. 82-8. doi: 10.34172/johoe.2023.14
388. Van Velzen FJ, Ofec R, Schulten EA, Ten Bruggenkate CM. 10-Year survival rate and the incidence of peri-implant disease of 374 titanium dental implants with a SLA surface: a prospective cohort study in 177 fully and partially edentulous patients. *Clin Oral Implants Res.* 2014. DOI: 10.1111/clr.12499.
389. Varon-Shahar E., Shusterman A., Piattelli A., Iezzi G., Weiss E.I., Hourihaddad Y. Peri-implant alveolar bone resorption in an innovative peri-implantitis murine model: Effect of implant surface and onset of infection. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2019 Aug. Vol. 21. № 4. P. 723-33. doi: 10.1111/cid.12800
390. Vohra F, Al-Kheraif AA, Qadoumi HI, et al. Customized 3D-printed subperiosteal implants: clinical outcomes and perspectives. *Int J Dent.* 2022;2022:9526814.
391. Walsh PS, Metzger DA, Higuchi R. Chelex 100 as a medium for simple extraction of DNA for PCR-based typing from forensic material. *BioTechniques.* 2013;54(3):134-139.
392. Walsh PS, Metzger DA, Higushi R. Chelex 100 as a medium for simple extraction of DNA for PCR-based typing from forensic material. *Biotechniques.* 2013;54(3):134–9. DOI: 10.2144/000114018.

393. Wang H., Li W., Zhang D., Wang Z. Adjunctive photodynamic therapy improves the outcomes of peri-implantitis: A randomized controlled trial. *Aust Dent J.* 2019; 64(3):256–262.

394. Wang HL, Avila-Ortiz G, Monje A, Kumar P, Calatrava J, Aghaloo T, Barootchi S, Fiorellini JP, Galarraga-Vinueza ME, Kan J, Lin GH, Ravidia A, Saleh MHA, Tavelli L; AO/AAP Consensus Participants; Rosen PS. AO/AAP consensus on prevention and management of peri-implant diseases and conditions: Summary report. *J Periodontol.* 2025 Jun;96(6):519-541. doi: 10.1002/JPER.25-0270. Epub 2025 Jun 12. PMID: 40501397; PMCID: PMC12273748.

395. Wang I.C., Ou A., Johnston J., et al. Association between peri-implantitis and cardiovascular diseases: a case-control study. *J Periodontol.* 2022;93(5):633–643.

396. Wang J, Shi Y, Wang G, Dong S, Yang D, Zuo X The association between interleukin-1 polymorphisms and their protein expression in Chinese Han patients with breast cancer. *Mol Genet Genomic Med.* 2019;7(8):e804. DOI:10.1002/mgg3.804.

397. Wang J, Shi YG, Wang GC, Dong SL, Yang DK, Zuo XX. The association between interleukin-1 polymorphisms and their protein expression in Chinese Han patients with breast cancer. *Mol Genet Genomic Med.* 2019;7(8):e804. DOI: 10.1002/mgg3.804. PMID: 31297985.

398. Wang S, Yin P, Quan C, Khan K, Wang G, Wang L, Cui L, Zhang L, Zhang L, Tang P. Evaluating the Use of Serum Inflammatory Markers for Preoperative Diagnosis of Infection in Patients with Nonunions. *Biomed Res Int.* 2017;2017:9146317. doi: 10.1155/2017/9146317.

399. Wen X, Liu R, Li G, Deng M, Liu L, Zeng XT, et al. History of periodontitis as a risk factor for long-term survival of dental implants: a meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2014;29(6):1271–80. DOI: 10.11607/jomi.3544. PMID: 2539779.

400. Wohlfahrt JC, Aass AM, Koldslund OC, Lyngstadaas SP, Klepp M, Heijkoop DJ, et al. A novel non-surgical method for mild peri-implantitis - a multicenter consecutive case series. *Int J Implant Dent*. 2017;3(1):38.
401. Wolfe LA 3rd, Fling ME, Xue Z, Armour S, Kerner SA, Way J, Rimele T, Cox RF. In vitro characterization of a human calcitonin receptor gene polymorphism. *Mutat Res*. 2003 Jan 28;522(1-2):93-105. DOI: 10.1016/s0027-5107(02)00282-8. PMID: 12517415.
402. World Health Organization. Global oral health status report: towards universal health coverage for oral health by 2030. Geneva: WHO; 2022.
403. World Health Organization. Oral health: fact sheet. WHO; 2025.
404. Wu YY, Cao HH, Kang N, Gong P, Ou GM. Expression of cellular fibronectin mRNA in adult periodontitis and peri-implantitis: a real-time polymerase chain reaction study. *Int J Oral Sci*. 2013 Dec;5(4):212-6. DOI: 10.1038/ijos.2013.65.
405. Xiang Q, et al. Identification of ITGA2B and ITGB3 single-nucleotide polymorphisms and their influences on the platelet function. *Biomed Res Int*. 2016;2016. Art. ID 5675084. DOI: 10.1155/2016/5675084.
406. Xiang Q, Ji S-D, Zhang Z, Zhao X, Cui Y-M. Identification of ITGA2B and ITGB3 Single-Nucleotide Polymorphisms and Their Influences on the Platelet Function. *BioMed Res Int*. 2016;2016:5675084. DOI:10.1155/2016/5675084.
407. Xiao Y., Gong B., Li J., Xu N. The oral microbiome and atherosclerosis: current evidence on association, mechanisms, and clinical implications. *Front Immunol*. 2025;16:1640904.
408. Yaghobee S, Khorsand A, Paknejad M. Comparison of interleukin-1 $\beta$  levels in gingival crevicular fluid and peri-implant crevicular fluid and its relationship with clinical indexes. *J Dent (Tehran)*. 2013;10(1):1-9.

409. Yasuda K, Okada S, Okazaki Y, Hiasa K, Tsuga K, Abe Y. Bone turnover markers to assess jawbone quality prior to dental implant treatment: a case-control study. *Int J Implant Dent*. 2020 Nov 3;6(1):67. doi: 10.1186/s40729-020-00264-0.

410. Ye M., Liu W., Cheng S., Yan L. Efficacy of Adjunctive Chlorhexidine in Non-Surgical Treatment of Peri-Implantitis/Peri-Implant Mucositis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Pak J Med Sci*. 2023; 39(2):595-604.

411. Yousif E, Abdalla M, Jumaa H, Fadlelmola S, Haboura O, Abdelrahim A, Elsayed AA, Abdelrahim MA. 3D-Printed Patient-Specific Implants in Maxillofacial Reconstruction: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Outcomes and Workflow Efficiency. *Cureus*. 2025 Dec 1;17(12):e98224. doi: 10.7759/cureus.98224.

412. Zaidi M, Bax B, Shankar VS, Moonga BS, Simon S, Alam B, Gaines AS, Das RE, Pazianas M, Huang CL. Dimensional analysis of osteoclastic bone resorption and the measurement of biologically active calcitonin. 1994;79:387–399.

413. Zhang F, Finkelstein J. The relationship between single nucleotide polymorphisms and dental implant loss: a scoping review. *Clin Cosmet Investig Dent*. 2019;11:131–41. DOI: 10.2147/CCIDE.S207445. PMID: 31213926.

414. Zhang F, Finkelstein J. The relationship between single nucleotide polymorphisms and dental implant loss: a scoping review. *Clin Cosmet Investig Dent*. 2019;11:131–141. DOI:10.2147/CCIDE.S207445.

415. Zhao R, Hu H, Wang Y, Lai W, Jian F. Efficacy of Probiotics as Adjunctive Therapy to Nonsurgical Treatment of Peri-Implant Mucositis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2021 Jan 18;11:541752. doi: 10.3389/fphar.2020.541752.

416. Zhao Y, Pu R, Qian Y, Shi J, Si M. Antimicrobial photodynamic therapy versus antibiotics as an adjunct in the treatment of periodontitis and peri-implantitis:

A systematic review and meta-analysis. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2021 Jun;34:102231. doi: 10.1016/j.pdpdt.2021.102231.

417. Zheleznyak AD, Den'ga AE. Biophysical indicators of oral fluid, periodontal tissues and buccal epithelium in adolescent athletes during complex dental treatment. *Visnyk Vinnytskoho Natsionalnoho Medychnoho Universytetu.* 2023;27(1):e11. doi: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2023-27\(1\)-11](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2023-27(1)-11).

418. Zhuang LF, Watt RM, Mattheos N, Si MS, Lai HC, Lang NP. Periodontal and peri-implant microbiota in patients with healthy and inflamed periodontal and peri-implant tissues. *Clin Oral Implants Res.* 2016 Jan;27(1):13-21. doi: 10.1111/clr.12508.

419. Zitzmann NU, Berglundh T. Definition and prevalence of peri-implant diseases. *J Clin Periodontol.* 2008;35(8 Suppl):286-91.

420. Zitzmann NU, Berglundh T. Definition and prevalence of peri-implant diseases. *J Clin Periodontol.* 2008;35(8 Suppl):286-291. doi:10.1111/j.1600-051X.2008.01274.x.

**ДОДАТОК А**  
**СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Adubetska A.Y., Dienha O.V., Dienga A.E., Verbytska T.H., Shnaider S.A., Pyndus T.O., Pyndus V.B. Genetic predisposition to peri-implantitis and thrombosis in dental implants. *World of Medicine and Biology*. 2023;2(84):7-11. DOI: <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2023-2-84-7-11> *Участь здобувача полягає у проведенні молекулярно-генетичних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

2. Adubetska A.Y., Shnaider S.A., Skulska S.V., Anisimov M.V., Vyshnevskaya H. O., Malekh N. V., Kryvchuk O. A. Study of periodontal tissue status in patients with peri-implantitis. *World of Medicine and Biology*. 2023;4(86):007-010. DOI: <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2023-4-86-7-10> *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

3. Adubetska A.Y., Dienga A.E., Shnaider S.A., Maslov O.V., Humeniuk V. V., Humeniuk O.M., Pryshko Z.R. Study of the level of oral hygiene in patients with peri-implantitis. *World of Medicine and Biology*. 2024;1(87):007-010. DOI: <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2024-1-87-7-10> *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

4. Адубецька А.Ю., Шнайдер С.А., Анісімов М.В., Єнча А., Єнчова Я. Експериментальна оцінка біохімічних маркерів запалення в гомогенатах ясен щурів на тлі фіксації імплантату та лікувально-профілактичних заходів. *Інновації в стоматології*. 2024;(1):2-5. DOI: <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2024.1.1> *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

5. Адубецька, А.Ю., Шнайдер С. А. Оцінка маркерів резорбції та кісткоутворення у кістковій тканині верхньої щелепи щурів на тлі фіксації імплантату та лікувальних заходів. *Colloquium-journal*. 2024;21(214):58-61.

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.13856850>. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

6. Адубецька А.Ю., Шнайдер С.А. Експериментальне дослідження впливу лікувального комплексу препаратів на показники стану кісткової тканини верхньої щелепи щурів після фіксації імплантату. *Colloquium-journal*. 2024;18(211):38-41. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.13856812>. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

7. Адубецька А.Ю., Шнайдер С.А. Дослідження активності маркера запалення еластази у ротовій рідині пацієнтів з періімплантитом на тлі лікувально-профілактичного комплексу. *Colloquium-journal*. 2024;25(218):37-39. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.13857008>. *Участь здобувача полягає у проведенні біохімічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

8. Адубецька А.Ю., Шнайдер С.А. Дослідження показників стану неспецифічного імунітету в яснах щурів після фіксації імплантату та під впливом лікувально-профілактичного комплексу. *Colloquium-journal*. 2024;16(209):29-32. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.13856779>. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

9. Адубецька А.Ю., Шнайдер С.А. Оцінка впливу лікувального комплексу препаратів на показники антиоксидантно-прооксидантної системи в сироватці крові щурів після фіксації імплантату. *Colloquium-journal*. 2024;15(208):58-60. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.13856656>. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

10. Адубецька А.Ю., Шнайдер С. А. Дослідження впливу лікувального комплексу препаратів на біохімічні показники в сироватці крові щурів після фіксації імплантату. *Colloquium-journal*. 2024;24(217):47-49. DOI:

<https://doi.org/10.5281/zenodo.13856893>. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

11. Адубецька А.Ю., Шнайдер С.А., Демид О.І., Єнча А., Петрашова А. Експериментальна оцінка біохімічних маркерів антиоксидантно-прооксидантної системи в гомогенатах ясен щурів на тлі фіксації імплантату та лікувально-профілактичних заходів. *Інновації в стоматології*. 2024;(2):2-6. DOI: <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2024.2.1> *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

12. Адубецька А.Ю., Шнайдер С.А., Деньга А.Е., Якименко Д.О., Цушко І.О., Маслов В.О., Прийма О.А. Дослідження маркерів антиоксидантного захисту ротової порожнини у ротовій рідині пацієнтів з періімплантитом на тлі лікувально-профілактичного комплексу. *Світ Медицини та Біології*. 2024;4(90):007-011. DOI: <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2024-4-90-7-11> *Участь здобувача полягає у проведенні біохімічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

13. Адубецька А.Ю., Шнайдер С.А., Гуменюк В.В., Демид О.І., Бурдейний В.С., Лисенко В.В., Назаров О.С. Дослідження активності маркерів стану місцевої неспецифічної реактивності та рівня мікробного обмінення у ротовій рідині пацієнтів з періімплантитом на тлі лікувально-профілактичного комплексу. *Вісник стоматології*. 2024;128(3):30-34. DOI: <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2024-53-3.6> *Участь здобувача полягає у проведенні біохімічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

14. Адубецька А.Ю., Шнайдер С.А., Макаренко О.А., Шахновський І.В., Єнча А., Страка М., Маланяк Б.Р. Дослідження стану системи «антимікробний захист – бактеріальна контамінація» у ротовій рідині пацієнтів з періімплантитом на тлі лікувально-профілактичного комплексу. *Вісник стоматології*. 2024;129(4):47-51. DOI: <https://doi.org/10.35220/2078->

[8916-2024-54-4.10](#) *Участь здобувача полягає у проведенні біохімічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

15. Адубецька А.Ю., Шнайдер С.А., Глазунов О.А., Новікова Ж.О., Прийма О.А. Дослідження вмісту тригліцеридів у ротовій рідині пацієнтів з періімплантитом на тлі лікувально-профілактичного комплексу. Інновації в стоматології. 2024;4:2-5. DOI: <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2024.4.1>

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

16. Адубецька А.Ю., Шнайдер С.А., Деньга А.Е. Оцінка рівня функціональних реакцій в порожнині рота пацієнтів з періімплантитом за коливаннями величини Ph ротової рідини. Colloquium-journal. 2025;41(234):66-69. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.17061430>

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

17. Адубецька А.Ю., Шнайдер С.А., Скиба В.Я., Скульська С.В., Годованець О.І., Новікова Ж.О., Ходорчук К.В. Дослідження вмісту холестерину у ротовій рідині пацієнтів з періімплантитом на тлі лікувально-профілактичного комплексу. Світ Медицини та Біології. 2025;1(91):007-010.

DOI: <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2025-1-91-7-10> *Участь здобувача полягає у проведенні біохімічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

18. Адубецька А.Ю., Шнайдер С.А., Деньга О.В., Прийма О.А., Третяк Т.О. Клінічна оцінка стану твердих тканин зубів у пацієнтів з періімплантитом. Вісник стоматології. 2025;130(1):136-139. DOI:

<https://doi.org/10.35220/2078-8916-2025-55-1.20> *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

19. Адубецька А.Ю., Шнайдер С.А., Деньга О.В., Зубкова Л.П., Різник С.С., Гаєва О.М., Мартович А.Л. Оцінка стану тканин пародонту у пацієнтів з періімплантитом на тлі лікувально-профілактичного комплексу. Інновації в

стоматології. 2025;1:2-6. DOI: <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2025.1.1>  
*Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

20. Адубецька А.Ю., Шнайдер С. А., Деньга О.В. Оцінка рівню гігієни порожнини рота у пацієнтів з периімплантитом на тлі застосування лікувально профілактичного комплексу. Colloquium-journal. 2025;52(245):101-104. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.15853239> *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

21. Adubetska A. Y., Shnaider S. A., Dienha O.V. Spectrocolorimetric assessment of the degree of gingival inflammation in patients with periimplantitis during therapeutic and preventive measures. Neonatology, surgery and perinatal medicine. 2025;3:148-151. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XV.3.57.2025.20> *Участь здобувача полягає у проведенні біофізичних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

22. Адубецька А.Ю., Шнайдер С.А., Деньга О.В. Вплив лікувально-профілактичного комплексу на показники неспецифічного імунітету в тканинах ясен в експериментальній моделі дентальної імплантації у щурів. XXII-і читання В.В. Підвисоцького: Бюлетень матеріалів наукової конференції, Одеса, Україна, 18-19 травня 2023: тези допов. Одеса, Україна, 2023; 178-179. URL: <https://drive.google.com/file/d/1GfHRsDSRQt-S-eU8Csi8LH9md7FvSrrd/view?usp=sharing> *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних.*

23. Адубецька А.Ю., Шнайдер С.А., Деньга О.В. Оцінка динаміки ступеня дисбіозу ротової порожнини у пацієнтів з периімплантитом на етапах застосування лікувально-профілактичного комплексу. XXIII-і читання В.В. Підвисоцького: Бюлетень матеріалів наукової конференції, Одеса, Україна, 16-17 травня 2024: тези допов. Одеса, Україна, 2024; 190-191. URL: <https://drive.google.com/file/d/1LRnPu6BD5fHdHuVAs5DNb8tXlnBaZ4v1/vi>

[ew?usp=sharing](#) *Участь здобувача полягає у проведенні біохімічних досліджень, аналізі отриманих даних.*

24. Адубецька А.Ю., Шнайдер С.А., Дєньга О.В. Динаміка активності уреаз та лізоциму як маркерів місцевої неспецифічної резистентності в ротовій рідині пацієнтів з периімплантитом під впливом лікувально-профілактичного комплексу. Modern problems of science development: scope and causes: XV International Scientific and Practical Conference, Bergen, Norway, April 14-16 2025: тези допов. Bergen, Norway, 2025; 82-83. <https://eu-conf.com/wp-content/uploads/2025/03/MODERN-PROBLEMS-OF-SCIENCE-DEVELOPMENT-SCOPE-AND-CAUSES.pdf>

*Участь здобувача полягає у проведенні біохімічних досліджень, аналізі отриманих даних.*

25. Адубецька А.Ю., Шнайдер С.А., Дєньга О.В. Вплив лікувального комплексу на антиоксидантно-проксидантний баланс у сироватці крові щурів після фіксації імплантату. Global Trends in Science, Technology, and Economy: 1 Міжнародна науково-практична конференція, Грац, Австрія, 16-18 квітня 2025: тези допов. Грац, Австрія, 2025; 201-203. DOI: <https://doi.org/10.70286/isu-16.04.2025> *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних.*

26. Адубецька А.Ю., Шнайдер С.А., Дєньга О.В. Оцінка ефективності лікувального комплексу препаратів на біохімічні та структурні показники кісткової тканини верхньої щелепи щурів після дентальної імплантації. Scientific trends: history, development and existing problems: XVI International Scientific and Practical Conference, Krakow, Poland, April 21-23 2025: тези допов. Krakow, Poland, 2025; 88-90. <https://eu-conf.com/wp-content/uploads/2025/03/SCIENTIFIC-TRENDS-HISTORY-DEVELOPMENT-AND-EXISTING-PROBLEMS.pdf>

*Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних.*

27. Адубецька А.Ю., Шнайдер С.А., Дєньга О.В. Динаміка біохімічних маркерів запалення в тканинах ясен щурів після дентальної імплантації під впливом лікувального комплексу. Challenges and Opportunities in Modern Scientific Research: 2 Міжнародна науково-практична конференція, Івано-Франківськ, Україна, 23-25 квітня 2025: тези допов. Івано-Франківськ, Україна, 2025; 149-151. DOI: <https://doi.org/10.70286/isu-23.04.2025> *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних.*

**ДОДАТОК Б**  
**ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. ХХІІ-і читання В.В. Підвисоцького : наукова конференція, м. Одеса, Україна, 18–19 травня 2023 р. – тези.
2. ХХІІІ-і читання В.В. Підвисоцького : наукова конференція, м. Одеса, Україна, 16–17 травня 2024 р. – тези.
3. Modern problems of science development: scope and causes: XV International Scientific and Practical Conference, Bergen, Norway, April 14–16, 2025 – тези.
4. Global Trends in Science, Technology, and Economy: I Міжнародна науково-практична конференція, Грац, Австрія, 16–18 квітня 2025 р. – тези.
5. Scientific trends: history, development and existing problems: XVI International Scientific and Practical Conference, Krakow, Poland, April 21–23, 2025 – тези.
6. Challenges and Opportunities in Modern Scientific Research: II Міжнародна науково-практична конференція, м. Івано-Франківськ, Україна, 23–25 квітня 2025 р. – тези.



## ДОДАТОК ДО ІСТОРІЇ ХВОРОБИ ПАЦІЄНТА

ПІБ \_\_\_\_\_

Адреса м. Одеса Вік 29 Стать Ж  Ч Діагноз Періимпанетит в області  
16, 15, 13, 24, 25 зубів

Показники (тканини пародонту)	Дата			
	26.01.2023	17.04.2023	07.08.2023	01.02.2024
РМА %	47,6	23,8	23,8	31,7
Кровоточивість	1,33	0,83	0,67	0,83

Показники (гігієна порожнини рота)	Дата			
	26.01.2023	17.04.2023	07.08.2023	01.02.2024
Silness-Loe	1,83	1,33	1,33	1,33
Stallard	2,0	1,67	1,67	1,33

Біохімічні показники	Дата			
МДА				
Каталаза				
Еластаза				
Уреаза				
Лізоцим				
Тригліцириди				
Холестерин				

Біофізичні показники	Дата		
	26.01.2023	07.08.2023	01.02.2024
ΔрН	0,368	0,187	0,146

## Щоденник призначень

Дата	Препарат	Спосіб застосування і дози
	«Нейроклін», капсули	1 капсула 2 рази на день під час їди, 1-30 день, 2 рази на рік
	«Інулін», таблетки	по 2 таблетки 3 рази на день після їди, 61-90 день, 2 рази на рік
	«Сольвенцій», розчин оральний	8-10 крапель в ¼ склянці води 1 раз на день. 4 дні приймати, потім перерва на 3 дні, 1-60 день, 2 рази на рік
	«Orthomol Osteo», гранули	1 пакетик с порошком в 150-200 мл води 1 раз на добу після їди, 1-30 день, 2 рази на рік
	«Lacalut Aktiv», зубна паста	2 рази на день, 1-10 день, 2 рази на рік
	«Soliden Watermelon mint», зубна паста	вранці, 11-40 день, 2 рази на рік
	«Мінерол», зубна паста	ввечері, 11-40 день, 2 рази на рік
	«Поліфеноли подорожника», гель	1 раз на день, 1-30 день, 2 рази на рік

## Додаткова інформація

26.01.23	<p>Скаррги: на десках едорт у ділянці імпактату, кровоточивість деск при щоденні зубів.</p> <p>Анамнез захворювання: імпактат та фронтальні деск у ділянці 16, 15, 13, 24, 25 зубів встановлені 4 тиж. тому. Ортопедичне навантання не проводилось. Скаррги з'явилися 2-3 тижні тому.</p> <p>Анамнез пацієнта: хронічні захворювання заперечує. Інфекційні захворювання (вірусний гепатит, туберкульоз, ВІД) заперечує. Алергічних захворювань (алергічний риніт, астма) немає.</p> <p>Ваша ротові порожнини. Дезінфекція стану твердих тканин зубів, пародонту та гігієни порожнини рота.</p> <p>СДТР у ділянках імпактатів 16, 15, 13, 24, 25 зубів помірно гіперемована, розквітлий набряк. Відзначається кровоточивість при зондуванні. Періимпактальні кишечі до 3-4 мм. Якість імпактатів відсутня. Перімент направлений на пацієнта рентгенограму. На ній відзначається патологічна резорбція кісткової тканини в ділянках 16, 15, 13, 24, 25 зубів 3 мм.</p> <p>Діагноз: періимпактит 16, 15, 13, 24, 25 зубів, легка ступінь.</p> <p>Клініко-лабораторне обстеження: проведено забір ротової рідини для біохімії</p>
----------	---

## Додаткова інформація

	та біофізичних досліджень, забір букального епітелію для проведення молекулярно-генетичних та біофізичних досліджень, денситометрії та спектроколіметрії мікрокапілярного рідина. Повторне відвідування через 15 днів.
13.02.23	Об'єктивно: В ділянках імплантатів 16, 15, 13, 24, 25 зубів гіперемія та набряк слизової, кровоточивість при зондуванні. Рентгенологічно: вертикальна резорбція кісткової тканини зони навколо імплантатів. Отримані клініко-лабораторні дані. Проведено лікування: 1. Проведена місцева інфільтраційна анестезія "Артикаїнале" 1,7мл. 2. Механічна обробка м'яких тканин навколо імплантатів. 3. Антисептична обробка (розчин хлоргексидину 0,05%) 4. Накладено швів ("Вікрил") Призначення: полоскання антисептиком (розчин хлоргексидину 0,05%) 2 рази на день, 7 днів. "Фімісід" 100мг - по 1 пак. 2 рази на день після їди, 3 дні. Гел'єв. Метрогил дента місцево 2 рази на день, 7 днів. Контрастний огляд через 7-10 днів. Ретельна гігієна жувального навантаження. Дотримуватись ретельної гігієни порожнини рота. Ортопедичне навантаження - після стабілізації тканин. Призначено лікувальну-профілактичну терапію на підставі проведеного клініко-лабораторного обстеження.
28.02.23	Контрастний огляд. В ділянках імплантатів 16, 15, 13, 24, 25 зубів слизова оболонка біло-рожевого кольору, кровоточивість при зондуван-



## ДУ "ІСЦЛХ НАМН"

м. Одеса, вул. Рішельєвська, буд 11, 65026

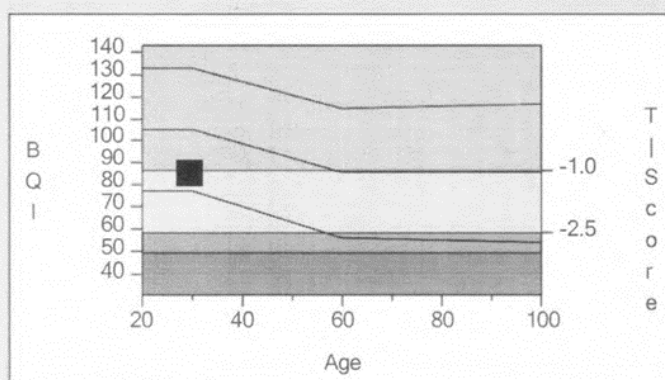
Printed Date : 2023-01-26

Telephone : +38 (048) 728-24-60

## Patient's Info

PatientID.....	17	Gender.....	Female
Name .....	██████████	Weight.....	45.0 Kg
Birth Date .....	1993-07-12	Menopause or not.....	No
Height .....	159.0 Cm	Foot Supporter.....	1
Ethnicity.....	European	Regi. Date.....	2023-01-26
Foot Size .....	240 mm		
Measured Times.....	1		

## Graph



Left Foot

T-Score : -1.0



Normal



Osteopenia



Osteoporosis

## Result

Measured Date... 2023-01-26 09:37	SOS[m/s].....	1540.0
BQI[Bone Quality Index].....86.0	BUA[dB/MHz].....	47.3
T-Score.....-1.0	Young Adult(T-Ratio).....	81.9 %
Z-Score.....-1.0	Age Matched(Z-Ratio).....	81.9 %
Menopause or not..... No	Taking Medicine or not.....	No

## Comment

Result :

Doctor's Name : Хомяков М.К.

SONOST 2000

OsteoSys

Chart No : 270115347  
of Birth : 1993/07/12(YYYY/MM/DD)



Chart No : 270115347  
of Birth : 1993/07/12(YYYY/MM/DD)



Chart No : 270115347  
of Birth : 1993/07/12(YYYY/MM/DD)





## ДОДАТОК ДО ІСТОРІЇ ХВОРОБИ ПАЦІЄНТА

ПІБ [REDACTED]Адреса Одеса Вік 51 Стать Ж  Ч Діагноз Періімпактит в області  
36 зубу

Показники (тканини пародонту)	Дата			
	09.02.2023	18.04.2023	22.08.2023	22.02.2024
РМА %	46,1	63,7	49,2	63,7
Кровоточивість	1,67	1,17	1,17	1,17

Показники (гігієна порожнини рота)	Дата			
	09.02.2023	18.04.2023	22.08.2023	22.02.2024
Silness-Loe	2,5	2,5	1,83	1,83
Stallard	2,67	1,83	1,83	1,83

Біохімічні показники	Дата			
МДА				
Каталаза				
Еластаза				
Уреаза				
Лізоцим				
Тригліцириди				
Холестерин				

Біофізичні показники	Дата		
	09.02.2023	22.08.2023	22.02.2024
ДрН	0,347	0,312	0,317

## Щоденник призначень

Дата	Препарат	Спосіб застосування і дози
	«Кальцид», таблетки	1 табл. 3 рази на день, 1-30 день, 2 рази на рік
	«Лізодент», зубний еліксир	2 ч. л. на ¼ скл. води, 1-30 день, 2 рази на рік (весна/осінь)
	«Lacalut Aktiv», зубна паста	2 рази на день, 1-10 день, 2 рази на рік (весна/осінь)
	«Parodontax», зубна паста	2 рази на день, 11-40 день, 2 рази на рік (весна/осінь)

## Додаткова інформація

09.02.23	<p>Скаржи: на десковий форт у ділянці імплантату, кровоточивість осей при згинненні зубів</p> <p>Анамнез захворювання імплантат (та форт) у ділянці 36 зубу встановлений 4 міс тому.</p> <p>Анамнез життя: хронічні захворювання заперек. Тривалі захворювання (вірусний гепатит, ВІЛ, туберкульоз) - заперек. Алергоанамнез невідомий. Гайморит ротової порожнини. Сухість слизової тканини зубів, пародонту та гігієни порожнини рота.</p> <p>СДЖ у ділянці імплантату 36 зубу клінічно гіперемована, нездатна кабіт. Відзначається кровоточивість при зондуванні. Перелік імплантатів 36 зуба. Функція імплантату відсутня. Пацієнт направлений на панорамну рентгенограму. На ній відзначається патологічна резорбція кісткової тканини в ділянці 36 зуба - 3 мм. Клініко-лабораторне обстеження: проведено забір ротової рідини для біохімічних та біофізичних досліджень, забір біохімічного епітелію для проведення цитохімічного та біофізичних досліджень, денситометрії та спектрофотометрії.</p>
----------	---

## Додаткова інформація

27.02.23	виступи лікарів лінійного руслу.
	Об'єктивно: в ділянці імпактату 36 зубів гіперемія та набряк слизової, кровоточивість при зондуванні.
	Рентгенологічно: вертєкалька резорбції кісткової тканини. Зліве навколо імпактату.
	Отримали клініко-лабораторні дані.
	Проведено лікування:
	1 Проведена місцева інфільтраційна анестезія „Артикоїнамі“ - 1, 7мл
	2 Флоксацина обробка імпреса
	тканей навколо імпактату.
	3 Антибіотикова обробка (розчин хлоргексидину 0,05%)
	4 Накладено лави „Вікри“
	Презначення: пом'якшення антибіотиком (розчин хлоргексидину 0,05%) 2 рази на день, 7 днів.
	„Німесил“ 100мг - по 1 таб. 2 рази на день після їжі, 3 дні, сіль „Асгірон“
	детей місцево 2 рази на день, 7 днів.
	Омед за 10 днів.
	Рекомендації: об'єктивне лікування навпаки. Дотримуватись ретельної гігієни порожнини рота. Ортопедичне навпаки - після стабілізації тканин.
	Презначення базова терапія.
	16.03.23 Контрольний огляд. Збір ротової рідини для біохімії та біофізичних досліджень. Звіт за 10 днів.
	Дані рекомендації: Омед за 2 місяці.
	18.04.23 Контрольний огляд.
	ОТР у ділянці імпактату 36 зубів помірно гіперемія, незначний набряк. Відзначається кровоточивість при зондуванні. Рухомість



## ДУ "ІСЦЛХ НАМН"

м. Одеса, вул. Рішельєвська, буд 11, 65026

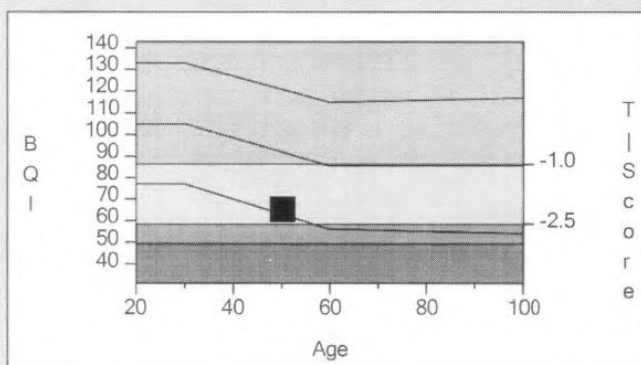
Printed Date : 2023-02-09

Telephone : +38 (048) 728-24-60

## Patient's Info

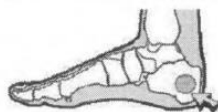
PatientID.....	56	Gender.....	Female
Name.....	██████████	Weight.....	89.0 Kg
Birth Date.....	1972-09-27	Menopause or not.....	No
Height.....	178.0 Cm	Foot Supporter.....	1
Ethnicity.....	European	Regi. Date.....	2023-02-09
Foot Size.....	300 mm		
Measured Times.....	1		

## Graph



Left Foot

T-Score : -2.1



Normal



Osteopenia



Osteoporosis

## Result

Measured Date... 2023-02-09 10:36	SOS[m/s].....	1511.4
BQI[Bone Quality Index]..... 66.2	BUA[dB/MHz].....	29.2
T-Score..... -2.1	Young Adult(T-Ratio).....	63.0 %
Z-Score..... -1.2	Age Matched(Z-Ratio).....	66.2 %
Menopause or not..... No	Taking Medicine or not.....	No

## Comment

Result :

Doctor's Name : Хомяков М.К.

SONOST 2000

**OsteoSys**  
 www.osteosys.com

