

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. О.О.БОГОМОЛЬЦЯ**

На правах рукопису

КОЛЕСОВА НАТАЛІЯ ВАЛЕНТИНІВНА

УДК 616.311.2.018.7-08-003.9:
616.314.17-008.1-031.81-08

**ОСОБЛИВОСТІ АЛЬТЕРАЦІЇ І РЕПАРАТИВНОЇ РЕГЕНЕРАЦІЇ ЕПІТЕЛІЮ
ЯСЕН ПРИ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОМУ ПАРОДОНТИТІ ТА ЇХНЯ ФАРМАКО-
ЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ**

14.01.22 – стоматологія

Дисертація
на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

**Науковий керівник:
доктор медичних наук,
професор Данилевський
Микола Федорович**

Київ 2001

ЗМІСТ

Вступ.....	5
Розділ 1. Особливості ушкодження і відновлення тканин пародонта та епітелію ясен при генералізованому пародонтиті (огляд літератури).....	14
1.1. Клінічні та морфологічні показники альтерації епітелію ясен при генералізованому пародонтиті та їх зв'язок зі станом інших тканин пародонта.....	14
1.2. Клінічні та морфологічні показники репаративної регенерації епітелію ясен в процесі лікування генералізованого пародонтити.....	28
Розділ 2. Об'єкт і засоби дослідження.....	35
2.1. Клінічні засоби обстеження.....	35
2.2. Лабораторні засоби обстеження.....	38
2.3. Морфологічні засоби дослідження.....	38
2.4. Методи лікування.....	39
Розділ 3. Особливості клінічних, лабораторних, морфологічних змін і регенерації епітелію ясен при генералізованому пародонтиті та в динаміці його лікування.....	41
3.1. Генералізований пародонтит, початковий та I ступінь	42
3.1.1. Клінічні та лабораторні критерії ушкодження та регенерації епітеліального бар'єра ясен.....	42
3.1.2. Морфологічні показники ушкодження та регенерації епітелію ясен.....	48
3.1.3. Результати віддалених спостережень.....	61
3.2. Генералізований пародонтит, II ступінь	64
3.2.1. Клінічні та лабораторні критерії ушкодження та регенерації епітеліального бар'єра ясен.....	64

3.2.2. Морфологічні показники ушкодження та регенерації епітелію ясен.....	70
3.2.3. Результати віддалених досліджень.....	83
3.3. Генералізований пародонтит, III ступінь	87
3.3.1. Клінічні та лабораторні критерії ушкодження та регенерації епітеліального бар'єра ясен.....	87
3.3.2. Морфологічні показники ушкодження та регенерації епітелію ясен.....	93
3.3.3. Результати віддалених спостережень.....	103
Обговорення результатів досліджень та узагальнення.....	106
Висновки.....	125
Практичні рекомендації.....	127
Список використаних джерел.....	129

Список скорочень

ГІ - гігієнічний індекс

ГП - генералізований пародонтит

Г-6-Ф- ДГ - глюкозо-6-фосфат дегідрогеназа

ЛДГ - лактатдегідрогеназа

МДГ - малатдегідрогеназа

МКМ - мікрометр

НАД-Н ДГ - нікотинамідаденіндінулеотид відновлений

НАДФ-Н ДГ - нікотинамідаденіндінуклеотид фосфат відновлений

од.акт. - одиниці активності

Вступ

Актуальність теми

Велика загальна розповсюдженість генералізованого пародонтита серед дорослого населення земної кулі зумовлює необхідність подальшої розробки патогенетично спрямованих схем його лікування.

Сучасні підходи у комплексному лікуванні запальних та запально-дистрофічних захворювань пародонта враховують накопичені знання з етіології та патогенезу гінгівіта та генералізованого пародонтита, передбачають вплив на різні ланки їхнього патогенезу і мобілізацію компенсаторно-приспосувальних механізмів організму хворого [1,2,3,4,5,6].

У розвитку генералізованого пародонтита більшість сучасних авторів надають вирішального значення дії патогенних мікроорганізмів зубної бляшки [7,8,9,10], а також стану реактивності організму хворого, що зумовлює появу в літературі великої кількості наукових праць, які мають імунологічну спрямованість і виконані на сучасному науковому рівні [11,12,13,14].

Дослідженнями встановлено, що слизова оболонка ясен є об'єктом агресії бактеріальної флори, вірусів, патогенних грибів, які у великій кількості знаходяться в зубній бляшці. Разом з тим, слід зазначити, що патогенна дія цих мікроорганізмів можлива тільки у разі подолання ними епітеліального бар'єру ясен [15,16,17,18].

Бар'єрна функція багатошарового плоского епітелію ясен залежить від низки факторів: від цілісності епітеліального шару та міжклітинних десмосомальних контактів, від стану самих клітинних елементів та міжклітинного простору, від наявності інтраепітеліальних лімфоцитів, а також від структури підепітеліальної базальної мембрани. У нормі морфофункціональна стабільність епітеліального покриву ясен забезпечує достатній захист тканин пародонта від патогенної дії постійно присутніх у порожни-

ні рота мікроорганізмів. Сучасні дослідження запальних захворювань пародонта розглядають їх як прояв опортуністичної інфекції, розвитку якої сприяє, з одного боку, місцева зміна середовища, у якому знаходяться мікроорганізми (локальні зміни рН, наявність анаеробної ніші та інше), а з другого - зниження загальної реактивності організму в цілому. У таких випадках виникають сприятливі умови для розвитку запального процесу у тканинах пародонта. Слід відзначити, що в літературі вивчені лише деякі механізми порушення бар'єрної функції епітелію ясен, які сприяють розвитку запалення: розвиток дис- та паракератозу, локальне порушення диференціювання епітеліоцитів, локальне зменшення вмісту нейтральних глікопротеїнів, катіонних білків, гістидину, цистеїну в клітинах поверхневого та шипуватого шарів [17,20,21], що не дозволяє відтворити цілісну картину цих порушень і рекомендувати патогенетично спрямовану терапію.

Що стосується лікування генералізованого пародонтита, то в цій проблемі наявні складності, які пов'язані з тривалістю його перебігу, значною стійкістю мікрофлори до застосованої терапії, можливістю виникнення алергічних та інших побічних реакцій на лікарські препарати, схильністю до рецидивів та інше. Вибір лікувальної тактики у хворих на генералізований пародонтит визначається багатьма обставинами, однак висока протирецидивна ефективність застосованих препаратів є однією з самих головних та перспективних сторін при оцінці результатів лікування.

Частота розвитку рецидивів при хронічній патології багато в чому зумовлена повнотою регенераторних процесів в ушкоджених тканинах. При цьому важливою висхідною передумовою для ефективного лікування генералізованого пародонтита є глибоке знання механізмів ушкодження тканин пародонта на різних стадіях хронічного запально-дистрофічного процесу.

У сучасній літературі, яка приділяє увагу консервативному лікуванню генералізованного пародонтита, досить чітко виділена стадія передхвороби та стадія клінічних проявів, що вміщує три ступені ушкодження тканин пародонта. Виділення цих ступенів сприяє певній конкретизації застосування тих чи інших лікувальних схем. Однак, не завжди ефект лікування є достатнім і зумовлює видужання або подовження періодів ремісії, що дає підстави думати про недостатньо повні знання та врахування основних механізмів генеза генералізованного пародонтита на всіх етапах його розвитку.

При цьому, з нашої точки зору, важливим моментом є вибір чітких критеріїв оцінки стану тканин пародонта і ефективності лікування генералізованного пародонтита. Одним з об'єктивних тестів характеристики тканин пародонта у нормі та при генералізованому пародонтиті є стан бар'єрної функції епітелію ясен, котра прямо пов'язана з морфофункціональним станом багатошарового плоского епітелію і багато в чому визначає можливість патогенної дії мікроорганізмів зубної бляшки та зубо-ясеневих борозни, їх ферментів та токсинів. До того ж стан епітеліального бар'єра, виходячи з встановленого у сучасній фізіології і патології факту про чіткі епітеліально-стромальні співвідношення, безпосередньо пов'язаний і відбиває стан глибше розташованих тканин пародонта (сполучнотканинної основи ясен, періодонта та кісткової тканини альвеолярного паростка).

В останні роки такої ж думки тримаються провідні російські стоматологічні школи. Зокрема в роботах співробітників Центрального НДІ стоматологів (м. Москва) показана наявність кількісного зв'язку між показниками цитопатології в епітеліальних клітинах та формою і ступенем патологічного процесу в тканинах пародонта [19]. Ними був розроблений індекс деструкції тканин пародонта, який враховував три цитологічні ознаки в епітелії: базофілія цитоплазми, прояви дистрофічних змін в клітинах та наявність внутрішньоцитоплазматичних включень "фагованих" клітин

або їх залишків (зазвичай моноцитів). У зв'язку з цим клінічна та морфофункціональна характеристика епітелію ясен може бути одним з об'єктивних критеріїв стану навколозубних тканин та оцінки ефективності лікування генералізованого пародонтита.

Ефективність лікувальних засобів багато в чому обумовлюється рівнем відновлювальних процесів у тканинах пародонта, одним з показників якого є стан репаративної регенерації епітелію ясен. При цьому можливості фармакологічної корекції перебігу репаративного процесу при пародонтиті повинні базуватися на ретельному врахуванні характеру та стадії запального процесу, а також фази регенерації.

У доступній літературі роботи такої спрямованості поодинокі і не вирішують основних проблем, які стоять перед стоматологами з питань лікування генералізованого пародонтита. Саме це і слугувало підґрунтям для вибору теми дисертаційного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри терапевтичної стоматології Національного медичного університету на тему: "Клініко-експериментальне обґрунтування та розробка методів лікування генералізованого пародонтита із застосуванням нових вітчизняних препаратів природного походження та методів немедикаментозної терапії", номер державної реєстрації 0100 И 003122.

Мета та задачі дослідження

Метою роботи є покращення лікування генералізованого пародонтита шляхом вивчення особливостей ушкодження та репарації епітеліального бар'єра ясен та розробки на цій основі цілеспрямованої фармакологічної корекції репаративної регенерації тканин пародонта.

У конкретній задачі дослідження входило:

1. Вивчити клінічні особливості ушкодження та репарації епітелію ясен при різному перебігу генералізованого пародонтита.
2. Вивчити динаміку лабораторних показників, які відбивають стан бар'єрної функції епітелію ясен при різному перебігу лікування генералізованого пародонтита.
3. Вивчити морфологічні особливості ушкодження та репарації епітеліального бар'єра ясен у динаміці генералізованого пародонтита.
4. На основі отриманих даних розробити раціональну патогенетично спрямовану лікувальну схему комплексної фармакологічної корекції перебігу репаративної регенерації епітелію ясен та тканин пародонта в цілому при генералізованому пародонтиті.

Об'єкт дослідження - тканини пародонта людини.

Предмет дослідження - клінічні, лабораторні та морфологічні особливості альтерації та репарації епітелію ясен при лікуванні генералізованого пародонтита їх патогенетично спрямована фармакологічна корекція.

Методи дослідження - в роботі використані клінічні, лабораторні, патоморфологічні, гістохімічні, електронно-мікроскопічні та статистичні методи дослідження, за допомогою яких визначили особливості ушкодження та відновлення епітелію ясен в динаміці генералізованого пародонтита, а також оцінили ефективність проведеного лікування.

Наукова новизна отриманих даних

У результаті проведених досліджень встановлена кореляція клінічної симптоматики генералізованого пародонтита з метаболічними і структурними особливостями порушення бар'єрної функції епітелію ясен, а також з рівнем завершеності регенеративних процесів в ньому.

Показано, що в перебігу хронічного запально-дистрофічного процесу у тканинах пародонта доцільно виділяти, окрім загальноприйнятих доклінічної стадії та стадії клінічних проявів, післяклінічну стадію та встановлена її клінічна, лабораторна та морфологічна характеристика.

Виявлено, що порушення регенерації епітелію ясен проявляються збереженням у клітинах після проведення курсу протизапального лікування гіпоксії та енергетичних зсувів та , що гальмують розвиток фази диференціювання. Це є передумовою недостатності бар'єрної функції епітелію ясен та однією з причин скорочення періодів ремісії генералізованого пародонтита.

Встановлено, що зміни тканин пародонта у післяклінічній стадії генералізованого пародонтита потребують цілеспрямованої фармакологічної корекції. Рациональним є застосування препаратів метаболічного типу дії з антигіпоксичним ефектом, одним з представників котрих є цитопротектор "Мілдронат". У комплексі ці заходи покращують регенерацію тканин пародонта та епітелію ясен та подовжують строки ремісії генералізованого пародонтита.

Практичне значення отриманих результатів

На основі вивчення особливостей ушкодження і відновлення епітелію ясен при різному перебігу генералізованого пародонтита встановлена практична необхідність виділення післяклінічної стадії генералізованого пародонтита .

Показано, що післяклінічна стадія генералізованого пародонтита розвивається після проведення комплексу протизапальної терапії і характеризується відсутністю наявної клінічної симптоматики, однак збереженням метаболічних та структурних змін у навкол зубних тканинах, які проявляються порушенням регенерації та бар'єрної функції епітелію ясен.

На підставі отриманих фундаментальних результатів про стан енергетичного обміну в епітелії ясен в динаміці генералізованого пародонтита встановлена доцільність застосування у післяклінічній стадії фармакологічних препаратів, дія яких патогенетично спрямована на купування симптомів гіпоксії.

Розроблена нова лікувальна схема з послідовним застосуванням лікувальних курсів біосорбентом "Мікотон" та цитопротектором "Мілдронат", яка була апробована автором для лікування генералізованого пародонтита. Застосування цієї схеми зумовлено оптимізацію репаративної регенерації епітелію ясен і тканин пародонта та достовірне подовження періодів ремісії генералізованого пародонтита.

Виходячи з отриманих результатів, рекомендовано проведення профілактичних курсів лікування генералізованого пародонтита в стадії хронічного перебігу препаратами метаболічного типу дії з антигіпоксичним ефектом (зокрема "Мілдронатом"), частота яких прямо залежить від ступеня патологічного процесу: початковий і I ступінь генералізованого пародонтита - через 10-12 міс.; II ступінь генералізованого пародонтита - через 8-10 міс.; III ступінь генералізованого пародонтита - через 6-8 міс. після завершення повного курсу лікування протизапальними та метаболічними препаратами.

Виходячи з результатів досліджень, оформлена заявка на патент України "Спосіб лікування генералізованого пародонтита" і отримано рішення на видачу деклараційного патенту на винахід від 13 грудня 2001 р. за заявою 32001063737 від 01.06.2001.

Впровадження в практику

Результати проведених досліджень та розроблені схеми лікування генералізованого пародонтита впроваджені у роботу стоматологічної поліклініки НМУ. Результати досліджень також впроваджені у навчальний

процес кафедри терапевтичної стоматології НМУ ім.О.О.Богомольця у вигляді методичних розробок з лікування генералізованого пародонтита.

Особистий внесок здобувача

Ідею, мету дисертаційної роботи і загальне керування дослідженням здійснено професором М.Ф.Данилевським. Розробку завдань дослідження, підбір хворих, всі клінічні спостереження, аналіз лабораторних досліджень, та лікування хворих виконано автором самостійно.

Морфологічні дослідження виконані на базі Науково-дослідного лабораторного центру НМУ (зав. - проф. В.П.Яценко).

Автором особисто проведені узагальнення і аналіз отриманих результатів та статистична обробка матеріалу; спільно з науковим керівником сформовані основні висновки та практичні рекомендації дисертаційного дослідження.

За матеріалами дисертації був розроблений "Спосіб лікування генералізованого пародонтита" і отримано рішення на видачу деклараційного патенту на винахід від 13 грудня 2001 р. (автори: М.Ф.Данилевський, Н.В.Колесова).

Вклад дисертанта у всіх спільних роботах, які опубліковані на основі матеріалів дисертації, є привалюючим і складає більш 70%.

Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертації висвітлені на VII з'їзді стоматологів України (м.Львів, 1989), міжвузівському симпозиумі "Проблеми експериментальної легенево-серцевої недостатності (м.Київ, 1992), науково-практичній конференції "Застосування електронної мікроскопії в медицині (м.Київ, 1992), I (VIII) з'їзді Асоціації стоматологів України (м.Київ, 1999). Апробацію дисертації проведено на спільному засіданні кафедр стоматологічного профілю та апробаційної ради "Стоматологія" НМУ ім. О.О.Богомольця 2002 року.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 9 робіт, серед них 4 - у фахових наукових виданнях України, рекомендованих ВАК України, 4 у вигляді тез наукових доповідей конференцій та з'їздів.

Структура та обсяг дисертації

Основний зміст дисертаційної роботи викладено на 150 сторінках; вона складається із вступу, огляду літератури, розділів з методів та результатів дослідження, аналізу отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій. Список використаних джерел включає 205 першоджерел, серед яких 106 українською та російською мовами. Робота містить 12 таблиць, 30 мікрофотографій та 4 діаграми.

РОЗДІЛ 1

Особливості ушкодження і відновлення епітелію ясен та інших тканин пародонта при генералізованому пародонтиті (огляд літератури)

1.1. Клінічні та морфологічні показники альтерації епітелію ясен при генералізованому пародонтиті на їхній зв'язок із станом інших тканин пародонта

Виходячи з теми дисертаційної роботи, основну увагу при вивченні літератури з широкої проблеми розвитку, діагностики, лікування та профілактики генералізованого пародонтита ми приділили покривному епітелію ясен, стану його бар'єрної функції.

Багатьма науковими дослідженнями 20-го століття показано значення ушкодження епітелію ясен в розвитку запальних та запально-дистрофічних захворювань пародонта. Цей науковий напрямок розвивався як на Україні, так і в країнах близького та далекого зарубіжжя [27, 28, 1, 2].

Велику увагу значенню стану епітелію ясен в розвитку захворювань приділяли дослідники київської школи пародонтологів. Так, ще в 1958 р. в своїй монографії М.Ф.Данилевський [29] показав, що повноцінний епітелій, перешкоджаючи проникненню інфекції, служить бар'єром між організмом і зовнішнім середовищем.

Має значення, на думку автора, десквамація епітелію, в процесі якої відокремлюється та усувається велика кількість мікроорганізмів. А нормальний акт жування не тільки не завдає шкоди функціонуючому ясеневому сосочку, але й очищає його поверхню, поліпшує циркуляцію крові, стимулює ороговіння покривного епітелію, що підвищує його бар'єрні якості. В монографії представлені основні структурні зміни епітелію ясен в процесі розвитку папіліту, які мають багато спільних рис з тими, що ви-

являються при гінгівіті та пародонтиті.

В нашому дослідженні ми проаналізували дані літератури з цього напрямку, які отримані за допомогою сучасних високоінформативних методів досліджень і надруковані за останні роки.

Аналіз даних літератури свідчить про те, що в наш час більшість авторів признає ту обставину, що слизова оболонка ясен і ротової порожнини в цілому є об'єктом агресії бактеріальної флори, вірусів, патогенних грибів, які відіграють одну з важливих причин в розвитку запальних та запально-дистрофічних захворювань пародонта [30, 31, 32, 33, 17, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43].

Тому і до сьогоднішнього дня залишається актуальним питання про стан бар'єрної функції епітелію ясен і про сутність його змін в процесі розвитку гінгівіту та пародонтиту.

Сучасні уявлення що до захисної функції епітелію ясен базуються на даних комплексних клінічних, біохімічних, морфологічних, мікробіологічних, імунологічних досліджень, які виконані в плані конкретизації їхнього значення в генезі запальних захворювань пародонта, а також для використання їх в діагностиці, лікуванні та профілактиці генералізованого пародонтиту [44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51].

Аналіз літератури свідчить про те, що стан бар'єрної функції епітелію ясен залежить від багатьох факторів, в тому числі: від структурно-функціонального стану пародонта, від генетичної схильності, від віку і таке інше [52, 53, 54, 55, 56, 57, 58].

Цікавість до вивчення епітелію ясен за останні роки виросла і в літературі з'явилися роботи як теоретичного так і практичного характеру [59, 60, 61, 62, 63, 64, 65]. В цьому напрямку важливі відомості були отримані в дослідженнях А.А.Куніна і співавт. [17], які провели комплексні клінічні, гістохімічні та імунологічні дослідження слизової оболонки ясен при генералізованому пародонтиті.

Автори клінічно обстежили 111 осіб (з них 20 - контроль) в динаміці

генералізованого пародонтита і в них гістохімічно дослідили 71 біоптат: в багат шаровому плоскому епітелії (БПЕ) ясен гістохімічно досліджували нейтральні глікозаміноглікани (НГАГ), білки, що містять сірку (СВБ) та катіонні білки (КБ).

Для клінічного вивчення бар'єрної функції слизової оболонки ясен автори використали загальноприйнятий комплекс засобів, які містять суб'єктивні та об'єктивні дані.

Результати цих досліджень свідчать про те, що розвиток клінічної симптоматики пародонтита пов'язаний з прогресуючим зниженням вмісту у хворих з легким ступенем захворювання НГАГ, які перестають ідентифікуватися в структурах базальної мембрани і глікокалекса епітеліоцитів, а по мірі прогресування клінічної симптоматики відмічається швидка редукція їх в епітеліоцитах поверхневого шару. У хворих на важку ступінь пародонтита НГАГ виявляються лише в мікролокусах цього шару, а їх вміст становить $0,0360 \pm 0,002$ (проти $0,0531 \pm 0,005$ в контролі). У клінічному відношенні на думку авторів, слід рахувати важливим процес локального зниження вмісту НГАГ у поверхневому шарі, що однозначно можна розцінювати як умову, що полегшує міграцію мікроорганізмів в епітеліальний пласт.

У ході досліджень було також показано, що епітеліальний пласт слизової оболонки ясен у осіб групи клінічного контролю відрізняється низьким вмістом вільного КБ в гермінативній зоні, накопиченням його на протязі БПЕ зі значною кількістю в епітеліоцитах поверхневого шару. Вміст вільного КБ в матеріалі біопсій цієї групи був на рівні $0,0611 \pm 0,012$. Формування клінічної симптоматики генералізованого пародонтита спочатку пов'язане з вирівнюванням вмісту КБ в товщині пласта при тому, що в поверхневому шарі епітелію зберігається відносно висока реакція. Для половини біопсій хворих на легку ступінь пародонтита характерним є формування мікролокусів поверхневого і частково шипуватого шарів вільних від КБ при збільшенні його вмісту ($0,098 \pm 0,007$). При прогресуванні

клінічних симптомів відбувається прогресивне зменшення вільного КБ ($0,0500 \pm 0,003$).

Пародонтит з важкими клінічними проявами відрізняється змінами в розподіленні КБ, формуванням локусів його втрати в товщі епітеліального пласта; при цьому відмічається виражене загальне зниження його вмісту ($0,0438 \pm 0,006$).

Для пов'язаного з РНК КБ найбільш типова локалізація в епітеліюцитах поверхневого шару. В нормі його вміст становить $0,0242 \pm 0,013$. Розвиток пародонтита призводить спочатку до виражених індивідуальних змін вмісту КБ у хворих на легкий ступінь пародонтита. Втрата зв'язаного КБ найбільш помітна у хворих на важкий ступінь генералізованого пародонтита і топографічно пов'язана з епітеліюцитами поверхневого шару.

Інтегральні виміри в БПЕ не виявили вірогідних змін вмісту КБ в клінічних групах хворих. Тому для більш повного уявлення про зміни, автори дослідили показники вмісту і розподілу гістидіну - однієї з амінокислот, що входять до його складу. В контролі високий вміст гістидіну був виявлений в епітеліюцитах гермінативного шару ($0,3216 \pm 0,017$). При легкому ступені генералізованого пародонтиту на тлі нерівномірного розподілу зафарбування епітеліального пласта виявляються локуси з високою, або низькою реакцією аж до появи "вікон" в поверхневому шарі на фоні зниження вмісту гістидіну ($0,2153 \pm 0,007$). При середньому ступені генералізованого пародонтита йде подальше зменшення вмісту гістидіну в епітелії, що охоплює гермінативні, шипуваті та поверхневі клітини ($0,1706 \pm 0,004$). Найбільш глибокі зміни вмісту та топомії гістидіну формуються у хворих на важку ступінь пародонтита. Лише в матеріалі окремих біопсій цієї групи гістидін зберігається у цитоплазмі епітеліюцитів поверхневого шару ($0,1324 \pm 0,04$).

Морфологічний аналіз за даними авторів, показав, що уже на перших етапах розвитку генералізованого пародонтита відмічаються процеси дис- та паракератозу. При цьому відмічається втрата СВБ в окремих

локусах поверхневого шару та зниження інтегральних показників БПЕ - $0,0714 \pm 0,01$ (проти $0,0852 \pm 0,003$ в контролі). З розвитком захворювання на фоні зниження вмісту СВБ ($0,0471 \pm 0,001$) стають значними індивідуальні відмінності рівня реакції. Однак, навіть при важкому ступені пародонтита ($0,0359 \pm 0,001$) в поверхневому шарі все ж залишаються місця, в яких СВБ постійно ідентифікуються.

Вміст цистеїнів у хворих на легкий ступінь пародонтита був практично в 2 рази вищий ($0,0421 \pm 0,002$), ніж в контролі ($0,0183 \pm 0,001$). В епітелії слизової оболонки ясен у хворих на середню ступінь пародонтита поряд з місцями з високою реакцією формуються мікролокуси втрати цистеїну в поверхневому та верхньому відділі шипуватого шарів при рості інтегральних значень до $0,0369 \pm 0,001$. При важкому ступені пародонтита виявляється тенденція до зниження вмісту цистеїну в епітеліальному пласті ($0,0265 \pm 0,001$).

Подібні дані були отримані Iwata [66] при вивченні вмісту глікозаміногліканів в епітелії ясен собак при експериментальному моделюванні у них пародонтита.

Аналізуючи отримані дані, автори дійшли висновку про те, що формування клінічної симптоматики пародонтита характеризується локальними порушеннями диференціювання епітеліоцитів, змінами стратифікації її проліферації епітелію, що дозволяє мікрорганізмам проникати в епітеліальний пласт.

Однак, механізми патогенної дії мікрофлори в патогенезі гінгівіта та пародонтита, скоріш за все, більш складні і неоднозначні. Про це свідчать дані літератури останніх 10-15 років [33, 34, 67, 68, 69, 70, 71].

Їхня сутність зводиться до наявності в складі зубної бляшки специфічної мікрофлори, в зв'язку з чим була сформульована теорія опортуністичної інфекції.

Сьогодні рахують, що при деяких формах пародонтита специфічність бактерій стимулюється тим, що мікроорганізми, які знаходяться в

зубному нальоті, розвиваються під екзогенним і ендогенним впливом і витісняють інші бактерії. Тому на запальні захворювання пародонта зараз дивляться як на опортуністичну інфекцію, яка залежить не тільки від наявних патогенних бактерій, але і від середовища, що пособляє їх розмноженню (локальні зміни рН, анаеробна ніша, зміни резистентності організму та інше).

Ряд сучасних авторів, як і представники класичної школи, приділяють важливе значення у розвитку гінгівіта і пародонтита проникненню інфекції у пародонт в області епітеліального прикріплення [72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79]. Так, у дискусійній статті Л.М.Цєпова та А.І.Ніколаєва [34] вказується на те, що запалення ясен починається з боріздкового епітелію та епітеліального прикріплення і далі розповсюджується на підлеглі тканини пародонта. При цьому важливе значення надається порушенню епітеліального прикріплення, проліферації епітелію в глибину сполучнотканинної основи, формуванню пародонтальної кишені. Автори вказують на запальний некроз епітеліальних клітин, їх відтворення і появу у епітеліальному пласті "тріщин". Автори особливо відмічають, що епітелій, що вкриває ясеневу щілину, не секреторний і не має імунологічних властивостей.

Автори не виключають, що інвазії мікрофлори в пародонт передують пошкодження та/чи порушення структур, які його складають.

В цьому плані негативну роль може відігравати травма. Доведено, що продукти життєдіяльності мікроорганізмів та самі мікроорганізми можуть проникати через епітелій ясен, що підпадає чисельним мікротравмам (чисельні послідовні мікротравми - при вживанні їжі, чищенні зубів тощо) [73, 79] .

Одним з важливих факторів, що сприяє виконанню захисної функції епітелію ясен, є ступінь його зроговіння [29, 34] .

Дослідження по вивченню особливостей зроговіння епітелію ясен і його значення у розвитку запальних та запально-дистрофічних захворю-

вань пародонта були особливо актуальними та багаточисельними у зарубіжній літературі у 80х -90-х роках минулого століття [80, 81, 82, 83, 84, 85, 86].

Роботи з цієї тематики виконані переважно з застосуванням різних рівнів морфологічного дослідження на клінічному та експериментальному матеріалі. Були вивчені особливості зроговіння у нормі і його порушення при запальних захворюваннях у епітелії щічної поверхні ясен та у ділянках сулькулярного епітелію. Результати цих досліджень свідчать про те, що кератоз та паракератоз може розглядатись як одна з особливостей анатомічної будови ясен, порушення якої є важливим елементом зниження бар'єрної функції епітелію.

Поряд з відміченими вже ймовірними причинами пошкодження епітелію ясен та інших тканин пародонта в процесі запальних та деструктивних змін важливе значення в розвитку гінгівіта та генералізованого пародонтита в літературі відводиться стану інших органів та систем організму. Це обумовлюється, перед усім, складністю співвідношень, що встановлюється між організмом людини та його мікрофлорою [8, 9, 10]. В цій проблемі, окрім місцевих особливостей, важливе значення має стан імунологічної реактивності та резистентності макроорганізму [12, 14]. Поряд з цим, навколозубні тканини підпадають дії впливу загальнопатологічних процесів, що розвиваються при захворюваннях серцево-судинної, ендокринної, травної та інших систем.

В літературі широко представлені відомості про вплив загальної патології на стан тканин пародонта і розвиток в них запальних та запально-дистрофічних захворювань, які ми вважаємо за необхідне коротко розглянути, оскільки сьогодні відновлюється цікавість до цієї проблеми. Особливу увагу у питанні зв'язку загальносоматичних захворювань з патологією пародонта ми приділили вивченню даних літератури, які стосуються особливостей ушкодження навколозубних тканин взагалі та епітелію ясен, зокрема, у таких хворих.

Найбільш чисельними є дослідження, що стосуються патогенетичного зв'язку захворювань пародонта та серцево-судинної системи. Фундамент цих досліджень був закладений акад. А.І.Євдокимовим ще в 1937, 1939 рр., основним положенням якого стала думка про атеросклеротичне ушкодження судин щелеп, як прояву загального атеросклерозу [87, 88].

Дані більшості авторів свідчать також про те, що частота розвитку та важкість перебігу захворювань пародонта залежить від важкості та часу основного захворювання [89]. Високий відсоток ушкодження пародонта при атеросклерозі (73,78%) надають у своїй роботі Є.Атанасова, Д.Свраков, Ол.Дюлгерова [90], які досліджували клінічно та R-графічно 10930 людей з різноманітними захворюваннями серцево-судинної системи; при цьому в 70,28% випадків діагностовані запальні зміни тканин пародонта. Разом з тим, автори не знайшли залежності між величиною артеріального тиску та характером ушкодження пародонта. Близькі дані були опубліковані також Н.І.Мигущенко [91], який обстежував осіб з захворюваннями серцево-судинної системи і відмітив пародонтоз в 67,6%, а гінгівіт - у 8,6% спостережень.

Слід зупинитись також на опублікованих в літературі поодиноких відомостях про зміну пародонта при захворюваннях серцево-судинної системи, які були отримані за допомогою морфологічних методів дослідження.

Морфологічні зміни тканини пародонта при гіпертонічній хворобі описані в роботі К.А.Молчанової [92], яка вивчала зубо-щелепні блоки без клінічних та R-графічних ознак захворювань пародонта за допомогою рутинних морфологічних методів. Автор відмічає значну патологію в артеріальних судинах пародонта, у яких виявились зміни всіх шарів. В інтимі відмічався набряк ендотелію, дистрофічні його зміни, проліферація та вогнищева десквамація. Значно страждала внутрішня еластична мембрана, яка виявлялась гіпертрофованою, місцями розшарованою. Ці

зміни інтими та внутрішньої еластичної мембрани зумовлювали на думку автора, виявлені звуження просвіту судин та їхню деформацію. При цьому м'язовий шар підлягав незначним змінам: адвентиція зазнавала або ж склерозу, або ж руйнування; часто спостерігався гіаліноз судин пародонта. У венах автор спостерігала аналогічні, але менше виражені зміни.

Цікаво, що при таких серйозних змінах гемодинаміки пародонта автор не відмічає суттєвих патологічних змін навколозубних тканин, виключаючи незначно виражений набряк ясен та зміни пульпи зуба, тим більше, що вік обстежених хворих був у межах 40-60 років.

В.В.Панікаровський [93] вивчав стан нервів та судин пародонта при захворюваннях пародонта у осіб, що померли від патології органів серцево-судинної системи, зокрема від гіпертонічної хвороби. Автор спостерігав значні склеротичні зміни стінок передусім дрібних артеріол пародонта (потовщення та гіаліноз середньої оболонки, склероз інтими та периваскулярний склероз, різке звуження просвітів, на фоні яких відбувається резорбція кісткової тканини альвеоли, дистрофічні та запальні зміни ясен та періодонта).

Аналогічні відомості приведені у роботі М.П.Єльшанської [94], яка вивчала морфологію тканин пародонта при захворюваннях пародонта у хворих на атеросклероз. Автор виявила також зміни судин кістково-мозкових просторів (дистрофічні та атеросклеротичні) та патологічні зміни всіх структур пародонта. Зміни судин пародонта при атеросклерозі (секційний та експериментальний матеріал) також виявлені Е.В.Малько [95], який звернув у своєму дослідженні особливу увагу на патологію еластичних мембран судин, яка виявилась або в гіперпродукції, або в редукції еластики.

Вплив експериментальної реноваскулярної гіпертензії на морфологію судин пародонта, який вивчався на пацюках Castelly et al. [96] виявлявся потовщенням та вогнищевим гіалінозом стінок судин артеріол слизової оболонки ясен та в меншій мірі періодонта та альвеолярного па-

ростка.

Таким чином, у приведених роботах досить чітко показаний зв'язок змін тканин пародонта та захворювань серцево-судинної системи, який зводиться переважно до особливостей ураження судин пародонта. У проведених дослідженнях не представлені дані про особливості змін епітеліального бар'єру ясен у цієї категорії хворих.

Вивчення літератури виявило значну кількість повідомлень, що були присвячені зв'язку патології пародонта з діабетом, в генезі якого найважливіше значення набуває розвиток діабетичних мікроангіопатій. Як показали дослідження багатьох авторів та морфологів у тому числі мікроангіопатія є інтегральним компонентом діабету, одним з характерних його клініко-анатомічних проявів, характеризується генералізованим характером [97, 98].

Дані ряду авторів, які вивчали в клініці патологію пародонта у хворих на діабет та без нього, свідчать про більш наявні прояви змін навколозубних тканин у хворих на цукровий діабет, що залежать від розвитку системної неспецифічної ангіопатії, а також розвитку вторинної інфекції [99, 100, 101].

Частина опублікованих робіт присвячена морфологічним аспектам патології пародонта при діабеті, що базується на результатах гістохімічних та електронномікроскопічних досліджень тканин пародонта в клініці та в експерименті. Цим питанням присвячені дослідження багатьох авторів, у яких показана зміна капілярного русла та метаболізму тканин пародонта, особливо у хворих після 35 років [102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109]. При цьому специфічні морфологічні зміни в епітелії ясен при діабеті не виявлені.

Досить близькі за результатом і роботи, які проведені з метою вивчення зв'язку хвороб пародонта з різноманітними ендокринними та метаболічними порушеннями. В їх числі слід відмітити роботи клінічного характеру, які відбивали зв'язок змін тканин пародонта з функціональ-

ним станом статевих залоз, кори наднирників, щитовидної та паращитовидної залоз [110, 111, 112, 113, 114, 115]. В літературі відмічається суттєве значення в генезі пародонтита, який розвивається у дівчаток-підлітків, дисфункції статевих залоз, що проявляється гіпо- і гіперсекрецією статевих гормонів, порушенням їхнього метаболізму, циклічності виділення естрогенів та прегнандіола [116, 117, 118]. Розвиток патології пародонту зі зміною балансу статевих гормонів відмічала також В.Л.Губаревська [119]. Про роль гінгівіту вагітних у розвитку захворювань пародонта свідчать дані ряду дослідників, які відмічають патогенетичну роль гормональних порушень, що відбуваються у період статевого становлення у розвитку гінгівітів та пародонтита [120, 121, 122]. Про різке збільшення кількості дітей та підлітків з важким ступенем патології пародонта при різноманітних гормональних порушеннях (гіпоталамо-гіпофізарна недостатність, нефротичний синдром, цукровий діабет, та інше) свідчать дані клінічного обстеження дітей, які були проведені колективом авторів [123]. Місцеві та загальні впливи на тканини пародонта при ожирінні відмічені у роботі Ангелової [124], яка обстежила 1539 хворих на ожиріння та 1121 з нормальною вагою. И.А.Пашаев [125] при моделюванні у пацієнтів гіпер- та гіпотиреоза встановив підвищення пародонтального індексу відповідно в 1,6 та 2 рази. Патологія пародонта при цьому розвивалась на тлі суттєвих змін в мінеральному та білковому обміні зубів і кісткової тканини.

Слід відмітити, що в більшості робіт цієї серії надані факти ушкодження пародонта при гормональних порушеннях без розшифровки безпосередніх механізмів розвитку та особливостей патологічних змін навколозубних тканин.

У літературі певна увага приділена також зв'язку патологічних змін пародонта з колагеновими захворюваннями. В цьому напрямку проведені клінічні та біохімічні дослідження захворювань пародонта у хворих на ревматизм, ревматоїдний артрит, системний червоний вівчак, системну

склеродермію [126, 127, 128, 129, 130, 131, 132]. При цьому у більшості хворих колагеновими захворюваннями автори відзначали зміни тканин пародонта з характерною для цього контингенту рівномірною резорбцією кісткової тканини альвеоли, розширенням періодонтальної щілини. Розглядаючи безпосередні механізми розвитку патології пародонта при колагенових захворюваннях, автори приходять до висновку про ведучу роль порушення судин гемомікроциркуляторного русла та сполучної тканини пародонта, не приділяючи уваги стану епітеліального бар'єру ясен.

У частині досліджень відмічений зв'язок патології пародонта з захворюваннями крові (гемобластози, спадкові нейтропенії, недостатність фібринстабілізуючих факторів та інше) [133, 134, 135, 136, 137].

Ряд досліджень вітчизняних та зарубіжних авторів проведені в аспекті вивчення розвитку захворювань пародонта у хворих з різними захворюваннями нервової системи. В клініці та в експерименті показане зростання частоти уражень пародонта при захворюваннях центральної та периферичної нервової системи [138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146]. Велике значення, зокрема, надається стану гіпоталамо-гіпофізарної системи, порушенню її регуляторної ролі, впливу як нервових, так і гуморальних факторів.

Треба також відмітити праці, що висвітлюють вплив гіпо- та авітамінозів на розвиток патології пародонта. До них відносяться дослідження з впливу Е-вітамінної недостатності на розвиток патології пародонта [147, 148], а також вивчення значення вітамінів В1, РР, С в їх патогенезі [149, 150, 151].

Вивчаючи дані літератури, про зв'язок патології пародонта з соматичними захворюваннями, слід відмітити також виявлений багатьма авторами факт розвитку цієї патології у хворих з патологічними змінами органів травної системи.

Поряд з встановленням в клініці факту про збільшення частоти ураження навколозубних тканин при захворюваннях органів шлунково-

кишкового тракту та печінки, в низці досліджень проведене вивчення морфологічних основ розвитку патології пародонта у таких хворих.

Так, морфологічними дослідженнями показано, що при захворюваннях пародонта, що розвиваються у хворих на виразкову хворобу шлунка, більш виражена інфільтрація ясен лімфоїдними та плазматичними клітинами [152]. Вивчення особливостей ушкодження епітеліального бар'єру в цих працях не проводилось.

Серед досліджень, що торкаються вивчення зв'язку захворювань пародонта з соматичною патологією слід вказати на роботи, які присвячені вивченню стану пародонта при хронічній інфекції та інтоксикаціях організму [153, 154], при захворюваннях легень та верхніх дихальних шляхів [155], нирок [156, 157, 158], які однак не висвітлювали безпосередніх механізмів їх розвитку та особливостей змін епітелію ясен у цих груп хворих.

В літературі приділяється певна увага ролі спадковості в етіології хвороб пародонта. В цьому напрямку проведені дослідження, які підтверджують роль генетичних факторів у виникненні патології пародонта [159, 160, 161, 162]. При цьому показана можливість взаємодій генетичних факторів з факторами зовнішнього середовища; спадкові порушення можуть реалізуватися на різних етапах розвитку, зокрема в ході мінералізації кістки, яка контролюється генетично.

У ряді робіт відмічений також вплив на частоту розвитку захворювань пародонта і вікового фактору; із зростанням віку зростає частота патології пародонтита [163, 164, 165, 166, 34].

Слід також відмітити етіологічний зв'язок пародонтита з різноманітними професійними шкідливостями, який реалізується в більшості випадків опосередковано, шляхом впливу на життєво-важливі органи та системи організму. В літературі, зокрема є свідчення здебільшого статистичного характеру про вплив на тканини пародонта професійних шкідливостей [167, 168, 169, 170].

Таким чином, розглядаючи причини та механізми розвитку захворювань пародонта у осіб з загальносоматичними захворюваннями, більшість авторів не приділяли достатньої уваги розкриттю безпосередніх механізмів розвитку запальних та деструктивних змін навколозубних тканин, не вивчали особливості їх ушкодження в тому числі і симптоми порушення бар'єрної функції епітелію ясен.

Поряд з роботами, що розкривають сутність та значення змін епітеліального бар'єру ясен в генезі гінгівіта та пародонтита, нас цікавили відомості літератури з проблеми зв'язку змін епітелію ясен та глибше розташованих тканин пародонта при даній патології. Ми виходили з наявних у загальній патології відомостей про існування тісної залежності між станом епітелію та строми як у нормі, так і при розвитку різних захворювань [171]. З нашої точки зору роботи такої спрямованості вкрай важливі як у плані діагностики, так і для оцінки ефекту лікування та прогнозу пародонтита, однак, такі дослідження у літературі поодинокі. У доступній літературі з цієї проблеми ми зустріли серію робіт московської школи пародонтологів, найбільш повно представлену у статті А.С.Григор'яна та А.У.Грудянова [172]. Суть досліджень зводиться до встановлення авторами кількісного зв'язку між рисами цитопатології в епітеліальних клітинах ясен, а також характером та важкістю патологічного процесу у пародонті.

На цій підставі авторами розроблений індекс деструкцій (ІД), в основі якого лежить встановлений факт кореляції між якісними та кількісними характеристиками проявів цитопатології в популяції епітеліальних клітин в цитограмах відбитків ясен з одного боку, та інтенсивністю запального та деструктивного процесу в пародонті з другого.

ІД заснований на використанні 3-х ознак цитопатології в епітеліальних клітинах: базофілії цитоплазми, проявів дистрофічних змін клітин та внутрішньоплазматичного включення фагованих клітин або їх решток (звичайно - моноцитів) та складена формула для його визначення.

Як показали дослідження, у нормі ІД є значно нижчим, ніж при гінгівіті і особливо при генералізованому пародонтиті. Автори довели, що механізм появи в епітелії ясен ушкоджених клітин прямо пов'язаний з деструктивними процесами, що розвиваються в тканинних структурах пародонта.

Важливо відмітити, що автори використовували показники ушкодження епітелію ясен (ІД) також в аспекті оцінки ефекту лікування гінгівіта та генералізованого пародонтита і дійшли висновку про його високу інформативність.

Таким чином, дані літератури свідчать про важливу роль епітелію ясен в розвитку захворювань пародонта. В наявних дослідженнях представлені матеріали про сутність змін структури та функції епітеліального покриву ясен, що мають значення в зниженні бар'єрної функції та розвитку умов для дії на тканини пародонта мікробного фактора. В літературі є також поодинокі роботи, які свідчать про те, що зміни епітелію ясен відбивають стан усіх тканин пародонта і можуть бути використані як для діагностики, так і для прогнозу захворювання, а також для оцінки ефекту застосованого лікування. Останнє є досить безпідставним, так як конкретних фактичних даних про покращання регенерації епітелію ясен під впливом застосованого лікування в літературі ми не зустріли.

1.2. Клінічні та морфологічні показники репаративної регенерації епітелію ясен в процесі лікування генералізованого пародонтита.

Лікування генералізованого пародонтита є комплексним і спрямованим на купування запальних та деструктивних процесів у тканинах пародонта, а також на покращенні їхньої регенерації [173, 174].

Виходячи з мети та завдань нашої роботи, ми спробували проаналі-

зувати літературні дані з консервативного та комплексного лікування захворювань пародонта в плані прояснення його впливу на репаративну регенерацію епітелію ясен.

Наявний арсенал медикаментозних засобів для лікування хвороб пародонта досить широкий, включає в себе майже всі групи лікарських засобів, що створює певні труднощі для практичного лікаря [175]. Ефективним на думку А.М.Політун [173], зокрема, є застосування антибактеріальних препаратів спрямованої дії, рослинних препаратів "Джерело", "Світанок", "Ренорм", "Кришталь"; перспективними є розробки щодо застосування нетрадиційних методів лікування (фармакопунктура та голкорексфлексотерапія).

Виходячи з даних літератури, в вітчизняній стоматології консервативне лікування генералізованого пародонтита включає декілька головних напрямків:

- дію на мікрофлору зубної бляшки, порожнини рота та протизапальну терапію; в залежності від характеру розвитку захворювання;
- корекцію імунних порушень;
- зниження процесів перекисного окислення ліпідів;
- комплексну остеотропну терапію.

Найбільш широко представлені роботи, що базуються на вивченні антимікробної та протизапальної дії фармпрепаратів. Слід вказати, що традиційно застосовуються антисептики, сульфаніламідні препарати та антибіотики, ферменти, гормони, препарати нітрофуранового ряду, четвертичні амонієві сполучення, препарати на основі рослинної сировини та інше [175].

З позитивним результатом застосовуються також засоби, які одночасно усувають негативну дію мікрофлори та нормалізують стан захисних механізмів препарат "Імудон", а також медичний озон, який має бактерицидний і протизапальний ефект, та має імуномодулюючу та дезінтоксикуючу дію [176]. Треба також сказати про роботи останніх років, в

яких автори вивчали принципи лікування генералізованого пародонтита, асоційованого з гелікобактерною інфекцією, і дійшли висновку про доцільність проведення в комплексному лікуванні таких хворих базисної терапії "де-нолом" в комбінації з антибактеріальними препаратами ("Нітазол" та Амоксиклавом") [177].

Однак слід підкреслити, що в літературі з'явилися дані про те, що оцінюючи лікування генералізованого пародонтита з жалем слід констатувати, що не один з сучасних антибактеріальних засобів у терапевтичних дозах, які застосовуються як місцево, так і системно, не здатний елімінувати інфекцію з порожнини рота, ні тим більш з пародонтальної кишені; ефект дії цих препаратів в кращому випадку тимчасовий [178, 34].

Що стосується вивчення механізмів дії перерахованої групи препаратів, то у літературі, яку ми вивчали, відомостей про їх вплив на бар'єрну функцію епітелію ясен ми не зустріли.

Оскільки сьогодні не підлягає сумніву важливість стану загальної та місцевої реактивності у розвитку запальних захворювань пародонта, корекція імунологічної реактивності організму є одним з важливих об'єктів в їх консервативному лікуванні. Роботи з даного напрямку досить чисельні, що обумовлює особливу обережність у клінічному застосуванні в пародонтології імунокоректорів. Тому слід згодитись з думкою А.М.Заверної [174], яка рахує, що лікувальна тактика імунокоректорами залежить цілком від клінічної ситуації. Повинні бути чітко враховані анамнестичні дані, клінічні критерії і імунологічні показники, які вказують про наявність імунодефіциту. І, як свідчать результати досліджень автора, методика і тривалість застосування імунокоректорів більш залежить від ступеня імунодефіциту, ніж від місцевих клінічних проявів.

В таких роботах ми також не зустріли даних про вплив імуномодуючої терапії на стан епітеліального бар'єра ясен.

На сьогодні відомо, що одним з важливих механізмів розвитку генералізованого пародонтита є підсилені процеси ПОЛ на фоні виснаження

резервів фізіологічної антиоксидантної системи, що призводить до деструкції тканин пародонта [180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188].

В проведених дослідженнях обґрунтована доцільність використання антиоксидантів в лікуванні генералізованого пародонтита, що і обумовлює актуальність пошуку нових лікарських засобів цієї групи та розробки раціональних методів їх застосування. Однак, всі роботи такого спрямування не торкалися зміни стану покривного епітелію ясен при лікуванні генералізованого пародонтита.

Значне місце в лікуванні генералізованого пародонтита займає остеотропна терапія, спрямована на покращання регенерації альвеолярної кістки, яка є критичним компонентом тканин пародонта. Для мешканців України, що зазнали впливу катастрофи на ЧАЕС, ця проблема ще більш актуальна, оскільки відомо, що альвеолярна кістка, особливо її губчаста речовина, володіє здатністю поглинати радіонукліди (^{90}Sr та ^{137}Cs) шляхом заміщення кальцію в кристалі гідроксиапатиту, створюючи депо хронічного випромінювання з остеопорозом губчастої речовини [189]. Тому, виходячи з уявлень про патогенез генералізованого пародонтита, розробка нових підходів до комплексної остеотропної терапії є актуальною. В літературі також є дані про різний структурно-функціональний стан альвеолярної кістки у мешканців різних районів України, який залежить також і від статі [190], що треба враховувати в діагностиці та лікуванні генералізованого пародонтита.

Перспективним на думку авторів, які займаються питанням остеотропної терапії генералізованого пародонтита, є корекція метаболічних процесів у альвеолярній кістці різними шляхами [191, 192, 193, 194, 195]. За їх даними остеотропна терапія має бути комплексною та базуватися на збалансованому раціональному харчуванні, з ймовірним вживанням харчових додатків. Слід також постійно збагачувати організм кальцієм та мікроелементами, які є як у продуктах харчування, так і у фармпрепаратах, які володіють анаболічною остеотропною дією. Ефект такого ліку-

вання зазвичай, автори не оцінювали з точки зору покращення бар'єрної функції епітелію ясен.

Виходячи з приведених даних літератури, на теперішній час не існує оптимальних патогенетично-спрямованих методів дії при захворюваннях пародонта і проблема лікування запальних і деструктивних процесів в ньому залишається актуальною [176]. В зв'язку з цим в останні роки все більше розповсюдження набувають комбіновані фармпрепарати, що сполучають в собі низки позитивних лікувальних властивостей (протизапальних, антимікробних, імуномодуючих, кровозупинюючих та інше). До них відносяться деякі препарати на основі рослинної сировини, що пов'язано з високим рівнем алергізації та сенсibiliзації населення, негативними екологічними та соціально-економічними факторами. Прикладом може бути успішне застосування в пародонтології препарату "Імудон", що представляє собою полівалентний комплекс антитіл - суху вакцину, мазі з "Рокотаном" та багато іншого [196, 33].

Однак застосування препаратів цієї групи також не вивчалось з точки зору впливу на репаративну регенерацію епітелію ясен.

Таким чином, аналіз даних літератури з лікування захворювань пародонтита запального та деструктивного характеру не виявив даних про вплив різних терапевтичних заходів на стан покривного епітелію ясен. Це не дозволяє дати оцінку дії тих чи інших препаратів, як засобів, дія яких спрямована на оптимізацію репаративної регенерації епітелію ясен.

Висновок.

Підсумовуючи аналіз даних літератури з проблеми вивчення значення та сутності змін епітелію ясен в розвитку запальних та деструктивних процесів в пародонті, слід підкреслити наступне:

- в літературі досить загальних уявлень про важливе значення альтерації покривного епітелію ясен в розвитку гінгівіта та генералізованого пародонтита;
- разом з тим, в літературі є лише поодинокі роботи, виконані на сучасному рівні, які розкривають сутність змін покривного епітелію при генералізованому пародонтиті. Вони зводяться до локального порушення диференціювання епітеліоцитів, змін стратифікації та проліферації клітин покривного епітелію;
- також поодинокі роботи присвячені встановленому факту про те, що зміни в епітелії ясен відбивають характер та глибину ушкодження всіх тканин пародонта, а також про те, що за показниками змін в епітелії ясен можна судити про ефективність лікування генералізованого пародонтита;
- в літературі відсутні дані про можливості впливу фармпрепаратів на процеси репаративної регенерації епітелію ясен в комплексі з іншими тканинами пародонта.

Все це не дозволяє проводити ефективну, патогенетично спрямовану терапію генералізованого пародонтита, результатом якої було б покращення репаративної регенерації всіх тканин пародонта, яку б ми оцінювали по оптимізації репаративної регенерації епітелію ясен та подовженню періодів ремісії цього хронічного захворювання.

Отримані результати аналітичного огляду літератури з проблеми, якій присвячене дисертаційне дослідження, свідчать про необхідність продовження глибоких досліджень стану бар'єрної функції епітелію ясен при генералізованому пародонтиті, вивчення сутності тонких змін, виявлених сучасними високоінформативними методами досліджень, в кліти-

нах покривного епітелію, які є базисом його захисної функції, а також розробки на цій основі нових лікувальних схем генералізованого пародонтита.

РОЗДІЛ 2

Матеріал та методи досліджень.

Для вирішення поставленої мети та задач дисертаційної роботи нами проведено комплексне клінічне, лабораторне та морфологічне дослідження особливостей ушкодження та репарації епітелію ясен у хворих на генералізований пародонтит.

Під нашим наглядом знаходилось 2 групи хворих на генералізований пародонтит, що складали I групу - дослідну, яка вміщувала 75 хворих на генералізований пародонтит (30 чоловіків та 45 жінок) у віці від 30 до 49 років. Лікування хворих цієї групи проводили за розробленою нами схемою. II контрольну групу склали - 36 хворих на генералізований пародонтит (15 чоловіків та 21 жінка) того ж віку, лікування котрих проводили за загально прийнятими методиками (Табл.2.1). Групу чистого контролю склали 11 здорових людей без ураження пародонта (5 чоловіків і 6 жінок) у віці від 30 до 49 років. Хворі та здорові люди були обстежені за єдиною схемою, що вміщувала клінічні, лабораторні та морфологічні методи.

2.1 Методи клінічного обстеження

Діагноз захворювання пародонта встановлювали за класифікацією М.Ф.Данилевського (1994 р.), [22].

При клінічному обстеженні пацієнтів ми дотримувалися загально медичної послідовності, яка охоплювала оцінку суб'єктивного та об'єктивного статусу хворих.

У першу чергу збирали анамнестичні дані і вивчали скарги хворих.

Таблиця 2.1

Розподіл обстежених хворих за діагнозом та за статтю

Група обстежених	Ступінь важкості ГП		Загострений перебіг ГП	Хронічний перебіг ГП	Всього хворих
дослідна група	початкова - I ступінь	30	18	12	
		12 чол. 18 жінок			
	- II ступінь	21	16	8	
		10 чол. 11 жінок			
	-III ступінь	13	15	6	75
		6 чол. 7 жінок			
контрольна група	початкова - I ступінь	13	8	5	
		6 чол. 7 жінок			
	-II ступінь	12	7	5	
		4 чол. 8 жінок			
	-III ступінь	11	7	4	36
		5 чол. 6 жінок			

Об'єктивно оцінювали ступінь рухливості зубів, наявність травматичної оклюзії (за допомогою спеціального реєстраційного вкладишу (за А.Пушенком), наявність над- та під'ясеневого зубного каменю. Особливу увагу приділяли вивченню стану ясен. Для цього вивчали рельєф, забарвлення ясен (наявність гіперемії, ціанозу, набрякlostі), визначали форму та колір ясеневих сосочків, кровоточивість, наявність виразок та інше.

Для визначення наявності та глибини пародонтальних кишень використовували градуйований зонд, виміри проводили з чотирьох боків зуба.

Цілісність ясеневої борозни встановлювали за допомогою формалінової проби G.Parma [23].

Характер ексудату визначали за допомогою бензидинової проби Н. Köttschke [24].

Ступінь та характер кровоточивості ясен встановлювали за допомогою зондування та враховуючи анамнез захворювання.

Для виявлення зубного нальоту та ступеню запалення ясен використовувала пробу Шилера-Писарева (1956).

Для більшої об'єктивізації отриманих даних використовували індексні показники:

- індекс потреби в лікуванні захворювань пародонта (CPITN - BOOЗ)
- гігієнічний індекс (ГІ) - для оцінки гігієнічного стану порожнини рота.

Для діагностики глибини патологічного процесу, встановлення характеру патологічного процесу в кістковій тканині альвеолярного паростка, а також оцінки стану тканин пародонта при вивченні віддалених результатів використовували внутрішньоротову та панорамну рентгенографію.

2.2 Лабораторні методи обстеження

Всім хворим паралельно з клінічним обстеженням проводили загальноприйняті лабораторні методи дослідження, які прямо або опосередковано допомагали оцінити стан епітеліального бар'єру ясен:

- вивчення показників реакції адсорбції мікроорганізмів (РАМ) [Н.Ф.Данилевський, Г.П.Самойлов, Т.А.Беленчук, 1985];
- визначення показників еміграції лейкоцитів за М.А.Ясиновським [25];
- мікробіологічне вивчення мікрофлори пародонтальних кишень.

Ці показники також свідчили про стан місцевого імунітету порожнини рота.

2.3. Морфологічні методи досліджень

Морфологічні дослідження проведені на інцизійних біоптатах ясен 35 хворих (14 чоловіків та 21 жінка) "дослідної" групи, у 24 хворих генералізований пародонтит був у стадії загострення; та 11 хворих (4 чоловіки та 7 жінок) "контрольної" групи, у 6 з котрих захворювання було в стадії загострення, а також 5 здорових осіб. Були проведені патоморфологічні, гістохімічні та електронно-мікроскопічні дослідження.

Для патоморфологічного вивчення біоптати фіксували у 10% нейтральному формаліні, проводили через батарею спиртів висхідної концентрації, хлороформ, парафін і заливали у парафін. Серійні парафінові зрізи товщиною 7 мкм фарбували гематоксиліном і еозином та за ван Гізоном.

Гістохімічне вивчення енергетичного обміну епітелію ясен проведено на кріостатних зрізах (товщиною 10 мкм) свіжезаморожених у рідкому азоті біоптатів.

Вивчена активність комплексу лімітуючих ферментів дихання, гліколізу, петозного циклу та термінального окиснення: сукцинатдегідрогенази (СДГ) - за Нахласом та співавт., малатдегідрогенази (МДГ), лактатде-

гідрогенази (ЛДГ), цитоплазматичної α -гліцерофосфатдегідрогенази (ц- α -глДГ), глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (гл-6ф-ДГ - за Гессом, Скарпеллі та Пірсом), НАД-Н та НАДФ-Н дегідрогеназ - за Фарбером. Гістохімічні методики були взяті з посібника Е.Пірс (1969).

Для електронно-мікроскопічного дослідження тканину фіксували по Колфільду та після відповідної обробки заливали в аралдіт. Ультратонкі зрізи отримували на ультратомі LKB-Д810-А-III, контрастували 2% розчином уксуснокислого ураніла в 70° спирті та цитратом свинцю і вивчали у електронному мікроскопі EBM-100Л.

Клінічне, лабораторне та морфологічне вивчення характеру регенерації тканин пародонта оцінювали у динаміці захворювання: до лікування, після проведення 1 курсу фармакотерапії та після закінчення 2 курсу лікувальних заходів.

Проведена статистична обробка цифрового матеріалу; достовірність оцінювали за критерієм Ст'юдента.

2.4. Методи лікування

Лікування генералізованого пародонтита проводили комплексно, використовуючи терапевтичні, хірургічні та ортопедичні заходи.

Хворим дослідної групи консервативне лікування генералізованого пародонтита загостреного перебігу проводили за запропонованою нами схемою шляхом застосування 2-х послідовних курсів фармакотерапії:

1 курс - протизапальне лікування (54 хворих): інстиляції у пародонтальні кишені та аплікації на ясна біосорбента "Мікотон" на протезі 7-10 днів;

2 курс - після зняття запальних змін тканин пародонта (післяклінічна стадія генералізованого пародонтита) - інстиляції у пародонтальні кишені та аплікації на ясна 10% розчину (ампульована форма) "Мілдроната" на протязі 10-14 днів. Лікування фармакологічними препаратами проводили на тлі загальноприйнятого місцевого лікування (зняття над-та пі-

д'ясневих зубних відкладень, ліквідації травматичної оклюзії, санації порожнини рота).

У хворих на генералізований пародонтит хронічного перебігу курс консервативного лікування включав (після зняття над- та під'ясневих зубних відкладень, ліквідації травматичної оклюзії, санації порожнини рота) застосування цитопротектора "Мілдронат" за такою ж схемою, що і при загостреному перебігу захворювання.

Хворим контрольної групи проводили загальноприйняте лікування.

РОЗДІЛ 3

Особливості клінічних, лабораторних, морфологічних змін і регенерації епітелію ясен при генералізованому пародонтиті та в динаміці його лікування

Виходячи з мети та задач дисертаційної роботи, ми приділили особливу увагу, поряд з загальноприйнятими у пародонтології суб'єктивними та об'єктивними характеристиками перебігу генералізованого пародонтита, вивченню стану епітеліального бар'єра ясен в динаміці захворювання та на протязі проведеного лікування. В якості одного з важливих показників оцінки ефективності проведеної фармакотерапії, окрім клінічних та лабораторних даних, ми застосували морфологічні критерії ушкодження і регенерації епітелію ясен, які були отримані в динаміці дослідження: до початку лікування, після проведення I курсу протизапальної терапії біосорбентом "Мікотон" та після проведення II курсу лікування препаратом метаболічного типу дії - цитопротектором "Мілдронат".

Враховуючи отримані дані, ми вирішили за доцільне провести викладення матеріалів власних досліджень згідно з стадіями та ступенями генералізованого пародонтита. У зв'язку з превалюванням у всіх групах досліджень хворих на генералізований пародонтит загостреного перебігу табличні дані клінічних та лабораторних показників приведені нами саме в цьому варіанті перебігу захворювання.

3.1. Генералізований пародонтит, початковий та I ступінь

3.1.1 Клінічні та лабораторні критерії ушкодження та регенерації епітеліального бар'єра ясен

Повному клінічному та лабораторному обстеженню, а також лікуванню підлягали 30 хворих (12 чоловіків та 18 жінок) на генералізований пародонтит початкового та I ступеня. У 18 з них (60%) був діагностований генералізований пародонтит загостреного перебігу.

Проведене клінічне та лабораторне обстеження всіх хворих на генералізований пародонтит не з'ясувало характерних особливостей альтерації і регенерації епітелію ясен, пов'язаних зі статтю. У зв'язку з цим при подальшому викладенні матеріалів дослідження немає необхідності приводити дані окремо по чоловікам та жінкам.

Клінічні показники

Клінічні та лабораторні характеристики епітелію ясен вивчені нами згідно описаних методик у главі 2.

Суб'єктивні скарги хворих цієї групи зводились до наявності постійних, неприємних відчуттів в яснах, парестезій, свербіння, інколи до незначних больових відчуттів (Табл.3.1.1.1.). Ці симптоми частіше проявлялися під час прийому їжі та при чищенні зубів. Більш наявними вони ставали при загостреному перебігу захворювання: у цей період з'являлися скарги на посилення кровотечі з ясен, особливо при чищенні зубів та при прийомі твердої їжі. Частіше загострення перебігу генералізованого пародонтита хворі пов'язували з ускладненням соматичної патології та з перенесеними інфекційними захворюваннями (грип, ангіна та інше).

Об'єктивно при генералізованому пародонтиті хронічного перебігу відмічалась невелика набряклість; синюшність, або вогнищева гіперемія ясеневих сосочків, їх притупленість (катаральний гінгівіт), у деяких хворих відмічалась гіпертрофія (у межах I-II ступеня) - гіпертрофічний гінгівіт. Були наявні пародонтальні кармани, особливо у фронтальних ділянках, їх глибина сягала 2-3 мм. При надавлюванні на ясна можна було отримати невелику кількість серозного, рідше (при I ступені) серозно-гнійного ексудату (Табл.3.1.1.2).

Таблиця 3.1.1.1.

Суб'єктивні характеристики ушкодження та репарації тканин пародонта в цілому та епітелію ясен у хворих на генералізований пародонтит початкового і I ступеня при лікуванні за різними методиками

Скарги хворих	Всього хворих	До лікування		Після лікування загальноприйнятими методами		Після лікування біосорбентом "Мікотон"	
		п	%	п	%	п	%
1. Біль, свербіж, неприємні відчуття у яснах	30						
- постійно під час чищення зубів та їжі		0	0	3	10	0	0
- тільки у період загострення		30	100	5	16,6	1	3,3
2. Кровоточивість ясен							
- постійно		2	6,6	0	0	0	0
- під час чищення зубів та їжі		18	60	6	20	2	6,6
- тільки у період загострення		10	33,3	0	0	0	0

Таблиця 3.1.1.2.

Об'єктивні критерії ушкодження та репарації тканин пародонта та епітелію ясен у хворих на генералізований пародонтит початкового і I ступеня при лікуванні за різними методиками

Об'єктивні критерії	Всього хворих	До лікування		Лікування загально-прийнятими методами		Лікування біосорбентом "Мікотон"	
		п	%	п	%	п	%
1.Зміна кольору ясен	30						
- гіперемія		18	60	0	0	0	0
- цианоз		12	40	4	13	0	0
2. Консистенція ясен							
- набряк		18	60	2	6,6	0	0
- атрофія		0	0	0	0	0	0
- розпушення		18	60	2	6,6	0	0
3.Наявність зубних відкладень		30	100	0	0	0	0
4.Оголення шийок та коренів							
- 1-2 мм		19	63,3	19	63,3	19	63,3
- 2-3 мм		0		0			0
5.Наявність пародонтальних кишень							
- 2-3 мм		12	40	19	63,3	20	66,6
- 3-4 мм		18	60	11	36,6	11	36,6
6. Гноєтеча з пародонтальних кишень		16	53,3	0	0	0	0
7.Кровоточивість при зондуванні		30	100	6	20	1	3,3
8.Рухомість зубів							
- I ступінь		12	40	16	53,3	15	50
- II ступінь		18	60	2	6,6	1	3,3
- III ступінь		0	0	0	0	0	0
9.Наявність абсцесів		0	0	0	0	0	0

При загостренні ці симптоми посилювались: зростала кровоточивість, болісність, набряклість тканин, наростала гіперемія, з'являлась рухомість зубів (особливо фронтальних) - вона сягала I-II ступеня.

У всіх хворих з загостренням генералізованого пародонтита відмічався ріст індексних показників: гігієнічний індекс зріс з 2,95 у контролі до 3,19, а потреба в лікуванні захворювань пародонта (CPITN) виросла з 1,12 до 1,78 відповідно.

При хронічному перебігу генералізованого пародонтита індексні показники достовірно не відрізнялись від контрольних даних.

Проведення 2-х послідовних курсів лікування генералізованого пародонтита у хворих дослідної групи було здійснене після загальноприйнятих у парадонтології заходів: зняття зубних відкладень, усунення травматичної оклюзії, санації порожнини рота.

1 курс протизапальної терапії у хворих цієї групи складав 7 сеансів інстиляцій у пародонтальні кишені та аплікацій на ясна біосорбента "Мікотон".

Після закінчення лікування "Мікотоном" у хворих зникали скарги (Табл.3.1.1.1) та об'єктивні симптоми загострення генералізованого пародонтита (Табл.3.1.1.2). Індексні показники не відрізнялись достовірно від норми (ГІ - 2,98; CPITN - 1,16).

У цей період проводили 2-й курс лікування цитопротектором "Мілдронат", що полягав в проведенні 10 сеансів інстиляцій у пародонтальні кишені та аплікацій на ясна 10% розчину "Мілдроната".

Суб'єктивні та об'єктивні клінічні критерії після закінчення лікування "Мілдронатом" були в межах контрольних величин (ГІ - 2,96; CPINT - 1,14).

Лабораторні показники

Аналіз результатів реакції еміграції лейкоцитів у порожнину рота за М.А.Ясиновським показав, що у хворих на генералізований пародонтит початкового і I ступеня до початку лікування достовірно знижений вміст живих форм лейкоцитів до 73,8% проти 88,3% в нормі. Виявлене нами збільшення кількості клітин злуценого епітелію ясен безпосередньо свідчить про посилену альтерацію і десквамацію клітин епітеліального бар'єру, що само по собі сприяє зниженню його захисної функції (Табл.3.1.1.3).

Після проведення 1-го курсу лікування "Мікотоном" показники еміграції лейкоцитів зазнали значного зниження; а після завершення повного курсу лікування не відрізнялись вірогідного від контролю і залишались на цьому рівні увесь період ремісії (Табл.3.1.1.3).

Відбувається також зниження місцевих захисних сил організму, про що ми судили за рівнем РАМ: 53,1% проти 60,3% у нормі.

Показники РАМ після курсу лікування "Мікотоном" відповідали рівням хронічного перебігу генералізованого пародонтита і залишались на цих межах увесь період ремісії.

Враховуючи значення якісного та кількісного вмісту мікрофлори пародонтальних кишень у розвитку запальних захворювань пародонта, ми проаналізували отримані дані і дійшли висновку, що у пародонтальних кишнях присутня змішана мікрофлора, а найбільш поширеним видом мікроорганізмів являється кокова флора (у 100% обстежених хворих). У значній кількості виявлено дріждеподібні гриби, наявність яких була частішою при загостреному перебігу генералізованого пародонтита (у 38% хворих з хронічним перебігом та 42% - у стані загострення генералізованого пародонтита). Та ж тенденція до зростання частоти виявлення при загостренні генералізованого пародонтита, але це більш значима була встановлена і відносно трихомонадної інфекції, яка виявлялась у 35% хворих на генералізований пародонтит загостреного перебігу.

Характерне також обсіменіння пародонтальних кишень веретеноподібними паличками та спірохетами, яке також пов'язане з характером перебігу генералізованого пародонтита: при загостреному перебігу вони виявлялись приблизно у 2 рази частіше (у 65% хворих), ніж в стані ремісії (у 31% хворих).

Такий поліморфізм мікрофлори пародонтальних кишень прямо корелює з виявленим нами зниженням лабораторних показників, що відповідають зниженням місцевих захисних сил порожнини рота (РАМ та еміграція лейкоцитів за Ясиновським).

Вивчення вмісту мікрофлори пародонтальних кишень після проведення 1-го курсу лікування "Мікотоном" показало високу бактерицидну активність препарату проти усіх видів висіяних мікроорганізмів.

Після проведення 2-го курсу лікування цитопротектором "Мілдронат" такий стан зберігався на протязі всього періоду ремісії.

Про стан кісткової тканини альвеолярного паростка і зубів ми судили по результатах R-логічного обстеження. У всіх хворих стан кортикальної пластики та губчастої речовини альвеолярного паростка відповідав встановленим для початкового і I ступеня генералізованого пародонтита критеріям, що були щільно пов'язані з характером перебігу генералізованого пародонтита. Симптоми загострення після проведення курсу лікування "Мікотоном" зменшувались.

R-структура кісткової тканини альвеолярного паростка була стабільною на всьому протязі періоду хронічного перебігу генералізованого пародонтита (до 15-18 міс. спостереження у 70% хворих).

3.1.2. Морфологічні показники ушкодження та регенерації епітелію ясен

Проведені нами дослідження показали, що клінічна симптоматика у хворих на генералізований пародонтит початкового і I ступеню розвива-

ється на фоні змін метаболізму та структури епітелію ясен. При цьому у епітелії, порівняно з нормою, розвиваються дистрофічні процеси, які відбуваються паралельно з порушенням енергетичного обміну та ультраструктури.

У нормі у здорових людей ясна вкриті багатошаровим плоским епітелієм з незначним ступенем ороговіння або без нього (Рис.3.1.2.1). Гермінативні шари епітелію представлені циліндричними клітинами з базально розташованими ядрами. Вище розташовані декілька шарів шипуватих клітин, що мають полігональну форму з центрально розташованими ядрами, далі - плоскі клітини з видовженими плоскими ядрами. В ділянках максимального травмування плоскі клітини вкриті невеликою кількістю плоских ороговілих клітин, ядра у яких відсутні.

Гістохімічне вивчення активності окисно-відновних процесів показало, що найбільш високим енергетичним потенціалом володіють клітини гермінативного шару та глибоко розташовані шипуваті клітини. При цьому активність ферментів різноманітних енергетичних циклів у шарах епітелію неоднозначна. Так, епітелій глибоких шарів має більш високу активність ферментів дихання (СДГ, МДГ), - пентозного циклу (гл-6-фосфат ДГ) та термінального окиснення (НАД - Н ДГ та НАДФ-Н ДГ) (Рис.3.1.2.2, Табл.3.1.2.1). А для епітелію верхніх шарів характерна більш висока активність ензимів гліколізу.

Важливе значення у виконанні бар'єрної функції епітелію ясен має стан міжепітеліальних контактів. У нормі епітеліальні клітини з'єднані десмосомами та напівдесмосомами, що розташовані між контактуючими поверхнями клітин (Рис.3.1.2.3). Широта міжклітинних просторів при цьому мінімальна. Суттєву роль в здійсненні захисної функції епітелію ясен має також стан підепітеліальної базальної мембрани. У нормі вона зберігає свою цілісність на всьому протязі.

Рис.3.1.2.1 Ясна пацієнтки К-о (норма).

Вестибулярна поверхня ясен вкрита багат шаровим плоским епітелієм з чіткою стратифікацією шарів.

Фарбування гематоксиліном і еозином 3б.:×110

Рис 3.1.2.2. Ясна пацієнтки К-о (норма) Висока активність МДГ у цитоплазмі клітин глибоких шарів епітелію вестибулярної поверхні ясен.

Метод: Гесс, Скарпеллі та Пірс.

3б.:×180

Рис.3.1.2.3. Ясна пацієнтки К-о (норма).
Десмосомальні контакти між шипуватими клітинами.
3б.:×10000

Рис.3.1.2.4. Ясна хворого Н-в. Генералізований пародонтит, I ступінь, загострений перебіг. Знижена активність МДГ у клітинах епітелію гермінативного та шипуватого шарів, що вкриває вестибулярну поверхню ясен. Метод: Гесс, Скарпеллі та Пірс. Зб.:×280

Рис.3.1.2.5. Ясна хворого Н-в. Генералізований пародонтит, I ступінь, загострений перебіг. Дистрофічні зміни сулькулярного епітелію, розширення міжклітинних просторів, інфільтрація їх лімфоцитами, нейтрофільними гранулоцитами, елементами мікрофлори. Фарбування гематоксиліном та еозином Зб.:×150

Загострений перебіг генералізованого пародонтита початкового і I ступеню характеризується зниженням енергетичної забезпеченості функціональної активності клітин епітелію ясен.

Дослідження виявили зниження в клітинах епітелію активності ферментів дихання, пентозного циклу та термінального окиснення при одночасному помірному зростанні активності гліколітичних ензимів (Табл.3.1.2.1). Гістохімічне виявлення активності СДГ, МДГ, гл-6-фДГ, НАД-Н ДГ, НАДФ-Н ДГ показало зменшення кількості кінцевого продукту реакції у цитоплазмі усіх шарів епітеліальних клітин, нерівномірність розмірів зерен диформаза, можливе накопичення їх в одному з полюсів цитоплазми (Рис.3.1.2.4).

На тлі зниження енергетичних процесів в епітелії ясен розвиваються нерівномірно виражені в різних ділянках альтеративні процеси. При цьому більш страждає сулькулярний епітелій, у якому відмічається зерниста, гіаліново-крапельна та вакуольна дистрофія багатьох клітинних елементів (Рис.3.1.2.5). У епітелії відмічається ушкодження десмосомальних контактів, що визначає нерівномірне розширення міжклітинних просторів (Рис.3.1.2.6). У самих епітеліальних клітинах розвиваються ультраструктурні ушкодження органел: часткова деструкція кріст мітохондрій, просвітлення їх матриксу, нерівномірне розширення профілів ендоплазматичної сітки, збільшення кількості тонофібрил (Рис.3.1.2.6). При цьому епітеліальний пласт інфільтрований лімфоцитами, нейтрофільними гранулоцитами, елементами мікрофлори (Рис.3.1.2.5).

В епітелії вестибулярної поверхні ясен також розвиваються аналогічні структурні зміни, але в меншому ступені, ніж в сулькулярному (Рис.3.1.2.7 та 3.1.2.8).

Проведення першого курсу лікування біосорбентом "Мікотон" призводить до суттєвого покращення регенераторних процесів у тканинах пародонта та до виразної тенденції що до покращення метаболізму та структури епітелію ясен. Гістохімічні дослідження показали підвищення

Рис.3.1.2.6. Ясна хворого Н-в. Генералізований пародонтит, I ступінь , загострений перебіг.

Дистрофічні зміни сулькулярного епітелію (часткове пошкодження кріст мітохондрій, нерівномірне розширення профілів ендоплазматичної сітки, збільшення кількості тонофібрил), пошкодження десмосомальних контактів, розширення міжклітинних просторів.

Зб.:×15000

Рис.3.1.2.7. Ясна хворого Н-в. Генералізований пародонтит, I ступінь, загострений перебіг.

Помірні дистрофічні зміни органел епітелію шипуватого шару, що вкриває вестибулярну поверхню ясен, пошкодження десмосомальних контактів, незначне розширення міжклітинних просторів. Зб.:×15000

активності ферментів дихання, пентозного циклу та термінального окиснення. У цитоплазмі клітин усіх шарів епітелію при виявленні активності СДГ, МДГ, гл-6-фДГ, НАД-Н ДГ та НАДФ-Н ДГ відмічається збільшення кількості зерен диформаза зникають великі темно-сині глибки кінцевого продукту реакцій. При цьому електронно-мікроскопічні дослідження свідчать про покращення структури кріст мітохондрій, зменшення ступеня набряку їх матрикса, що в комплексі свідчить про покращення енергетичних процесів.

Паралельно відмічається зниження активності ферментів гліколізу, про що свідчить зменшення кінцевого продукту реакції при виявленні активності ЛДГ та цитоплазматичної α -гліцерофосфат ДГ (Табл.3.1..2.1). Ультраструктурні та патоморфологічні дослідження свідчать про значне покращення структури епітелію ясен: зменшується ступінь дистрофічних змін клітин, має місце тенденція до нормалізації ультраструктури компонентів ендоплазматичної сітки, збільшується число профілів зернистої ендоплазматичної сітки. Останнє у сукупності з вже відміченою тенденцією до підвищення активності гл-6-ф ДГ та НАДФ-Н ДГ свідчить про покращення у клітинах епітелію ясен синтетичних процесів. Виявляється також тенденція до нормалізації структури десмосомальних контактів, міжклітинні простори звужуються. Зменшується ступінь інфільтрації епітеліального пласта елементами мікрофлори, а нейрофільні гранулоцити та лімфоцити визначаються у достатній кількості.

Однак, виявлені метаболічні та ультраструктурні критерії поліпшення процесів оксидоредукції та синтетичних процесів не забезпечують на цьому етапі лікування повноцінної регенерації епітелію ясен. А, виходячи з відомих в літературі відомостей про тісні епітеліально-стромальні співвідношення як у фізіологічних умовах, так і при патології [203] можна впевнено заключити, що проведений курс лікування не забезпечує повного усунення запальних змін у сполучнотканинній основі ясен та інших тканинах пародонта і не призводить до повноцінної їх регенерації.

Після проведення 2-го курсу лікування хворих на початковий і I ступінь генералізованого пародонтита цитопротектором "Мілдронат" відбувається повноцінне відновлення метаболізму та структури покривного епітелію ясен. Гістохімічні дослідження показали нормалізацію активності ферментів дихання, пентозного циклу, гліколізу та термінального окиснення у клітинах епітелію усіх шарів (Табл.3.1.2.1). При цьому відбувається збільшення кількості, нормалізація розмірів та розташування зерен диформаза при виявленні активності: СДГ, МДГ, гл-6-фДГ, НАД-Н ДГ та НАДФ-Н ДГ (Рис.3.1.2.9). Напроти, гістохімічне виявлення активності ЛДГ та цитоплазматичної α -гліцерофосфат ДГ вказує на їх зниження, яке не відрізняється достовірно від рівня контрольних величин.

Проведений курс лікування призводить до нормалізації ультраструктури клітин, особливо органел, що відповідають за енергетичні процеси - мітохондрій та за синтетичні процеси - зернистої та гладенької ендоплазматичної сітки, рибосом.

Нормалізувалась також ультраструктура десмосом, міжклітинні простори зменшились до значних розмірів (Рис.3.1.2.10).

В цілому відновлення ушкодженого епітелію завершилось, пройшла фаза диференціювання плоского епітелію ясен.

Враховуючи дані літератури [197] про те, що повноцінна регенерація епітелію можлива тільки при достатньо повному відновленні структури сполучнотканинної основи, можна висловити думку, що застосування препарату метаболічного типу дії "Мілдронат" після знаття запальних явищ у тканинах пародонта у хворих на генералізований пародонтит початкового і I ступеня призводить до розвитку повноцінної регенерації тканин пародонта, котра проходить як на клітинному, так і на субклітинному рівнях.

Рис.3.1.2.8. Ясна хворого Н-В. Генералізований пародонтит, I ступінь, загострений перебіг.
Помірні дистрофічні зміни епітелію вестибулярної поверхні ясен, вогнищеве розширення міжклітинних просторів. Фарбування гематоксиліном та еозином. Зб.:×110

Рис.3.1.2.9. Ясна хворого Н-В після проведення повного курсу лікування. Висока активність МДГ у клітинах епітелію гермінативного та шипуватого шарів. Метод Гесс, Скарпеллі та Пірс. Зб.:×280

Рис.3.1.2.10 Ясна хворого Н-В після проведення повного курсу лікування. Ультраструктура клітини епітелію гермінального шару без суттєвих патологічних змін.

36.:×15000

3.1.3 Результати віддалених спостережень

Обстеження хворих проведено у динаміці: через 6 міс.; 12 міс.; 24 міс. Клінічні, лабораторні та R-логічні показники свідчать про те, що у 70% хворих на генералізований пародонтит початкового і I ступеня ремісія була стійкою на протязі всього періоду спостереження. У 20% хворих загострення патологічного процесу розвинулось через 10-12 міс, у 10% - пацієнтів період ремісії склав 8-10 міс, що було пов'язано за зниженням загальної реактивності організму у зв'язку з загостренням соматичної патології. Отримані нами позитивні результати після проведення курсу лікування цитопротектором з антигіпоксичним ефектом "Мілдронат", які обумовили вірогідне подовження строків ремісії, дозволяють рахувати за доцільне проведення профілактичних курсів лікування хворих на генералізований пародонтит початкового і I ступеня саме цим фармпрепаратом. Цю профілактику слід проводити в період хронічного перебігу генералізованого пародонтита, до появи ознак загострення патологічного процесу. У хворих цієї групи профілактичні курси треба починати через 13-15 міс. після закінчення повного курсу лікування хворих за нашою схемою. Термін профілактичних курсів, враховуючи механізми дії "Мілдронату" повинен бути не менше 12-14 днів.

Висновок.

Таким чином, проведені комплексні дослідження особливостей ушкодження та репарації епітелію ясен у хворих на генералізований пародонтит з початковим - I ступенем довели, що епітеліальний бар'єр зазнає достовірних змін вже на самому початку розвитку патологічного процесу у тканинах пародонта.

Дані гістохімічних досліджень свідчать про те, що на початковому етапі розвитку генералізованого пародонтита страждає енергетична забезпеченість функціональної активності епітелію ясен, що проявляється зниженням активності ферментів дихання, пентозного циклу та термінального окиснення при одночасному зростанні гліколізу. Ці результати відбивають процес розвитку у епітелії ясен тканинної гіпоксії (Рис.3.1.2.11.).

Паралельно в епітелії відбуваються структурні зміни як на рівні органел, так і на рівні клітини в цілому. Порушуються міжклітинні зв'язки, розширюються міжепітеліальні проміжки, в яких виявляються нейтрофільні гранулоцити, лімфоцити, а також клітини мікрофлори. Розвивається також нерівномірне розпушення підепітеліальної базальної мембрани. Виявлені зміни в комплексі обумовлюють порушення структури та функцій епітеліального бар'єру, який відбиває стан всіх тканин пародонта, і багато в чому зумовлює розвиток клінічних проявів генералізованого пародонтита .

Проведені дослідження показали, що застосування у хворих цієї групи 1-го курсу протизапального лікування біосорбентом "Мікотон" на протязі 7 діб обумовлює купування гострих запальних змін тканин пародонта, зникнення скарг у хворих, а також об'єктивних клінічних та лабораторних проявів загостреного перебігу початкового і I ступеня генералізованого пародонтита . Разом з цим в епітелії мають місце залишкові симптоми метаболічних та структурних змін, що заважають повноцінному виконанню ним захисної функції. Регенераторний процес у епітелії проходить тільки фазу проліферації, а фаза диференціювання не відбувається.

Ці дані дозволили нам виділити у перебігу генералізованого пародонтита так звану "післяклінічну стадію", яка потребує фармакологічної корекції, що буде спрямована на поліпшення регенераторних процесів, в основі яких лежить усунення залишкових проявів гіпоксії.

Рис.3.1.2.11. Гістохімічні показники активності окисно-відновних ферментів (у.о) в епітелії ясен в динаміці генералізованого пародонтита початкового і I ступеня та при його лікуванні різними способами.

1 ряд СДГ; 2 ряд МДГ; 3 ряд ЛДГ; 4 ряд ГДГ

1 - Норма;

2 - ГП, початковий і I ступінь до початку лікування;

3 - після 1 курсу лікування препаратом "Мікотон";

4 - після 2 курсу лікування препаратом "Мілдронат";

5 - після лікування за загальноприйнятою схемою.

Застосування з цією метою препарату метаболічного типу дії, антигіпоксанта "Мілдронат" призвело до нормалізації енергетичного обміну завершення регенерації епітелію ясен та поліпшення його бар'єрної функції на тривалий період, про що свідчать позитивні результати віддалених (через 6 міс., 12 міс., 24 міс.) спостережень.

3.2. Генералізований пародонтит, II ступінь

3.2.1 Клінічні та лабораторні критерії ушкодження та регенерації епітеліального бар'єра ясен

Повному клінічному та лабораторному обстеженню, а також лікуванню підлягали 24 хворих (10 чоловіків та 14 жінок), що мали II ступінь генералізованого пародонтита. У 16 з них (62,5%) генералізований пародонтит був загостреного перебігу.

Клінічні показники

Суб'єктивні скарги хворих цієї групи до початку лікування були більш вираженими, ніж у хворих з початковим і I ступенем генералізованого пародонтита, особливо при загостренні процесу (Табл. 3.2.1.1). Тривалість періодів хронічного перебігу також зменшувалась до 5-8 місяців. В більшості випадків періоди загострення генералізованого пародонтита хворі пов'язували з перенесеними респіраторними інфекціями, або з загостренням загальносоматичної патології.

Скарги хворих цієї групи зводились до наявності значної кровоточивості ясен під час чистки зубів, яка особливо підсилювалась у період загострення генералізованого пародонтита. У той же період у тканинах пародонта з'являлись больові відчуття, свербіння, а також серозні та значні серозно-гнійні виділення з пародонтальних кишень, що призводило до появи неприємного запаху з рота.

Таблиця 3.2.1.1.

Суб'єктивні характеристики ушкодження та репарації тканин пародонта в цілому та епітелію ясен у хворих на генералізований пародонтит

II ступеня при лікуванні за різними методиками

Скарги хворих	Всього хворих	До лікування		Після лікування загальноприйнятими методами		Після лікування біосорбентом "Мікотон"	
		п	%	п	%	п	%
1. Біль, свербіж, неприємні відчуття у яснах	24						
- постійно під час чищення зубів та їжі		7	29	3	12,5	0	0
- тільки у період загострення		17	70,8	6	25	2	8,3
2. Кровоточивість ясен							
- постійно		6	25	0	0	0	0
- під час чищення зубів та їжі		13	54,1	5	20,8	2	8,3
- тільки у період загострення		5	20,8	2	8,3	1	4,1

Об'єктивно у хворих на генералізований пародонтит II ступеня хронічного перебігу виявляється симптоматичний хронічний катаральний гінгівіт - (у 63% обстежених), або гіпертрофічний гінгівіт (Табл.3.2.1.2).

Таблиця 3.2.1.2.

Об'єктивні критерії ушкодження та репарації тканин пародонта в цілому та епітелію ясен у хворих на генералізований пародонтит II ступеня при лікуванні за різними методиками

Об'єктивні критерії	Всього хворих	До лікування		Лікування загальноприйнятими методами		Лікування біосорбентом "Мікотон"	
		п	%	п	%	п	%
1.Зміна кольору ясен	24						
- гіперемія		24	100	1	4,1	0	0
1-б - цианоз		19	79,1	4	16,6	1	4,1
2. Консистенція ясен							
- набряк		24	100	4	16,6	2	8,3
- атрофія		0	0	0	0	0	0
- розпушення		24	100	6	25	1	4,1
3.Наявність зубних відкладень		24	100	0	0	0	0
4.Оголення шийок та коренів							
- 2-3 мм		12	50	12	50	12	50
- 3-4 мм		13	54,1	13	54,1	13	54,1
5.Наявність пародонтальних кишень							
- 3-4 мм		14	58,3	18	75	19	79,1
- 4-6 мм		11	45,8	6	25	5	20,8
6. Гноетеча з пародонтальних кишень		16	66,6	0	0	0	0
7.Кровоточивість при зондуванні		24	100	5	20,8	0	0
8.Рухомість зубів							
- I ступінь		0	0	0	0	0	0
- II ступінь		18	75	14	58,3	17	70,8
- III ступінь		6	25	10	41,6	7	29
9.Наявність абсцесів		3	12,5	0	0	0	0

У разі загостреного перебігу патологічного процесу розвивається картина загострення симптоматичного гінгівіту. Процес має дифузний характер. Ясна набувають різкої гіперемії, з'являється значна кровоточивість. Пародонтальні кишени глибокі - до 3-5 мм, містять грануляції або гнійний вміст. Рухомість зубів сягає II, а інколи III ступеня. З'являються проміжки між зубами (патологічні тріми і діастеми).

У хворих на виразковий гінгівіт відмічається некротичний розпад верхівок ясеневих сосочків і краю ясен, різкий біль, гнилісний запах з рота. Виразкові ураження мають локальний характер, або ж, у особливо важких випадках, охоплюють ясна обох щелеп.

У деяких хворих з'являлись поодинокі, а рідше множинні пародонтальні абсцеси, що супроводжувалось різким погіршенням загального стану пацієнтів.

У всіх хворих були виявлені нерівномірні відкладання зубного каменю (над- та під'ясеневого) а також м'який зубний наліт. У 2-х хворих (8%) розвивались поодинокі пародонтальні абсцеси.

Для всіх хворих цієї групи було характерне оголення шийок та коренів зубів на 2-3-4 мм у різних ділянках зубних рядів (глибше - у фронтальній ділянці) та наявність пародонтальних кишень, глибина яких досягала до 5 мм. Негативну динаміку мали індексні показники, які склали: ГІ - 3,75; СРІТН - 2,25.

Проведення 1-го курсу лікування біосорбентом "Мікотон" на протязі 8-9 сеансів привело до значного поліпшення суб'єктивних та об'єктивних симптомів генералізованого пародонтита. В цілому були зняті гострі запальні явища: зникли болі, неприємні відчуття та свербіж. В області ясен кровоточивість при чищенні зубів значно зменшилась, припинилась гное-теча, затягнулись ерозивні та виразкові поверхні, зменшилась рухомість зубів.

Позитивна динаміка виявлена і в індексних показниках (ГІ -3,03; СРІТН - 1,50).

Лабораторні показники

Лабораторні показники еміграції лейкоцитів за М.А Ясиновським (Табл.3.2.1.3) довели низьку функціональну активність нейтрофільних гранулоцитів, серед яких тільки 61,2% були життєздатними.

Збільшилась і кількість клітин злуценого епітелію, що свідчить про посилення процесів альтерації та послаблення бар'єрної функції ясен (Табл.3.2.1.3).

Про подальше зниження захисної функції епітелію ясен у хворих на генералізований пародонтит II ступеня свідчить і негативна динаміка реакції адсорбції мікрорганізмів клітинами епітелію, яка склала лише 47,9%.

У хворих, на генералізований пародонтит II ступеня загостреного перебігу, зросли показники бактеріальної засіяності пародонтальних кишень. Як і при початковому та I ступені генералізованого пародонтита переважала змішана мікрофлора, у якій у 100% випадків висівались різноманітні коки, веретеноподібні палички. Частіше в пародонтальних кишнях були присутні дріжжеподібні гриби (до 63% хворих), спірохети (до 65,9% хворих), трихомонади (до 41% хворих). У хворих на ерозивно-виразковий симптоматичний гінгівіт був виявлений також фузо-спірилярний симбіоз.

Проведення 1-го курсу лікування генералізованого пародонтита біосорбентом "Мікотон" на протязі 8-9 сеансів привело до зняття лабораторної симптоматики, яка свідчила про загострення перебігу генералізованого пародонтита. Показники проби М.А.Ясиновського, злуцнення епітелію, РАМ свідчили про перехід процесу у фазу хронічного перебігу (ремісії).

Кількість та якість мікрофлори пародонтальних кишень також відповідала звичайному вмісту при генералізованому пародонтиті II ступеня хронічного перебігу.

Проведення 2-го курсу лікування хворих цієї групи цитопротектором "Мілдронат" на протязі 12 сеансів зумовило знаття скарг хворих, перехід об'єктивних симптомів, що характерні для генералізованого пародонтита II ступеня, у стан стійкої ремісії (ГІ -3,01; СРІТN - 1,27; Табл.3.2.1.3), період якої збільшувався на 25-50%, що в цілому свідчить про позитивний лікувальний ефект від застосованої лікувальної схеми.

3.2.2. Морфологічні показники ушкодження та регенерації епітелію ясен

Динамічний розвиток хронічного запального процесу у тканинах пародонта веде до подальшого посилення в них патологічних змін. Як і при початковому та I ступені, при загостреному перебігу генералізованого пародонтита II ступеня більші зміни розвиваються в сулькулярному епітелії. На цьому етапі захворювання в епітелії, що вкриває пародонтальні кишені, розвиваються суттєві дистрофічні, некробіотичні та локальні некротичні зміни, що супроводжуються у деяких ділянках руйнуванням епітеліальних клітин (Рис.3.2.2.1). При цьому відмічається прямий контакт вмісту пародонтальної кишені з сполученотканинною основою ясен та порушення бар'єрної функції епітелію ясен.

Патоморфологічні дослідження встановили вогнищеву деструкцію епітеліальних клітин та підепітеліальної базальної мембрани; збережені клітини підлягали грубим дистрофічним змінам.

На електронних мікрофотографіях у дистрофічно змінених клітинах виявляється різке розширення цистерн ендоплазматичної сітки, профілі котрої виповнені зернистим чи аморфним матеріалом, або просвітлені (Рис.3.2.2.2). Характерним є скидання рибосом. У мітохондріях відмічається деструкція крист, нерівномірне просвітлення матриксу. Пошкоджені десмосомальні контакти, міжклітинні простори розширені. Збережені ді-

лянки епітелію інфільтровані мікроорганізмами, лімфоцитами та нейтрофільними гранулоцитами.

Рис.3.2.2.1. Ясна хворої Т-1. Генералізований пародонтит, II ступінь, загострений перебіг.

Вогнищеве руйнування епітелію дна пародонтальної кишені. Інфільтрація збереженого епітеліального пласта елементами мікрофлори, лімфоцитами, нейтрофільними гранулоцитами.

Фарбування гематоксиліном та еозином.

Зб.:×130

Рис.3.2.2.2. Ясна хворої Т-й. Генералізований пародонтит, II ступінь, загострений перебіг.

Різке розширення профілів ендоплазматичної сітки клітини гермінативного шару сулькулярного епітелію, розрив десмосомальних контактів, розширення міжклітинних просторів.

Зб.:×15 000

Рис. 3.2.2.3. Ясна хворої Т-й. Генералізований пародонтит, II ступінь, загострений перебіг.

Дистрофічні зміни епітелію вестибулярної поверхні ясен, інфільтрація епітеліального пласта лімфоцитами та нейтрофільними гранулоцитами. Фарбування гематоксиліном та еозином. Зб.: $\times 180$

Епітелій вестибулярної поверхні ясен також підлягає суттєвим патологічним змінам, але ступінь їх поступається описаним вище. Епітеліальний пласт у цій ділянці в цілому зберігає свою цілісність на всьому протязі, однак клітини всіх шарів в більшій чи меншій мірі дистрофічно змінені, деякі клітини повністю зруйновані (Рис.3.2.2.3). Відмічаються ознаки зернистої та вакуольної дистрофії.

Десмосомальні контакти пошкоджені, міжклітинні проміжки нерівномірно розширені. Епітеліальний пласт часто інфільтрований лімфоцитами, нейтрофільними гранулоцитами (Рис.3.2.2.4).

Гістохімічне вивчення активності оксидоредуктаз показало, що відмічені структурні зміни у епітелії ясен розвиваються на тлі подальшого пригнічення активності ферментів дихання, пентозного циклу та термінального окиснення (Табл.3.2.2.1). Кількість зерен кінцевого продукту реакції зменшується при виявленні активності СДГ, МДГ, гл-6-фДГ, НАД-Н ДГ, НАДФ-Н ДГ, а самі зерна представляються нерівномірно збільшеними, перерозподіленими у тій чи іншій ділянці цитоплазми (Рис.3.2.2.5).

Напроти, активність гліколітичних ензимів достовірно підвищується (Табл.3.2.2.1), про що свідчить збільшення кількості кінцевого продукту реакції при виявленні активності ЛДГ та цитоплазматичної α -гліцерофосфат ДГ.

Проведення 1-го курсу лікування хворих на загострений перебіг генералізованого пародонтита II ступеня "Мікотоном" зумовлює покращення метаболізму та структури епітелію ясен, а також стимулює його регенерацію. Це в рівній мірі відноситься як до епітелію, що вкриває пародонтальні кишені, так і до епітелію, вестибулярної поверхні ясен. Після 10-ти сеансів лікування "Мікотоном" завершується фаза проліферації регенераторного процесу, епітеліальний шар відновлює свою безперервність і представляється в основному 1-2, рідко 3-ма рядами клітин циліндричної або полігональної форми, без вертикальної анізоморфності (Рис.3.2.2.6). Між цими клітинами виявляються нечисленні лімфоцити та нейтрофільні гранулоцити. В сполучнотканинній основі ясен при цьому зменшується ступінь гостроти запального процесу, зменшується набряк і альтерація сполучнотканинних структур при збереженні помірної судинної реакції та значного ступеню інфільтрації переваскулярної сполучної тканини круглоклітинними елементами з домішками макрофагів та нейтрофільних гранулоцитів.

Рис.3.2.2.4. Ясна хворої Т-й. Генералізований пародонтит, II ступінь, загострений перебіг.

Фрагменти нейтрофільного гранулоцита в розширеному міжклітинному просторі епітеліального пласта вестибулярної поверхні ясен.

Зб.: 15000

Рис.3.2.2.5. Ясна хворої Т-й. Генералізований пародонтит, II ступінь, загострений перебіг.

Низька активність МДГ у клітинах гермінативного та глибокого шипуватого шарів епітелію вестибулярної поверхні ясен.

Метод Гесс, Скарпеллі та Пірс.

Зб.: × 280

Рис.3.2.2.6. Ясна хворої Т-й. Генералізований пародонтит, II ступінь, загострений перебіг після першого курсу лікування. Безперервний епітеліальний покрив пародонтальної кишені, що складається з 1-2 рядків проліферованих клітин; помірні запальні зміни сполучнотканинної основи ясен. Фарбування гематоксиліном та еозином. Зб.: × 150

Рис.3.2.2.7. Ясна хворої Т-й. Генералізований пародонтит, II ступінь, загострений перебіг після першого курсу лікування. Зменшення ступеня дистрофічних змін епітелію вестибулярної поверхні ясен. Фарбування гематоксиліном та еозином. Зб.: × 150

В епітелії, що вкриває вестибулярну поверхню ясен на цьому етапі лікування, також зменшується ступінь дистрофічних змін (Рис.3.2.2.7), покращуються показники енергетичного обміну за рахунок підвищення активності ферментів дихання (СДГ, МДГ), пентозного шунта (гл-6-фДГ) та термінального окиснення (НАД-Н ДГ, НАДФ-Н ДГ) при одночасному зниженні активності ензимів гліколізу (ЛДГ і цитоплазматичної α -гліцерофосфат ДГ, Табл.3.2.2.1). Зменшується ступінь ультраструктурних змін мітохондрій, структур ендоплазматичної сітки, збільшується представництво зернистої ендоплазматичної сітки з великою кількістю рибосом (Рис.3.2.2.8). Зменшується ступінь набряку та розширення міжклітинних просторів, покращується структура десмосом (Рис.3.2.2.8).

Морфологічне дослідження епітелію ясен після проведення повного курсу лікування показало значне покращення його регенерації у всіх ділянках. В епітелії, що вистилає пародонтальну кишеню, просліджується завершення фази диференціювання епітелію з розвитком його вертикального диференціювання (Рис.3.2.2.9). Епітеліальний пласт набуває структури, що наближається до нормальної, не дивлячись на наявні ознаки хронічного запального процесу в сполучнотканинній основі ясен.

В епітелії, що вкриває вестибулярну поверхню ясен, після закінчення 2-го курсу лікування також нормалізується структура (Рис.3.2.2.10). Наближаються до контрольних і показники енергетичного обміну в ньому, що відбувається за рахунок подальшого посилення активності ферментів дихання (СДГ, МДГ), пентозного циклу (гл-6-фДГ) та термінального окиснення (НАД-Н ДГ і НАДФ-Н ДГ) при одночасному зниженні активності ферментів гліколізу (ЛДГ і α -гл-фДГ -Табл.3.2.2.1, Рис.3.2.2.11).

Підвищення активності ферментів пентозного циклу і НАДФ-Н ДГ відбувається паралельно з виявленою значною стабілізацією ультраструктури зернистої ендоплазматичної сітки і свідчить на користь поліпшення синтетичних процесів в епітелії ясен після проведення повного курсу лікування.

Рис.3.2.2.8. Ясна хворої Т-й. Генералізований пародонтит, II ступінь, загострений перебіг після першого курсу лікування.

Вогнищева деструкція кіст мітохондрій, помірне розширення міжклітинних просторів гермінативного шару епітелію вестибулярної поверхні ясен.

Зб.: × 15000

Рис.3.2.2.9. Ясна хворої Т-й. Генералізований пародонтит, II ступінь, загострений перебіг після повного курсу лікування. Відновлений епітелій, що вистилає пародонтальну кишеню, з рисами вертикальної анізоморфності. Круглоклітинна інфільтрація сполучнотканниної основи ясен. Фарбування гематоксиліном та еозином. Зб.: × 110

Рис.3.2.2.10. Ясна хворої Т-й. Генералізований пародонтит, II ступінь, загострений перебіг після повного курсу лікування. Гістоструктура епітелію, що вкриває вестибулярну поверхню ясен, без суттєвих структурних змін. Фарбування гематоксиліном та еозином. Зб.: × 210

Рис.3.2.2.11. Ясна хворої Т-й. Генералізований пародонтит, II ступінь, загострений перебіг після повного курсу лікування.

Висока активність МДГ у епітелії вестибулярної поверхні ясен.

Метод Гесс, Скарпеллі та Пірс.

Зб.: × 280.

В цілому, отримані морфологічні дані про динаміку регенерації епітелію ясен при лікуванні хворих на генералізований пародонтит II ступеня за запропонованою схемою, свідчать про значне відновлення метаболізму та структури, отже і функції епітелію ясен. Разом з цим, наші дані виявили, при уявному клінічному благополуччі, наявність морфологічних ознак хронічного запального процесу у сполучнотканинній основі ясен, котрі зберігаються навіть після проведення повного курсу лікування. Ці обставини обумовлюють необхідність динамічного нагляду за такими хворими, а також застосування в фазі хронічного перебігу профілактичних заходів, як самими хворими, так і лікарем-пародонтологом.

3.2.3. Результати віддалених спостережень

Обстеження хворих проведено згідно тієї схеми, що і в розділі 3.1.3., - через 6 міс., 12 міс., 24 міс.

Результати клінічних, лабораторних та R-логічних досліджень дозволяють рахувати, що застосована схема лікування генералізованого пародонтита, що вміщує 2 послідовні курси лікування препаратами "Мікотон" і "Мілдронат" приводить до подовження строків ремісії, порівняно з загальноприйнятим лікуванням генералізованого пародонтита в середньому на 50-75%.

Строки ремісії у хворих на генералізований пародонтит II ступеня після проведення обох запропонованих нами курсів фармакотерапії склали 12 місяців у 77% хворих, 10 місяців - 23%. Загострення було пов'язане зі зниженням захисних сил організму у зв'язку з перенесеними гострими вірусними захворюваннями або загостренням загальносоматичної патології.

Виходячи з отриманих даних про стадійність генералізованого пародонтита і наявності післяклінічної фази його розвитку та враховуючи результати застосованого патогенетично спрямованого лікування, що обу-

мовило подовження строків ремісій, слід рекомендувати проведення профілактичних курсів лікування препаратами метаболічного типу дії з антигіпоксичним ефектом, зокрема "Мілдронатом" тривалістю до 12-14 діб (у комплексі з зняттям зубних відкладень, усуненням травматичної окклюдії, санацією порожнини рота). Такі профілактичні курси для хворих на генералізований пародонтит II ступеня доцільно проводити через 9-10 міс. після закінчення повного курсу лікування за рекомендованою схемою, тобто в ті строки, поки не розвинулось загострення хронічного запального процесу в тканинах пародонта.

Висновок.

Аналіз результатів комплексних досліджень дозволяє заключити, що прогресування альтерації тканин пародонта у хворих на генералізований пародонтит II ступеня розвивається паралельно зі зниженням захисної функції епітелію ясен.

Це пов'язане з поглибленням тканинної гіпоксії в епітелії ясен, яка проявляється подальшим зниженням рівня активності ферментів дихання, пентозного циклу та термінального окиснення при одночасному зростанні гліколітичних процесів (Рис.3.2.2.12). Паралельно посилюються структурні ушкодження клітин епітелію ясен, частина котрих підлягає грубим дистрофічним та деструктивним змінам, які завершуються некрозом та десквамацією клітин. Прогресує деструкція десмосомальних контактів, розширюються міжепітеліальні проміжки, що зменшує можливість захисної функції покривного епітелію. З'являються ділянки, на яких повністю відсутній епітеліальний бар'єр; це частіше спостерігається в області пародонтальних кишень при генералізованому пародонтиті загостреного перебігу.

Рис.3.2.2.12. Гістохімічні показники активності окисно-відновних ферментів (в умовних одиницях) в епітелії ясен в динаміці генералізованого пародонтита II ступеня та при його лікуванні різними способами.

- 1 - норма;
- 2 - ГП, II ступінь, до початку лікування;
- 3 - після I курсу лікування "Мікотоном";
- 4 - після II курсу лікування "Мілдронатом";
- 5 - після лікування за загальноприйнятою схемою.

Так, як і при лікуванні генералізованого пародонтита початкового та I ступеня, після проведення 1-го курсу лікування біосорбентом "Мікотон" (8-9 сеансів) відбувається купування симптомів гострого запалення, частково покращується обмін та структура епітелію ясен. Однак на цьому етапі лікування, не дивлячись на досить позитивну клінічну динаміку, зберігаються суттєві енергетичні та структурні порушення у покривному епітелії, що свідчить про перехід патологічного процесу зі стадії клінічних проявів у післяклінічну стадію. Остання потребує подальшого лікування препаратами метаболічного типу дії.

Проведення 2-го курсу лікування генералізованого пародонтита цитопротектором "Мілдронат" на протязі 12 сеансів зумовлює покращення енергетичного обміну, оптимізацію регенерації епітелію ясен, структура якого на великому протязі значно покращується. Слід однак відмітити наявність ознак незавершеної регенерації, про що свідчить часткове збереження тканинної гіпоксії та структурних змін епітеліальних клітин.

Разом з цим такі морфологічні показники дозволяють епітелію задовільно виконувати захисні функції, про що свідчить подовження строків хронічного перебігу генералізованого пародонтита, у хворих що отримали лікування за розробленою нами схемою, в середньому на 50-75%.

3.3. Генералізований пародонтит, III ступінь

3.3.1. Клінічні та лабораторні критерії ушкодження та регенерації епітеліального бар'єра ясен

У цій групі спостережень клінічному та лабораторному обстеженню, а також лікуванню підлягли 21 хворий (8 чоловіків та 13 жінок). У пацієнтів був генералізований пародонтит III ступеня, у 15 з них (~70%) генералізований пародонтит був у стадії загострення.

Клінічні показники

Суб'єктивні скарги хворих цієї групи до початку лікування були найбільш вираженими в порівнянні з попередніми групами (Табл.3.3.1.1). Найбільші скарги хворі пред'являли у періоди загострення процесу, частота яких зростала до 1 разу на 3-4 місяці. Частіше всього розвиток загострень генералізованого пародонтита хворі пов'язували з перенесеними сезонними респіраторними інфекціями бактеріального чи вірусного генезу, з авітамінозом, а також з загостренням різноманітних соматичних захворювань. Найбільш частими були скарги на кровотечу з ясен, особливо під час прийому твердої їжі та чищення зубів, на значну гноетечу з пародонтальних кишень, неприємний запах з рота. Хворі також скаржилися на значну рухомість зубів, що приводила до дискомфорту під час прийому їжі, і значно збільшувалась під час загострення процесу. У цей же час з'являлись больові відчуття як при надавлюванні на зуби так і в яснах.

Об'єктивно у хворих на генералізований пародонтит III ступеня хронічного перебігу виявлявся дифузний симптоматичний гінгівіт - катаральний чи гіпертрофічний. При катаральній формі ясна були набряклі з проявами застійної гіперемії, при доторканні виникала кровоточивість. При гіпертрофічній формі ясеневі сосочки були також набряклі, різко збільшені у розмірах (у рідких випадках - до різучого краю коронкової частини

зуба). З пародонтальних кишень при хронічному перебігу при надавлюванні з'являвся серозно-гнійний ексудат, а самі кишені набували значної глибини (до 8 мм та більше) і були заповнені рясними грануляціями, а також - під'ясневим зубним каменем (Табл.3.3.1.2).

Таблиця 3.3.1.1.

Суб'єктивні характеристики ушкодження та репарації тканин пародонта в цілому та епітелію ясен у хворих на генералізований пародонтит III ступеня при лікуванні за різними методиками

Скарги хворих	Всього хворих	До лікування		Після лікування загальноприйнятими методами		Після лікування біосорбентом "Мікотон"	
		п	%	п	%	п	%
1. Біль, свербіж, неприємні відчуття у яснах	21						
- постійно під час чищення зубів та їжі		19	90,4	6	28,5	2	9,5
- тільки у період загострень		2	9,5	1	4,7	1	4,7
2. Кровоточивість ясен							
- постійно		7	33,3	4	19,04	2	9,5
- під час чищення зубів та їжі		21	100	14	66,6	9	42,8
- тільки у період загострення		3	14,2	2	9,5	2	9,5

У всіх хворих на генералізований пародонтит загостреного перебігу відмічалось загострення симптоматичного гінгівіту, рясна гноєтеча з пародонтальних кишень, значна рухливість зубів - II - III ступеня.

Таблиця 3.3.1.2.

Об'єктивні критерії ушкодження та репарації тканин пародонта в цілому та епітелію ясен у хворих на генералізований пародонтит III ступеня при лікуванні за різними методиками

Об'єктивні критерії	Всього хворих	До лікування		Лікування загальноприйнятими методами		Лікування біосорбентом "Мікотон"	
		п	%	п	%	п	%
1.Зміна кольору ясен	21						
- гіперемія		21	100	5	23,8	2	9,5
- цианоз		12	57,1	11	52,3	4	19,04
2. Консистенція ясен							
- набряк		21	100			2	9,5
- атрофія		0	0	0	0	0	0
- розпушення		21	100	2	9,5	0	0
3.Наявність зубних відкладень							
4.Оголення шийок та коренів							
- 4-6 мм		15	71,4	15	71,4	15	71,4
- 6-8 мм		6	28,5	6	28,5	6	28,5
5.Наявність пародонтальних кишень							
- 5-6 мм		16	76,1	17	80,9	20	95,2
- 6 мм та більше		5	23,8	4	19,04	1	4,7
6. Гноетеча з пародонтальних кишень		18	86,6	1	4,7	0	0
7.Кровоточивість при зондуванні		21	100	8	38,09	4	19,04
8.Рухливість зубів							
- I ступінь		0	0	0	0	0	0
- II ступінь		2	9,5	9	42,8	10	47,1
- III ступінь		19	90,4	12	57,1	11	52,3
9.Наявність абсцесів		16	76,1	0	0	0	0

Найбільші скарги у хворих з'являлись під час виникнення виразкового гінгівіту, а також при утворенні поодиноких, чи множинних пародонтальних абсцесів. У цей період виникали значні больові відчуття, відмічалося погіршення загального стану пацієнтів, пальпація регіонарних лімфатичних вузлів була болісна, а самі вузли були збільшені у розмірах.

Частіше при загостренні перебігу генералізованого пародонтита III ступеня мав місце загострений катаральний або гіпертрофічний гінгівіт. Ясна були різко гіперемованими, набряклими, легко кровоточили при доторкуванні інструментом, була наявна болісність при пальпації. Шийки зубів були оголеними на різну висоту, в залежності від форми симптоматичного гінгівіту. Зубні відкладення відмічали у більшості пацієнтів. Пародонтальні кишені заповнені грануляціями, відділення мали гнійний або рідше серозно-гнійний характер.

Значну ступінь набувала рухливість зубів, звичайно II - III ступеня, або ж III ступеня. Різко вираженою була травматична оклюзія.

Динаміка індексних показників у цій групі мала подальшу негативну спрямованість, порівняно з генералізованим пародонтитом II ступеня індекс гігієни становив 3,98, а індекс потреби в лікуванні захворювань пародонта (CPITN - 3,25).

Застосування у комплексному лікуванні генералізованого пародонтита III ступеня загостреного перебігу біосорбенту "Мікотон" на протязі 10-14 сеансів (I курс лікування) зумовило значне покращення суб'єктивних та об'єктивних показників генералізованого пародонтита.

У більшості пацієнтів (виключаючи хворих з пародонтальними абсцесами) вдавалось ліквідувати симптоматику загострення генералізованого пародонтита та пов'язані з цим скарги пацієнтів на больові відчуття, гноєтечу, неприємний запах, зменшилися кровотеча з ясен та рухливість зубів. У частини хворих застосована фармакотерапія не дала задовільних результатів і для купування загострення генералізованого па-

родонтита вдавалися до звичайних у таких випадках засобів (антибіотикотерапія, ферментотерапія та інше).

Індексні показники у позитивних випадках також мали задовільну динаміку (ГІ - 3,16; СРІТН - 1,95).

Лабораторні показники.

Аналіз результатів лабораторної оцінки еміграції лейкоцитів у порожнину рота показав, що у динаміці розвитку генералізованого пародонтита III ступеня загостреного перебігу відбувається подальше зниження вмісту живих форм нейтрофільних гранулоцитів до 60,17%; збільшення кількості клітин злушеного епітелію підтверджує посилення процесів деструкції та подальше послаблення бар'єрної функції епітелію ясен (Табл.3.3.1.3).

Показники реакції адсорбції мікроорганізмів (РАМ) також свідчать про подальше її зниження до 46,01%.

Вивчення бактеріального вмісту пародонтальних кишень у хворих з загостреним перебігом генералізованого пародонтита III ступеня свідчить про зростання процентного вмісту дріжжеподібних грибів, трихомонад (54,03% хворих), які сполучались у всіх хворих з різноманітною коковою флорою, веретеноподібними паличками та спірохетами.

Результати лабораторних досліджень після проведення I курсу лікування генералізованого пародонтита біосорбентом "Мікотон" на протязі 10-14 сеансів свідчили про тенденцію до ліквідації гострих запальних змін у тканинах пародонта у більшості хворих (Табл.3.3.1.3).

Проведення II курсу лікування хворих цієї групи цитопротектором "Мілдронат" на протязі 14 сеансів привело до значного покращення суб'єктивної та об'єктивної симптоматики: скарги хворих були мінімальними, а об'єктивні показники свідчили про перехід процесу до стабільної ремісії і хронічного перебігу (ГІ - 3,09; СРІТН - 1,75, Табл.3.3.1.3).

Ці дані об'єктивно свідчать про позитивний лікувальний ефект застосування 2-х послідовних курсів лікування генералізованого пародонтита навіть у найважчих його ступенях (при генералізованому пародонтиті III ступеня).

3.3.2. Морфологічні показники ушкодження та регенерації епітелію ясен.

Подальше прогресування патологічного процесу у навколозубних тканинах, посилення клінічних проявів генералізованого пародонтита розвивається на тлі значного порушення обмінних та структурних показників в епітелії ясен. Особливо страждає епітелій при загостреному перебігу генералізованого пародонтита III ступеня. Найбільшим морфологічним змінам підлягає епітелій, що вкриває пародонтальні кишені. У цих ділянках відмічаються різко виражені дистрофічні, некробіотичні та вогнищеві некротичні зміни (Рис.3.3.2.1). Цілі групи епітеліальних клітин повністю некротизуються, міжклітинні контакти руйнуються. Збережені епітеліальні клітини, що мають риси глибоких дистрофічних змін, набряклі з нечіткими контурами ядра та плазмолемми (Рис.3.3.2.2.).

Грубим метаболічним та структурним змінам підлягає також і епітелій, що вкриває вестибулярну поверхню ясен. При III ступені пародонтита на цій ділянці відмічаються значні дистрофічні та деструктивні зміни епітеліальних клітин усіх шарів: від гермінативного до поверхневого.

У цитоплазмі клітин просліджуються ознаки вакуольної та вакуольно-гідропічної дистрофії, відмічається ушкодження кріст мітохондрій, а у частини з них - і поверхневої мембрани; відбувається нерівномірне розширення профілів зернистої ендоплазматичної сітки, скидання рибосом; деформація структур пластинчастого комплексу. Всі ці зміни відбуваються на фоні зниження енергетичної забезпеченості епітелію.

Рис.3.3.2.1. Ясна хворої А-о. Генералізований пародонтит, III ступінь, загострений перебіг.

Некротичні зміни епітеліальних клітин, що вистилають пародонтальну кишеню.

Зб.: 14000.

Рис.3.3.2.2. Ясна хворої А-о. Генералізований пародонтит, III ступінь, загострений перебіг. Грубі дистрофічні зміни, набряк та інфільтрація епітелію, що вистилає пародонтальну кишеню. Фарбування гематоксиліном та еозином. Зб.: $\times 150$.

Рис.3.3.2.3. Ясна хворої А-о. Генералізований пародонтит, III ступінь, загострений перебіг. Різко знижена активність МДГ у епітелії вестибулярної поверхні ясен. Метод Гесс, Скарпеллі та Пірс. Зб.: $\times 280$.

На відміну від ступенів генералізованого пародонтита початкового, I та II ступенів, при важкому перебігу процесу порушення енергетичного обміну в епітелії відбувається за рахунок пригнічення всіх метаболічних шляхів: дихання, гліколізу, пентозного циклу та термінального окиснення (Табл.3.3.2.1). Про це свідчать результати гістохімічного вивчення активності СДГ, МДГ, ЛДГ, ц- α -гл.ф.ДГ, гл-6-фДГ, НАД-Н ДГ та НАДФ-Н ДГ (Рис.3.3.2.3). Отримані дані в цілому свідчать про зрив на цьому етапі захворювання метаболічної компенсації енергообміну підвищеним гліколізом, яку ми спостерігали при генералізованому пародонтиті I та II ступенів.

Частина клітин епітелію при цьому повністю зруйнована. Ушкоджені десмосомальні контакти, різко розширені міжклітинні проміжки (Рис.3.3.2.4).

Проведення 1-го курсу лікування хворих на генералізований пародонтит III ступеня зумовлює зменшення ступеня гострих запальних змін епітелію всіх ділянок ясен (Рис.3.3.2.5). Разом з тим, метаболізм епітелію на цьому етапі лікування залишається достовірно зниженим, порівняно з контрольним. Про це свідчить низька активність ензимів всіх метаболічних шляхів, що включають дихання, гліколіз, пентозний цикл та термінальне окиснення (Табл.3.3.2.1). Постановка гістохімічних реакцій, які виявляють активність СДГ, МДГ, ЛДГ, ц- α -гл.ф.ДГ, гл-6-фДГ, НАД-Н ДГ, НАДФ-Н ДГ, свідчить про достовірне зменшення порівняно з контролем числа нерівномірно збільшених зерен диформаза у перінуклеарній зоні цитоплазми епітелію (Рис.3.3.2.6).

Слід відмітити, що незважаючи на низькі показники енергетичного обміну застосоване лікування призводить до вірогідного посилення активності вивчених дегідрогеназ, що забезпечує оптимізацію регенерації епітелію ясен як на клітинному, так і на субклітинному рівнях.

При цьому поліпшується і структура мітохондрій, які є енергетичними "фабриками" клітин.

Рис.3.3.2.4. Ясна хворої А-о. Генералізований пародонтит, III ступінь, загострений перебіг.

Розрив десмосомальних контактів, різке розширення міжепітеліальних просторів на вестибулярній поверхні ясен.

Зб.: 15000

Рис.3.3.2.5. Ясна хворої А-о. Генералізований пародонтит, III ступінь, загострений перебіг після першого курсу лікування. Зменшення ступеня гострих запальних та дистрофічних змін епітелію ясен, що вистилає пародонтальну кишеню. Фарбування гематоксиліном та еозином. Зб.: $\times 150$.

Рис.3.3.2.6. Ясна хворої А-о. Генералізований пародонтит, III ступінь, загострений перебіг після першого курсу лікування. Низька активність МДГ в епітелії вестибулярної поверхні ясен. Метод Гесс, Скарпелі та Пірс. Зб.: $\times 280$.

Рис.3.3.2.7 Ясна хворої А-о. Генералізований пародонтит, III ступінь, загострений перебіг після першого курсу лікування.

Поліпшення структури мітохондрій епітелію вестибулярної поверхні ясен; розширення міжклітинних просторів.

Зб.: × 14000.

Але бар'єрна функція епітелію ясен після проведення 1-го курсу лікування залишається суттєво зниженою, оскільки у багатьох ділянках зберігаються розриви десмосомальних контактів з розширенням міжклітинних просторів, що виповнені пластівцевоподібним вмістом (Рис.3.3.2.7).

Проведення 2-го курсу лікування цитопротектором "Мілдронат" призводить до покращення метаболізму і структури епітелію ясен, які однак не набувають рівня контрольних показників. В сполучнотканинній основі ясен також зберігаються прояви хронічного запального процесу. Рівень енергетичного забезпечення функціональної активності епітелію ясен зостається достовірно нижчим за контрольні величини за рахунок низької активності усіх вивчених нами ферментів (Табл.3.3.2.1., Рис.3.3.2.8).

Структура епітеліальних клітин також з ознаками дистрофічних та вогнищевих деструктивних змін, що свідчить про незавершену регенерацію (Рис.3.3.2.9).

В цілому, проведені нами морфологічні дослідження свідчать про те, що тяжкий перебіг генералізованого пародонтита (III ступінь) пов'язаний зі значними метаболічними та структурними змінами тканин пародонта, зі зривом метаболічної компенсації енергообміну. Такі тяжкі ушкодження епітеліального бар'єру важко корегуються комплексом лікувальних та фармакологічних втручань, які не забезпечують повного відновлення тканин пародонта. Разом з тим після проведення комплексу протизапальної та метаболічної терапії показники обміну та структури епітелію ясен суттєво покращуються, що відображає в цілому позитивну динаміку змін в тканинах пародонта і в самому епітелії.

Рис.3.3.2.8. Ясна хворої А-о. Генералізований пародонтит, III ступінь, загострений перебіг після повного курсу лікування. Помірна активність МДГ в епітелії вестибулярної поверхні ясен.

Метод ГЕС, Скарпелі та Пірс. Зб.: ×180.

Рис.3.3.2.9. Ясна хворої А-о. Генералізований пародонтит, III ступінь, загострений перебіг після повного курсу лікування.

Залишкові дистрофічні зміни епітелію вестибулярної поверхні ясен.

Фарбування гематоксиліном та еозином. Зб.: × 220.

3.3.3. Результати віддалених спостережень

Проведення клінічних, лабораторних та R-логічних методів обстеження хворих на генералізований пародонтит III ступеня через 6 міс., 12 та 24 міс. показало, що проведене комплексне лікування пацієнтів з включенням у лікувальну схему 2-х послідовних курсів (лікування біосорбентом "Мікотон" та цитопротектором "Мілдронат") зумовлює подовження строків ремісії до 10 місяців у 69% хворих, а до 6-8 міс. - у 31% хворих, що є досить позитивним для хворих з такою тяжкістю генералізованого пародонтита .

Результати проведених досліджень дозволяють рахувати, що як і у хворих на генералізований пародонтит початкового, I і II ступенів при III ступені захворювання є доцільним застосування профілактичних курсів лікування цитопротектором "Мілдронат", які у хворих цієї групи слід проводити через 5-6 міс. після закінчення повного курсу лікування за розробленою нами схемою. Це дозволить подовжити періоди ремісії та хронічного перебігу генералізованого пародонтита.

Висновок.

Проведені дослідження особливостей ушкодження та регенерації епітеліального покриву ясен у хворих на генералізований пародонтит III ступеня свідчать про те, що бар'єрна функція епітелію на цьому етапі значно страждає.

Слід відмітити, що функціональна активність епітелію ясен не може бути на цьому етапі захворювання повноцінною, оскільки значно страждає його метаболізм та структура. У хворих на генералізований пародонтит в епітелії відмічається суттєве порушення енергетики: відбувається зрив метаболічної компенсації підвищеним гліколізом, яка виявлялась при початковому, I та II ступенях генералізованого пародонтита

Рис.3.3.2.10. Гістохімічні показники активності окисно-відновних ферментів (у.о.) в епітелії ясен в динаміці генералізованого пародонтита III ступеня та при його лікуванні різними способами

1 ряд СДГ; 2 ряд МДГ; 3 ряд ЛДГ; 4 ряд L ГДГ

1 - норма;

2 - ГП, III ступінь до початку лікування;

3 - після I курсу лікування препаратом "Мікотон";

4 - після II курсу лікування препаратом "Мілдронат";

5 - після лікування за загальноприйнятою схемою.

(Рис.3.3.2.10). Про це свідчить зниження активності ЛДГ та α -гліцерофосфат ДГ, яке розвивається паралельно з зниженням активності ферментів тканинного дихання. Ці обставини призводять до поглиблення гіпоксії у тканинах пародонта і до подальшого посилення процесів ліпопероксидації та, як слідство, до посилення процесів деструкції як епітеліальних клітин, так і усіх тканин пародонта.

В епітелії у таких хворих збільшуються обсяги деструктивних змін, розвиваються вогнищеві некротичні зміни клітин, руйнуються десмосомальні контакти. Все це зумовлює неспроможність епітеліального бар'єра та полегшує патогенну дію мікрофлори пародонтальних кишень на тканини пародонта.

Виходячи з цього ефективне лікування таких хворих є дуже складним, а до позитивних результатів може бути віднесене кожне подовження періодів хронічного перебігу генералізованого пародонтита.

Проведене комплексне лікування згідно запропонованої схеми призводить до зняття симптомів загострення генералізованого пародонтита, та переводу процесу у фазу більш стабільної ремісії, а хронічний перебіг захворювання триває до 6-8-10 місяців.

Все це відбувається завдяки як задовільному протизапальному ефекту біосорбента "Мікотон", так і патогенетично спрямованій антигіпоксичній дії цитопротектора "Мілдронат". Останній, як свідчать результати наших досліджень, помірно підвищує енергетичний обмін та покращує регенерацію епітелію ясен, що поліпшує його захисну функцію. Про це безпосередньо свідчить продовження строків ремісії генералізованого пародонтита у таких хворих до 50%.

Обговорення результатів дослідження та підсумок

Виходячи з мети та задач дисертаційної роботи, аналіз отриманих результатів дослідження доцільно проводити у декількох основних напрямках. Перед усім, слід розглянути метаболічні та структурні передумови змінювання функціональної активності, особливо бар'єрної функції, покрівного епітелію ясен, в динаміці генералізованого пародонтита та конкретизувати значення виявлених порушень в розвитку його клінічної симптоматики. Другим, не менш важливим аспектом, є обговорення можливостей фармакологічної корекції виявлених змін захисної функції епітелію ясен. В цьому напрямку важливо оцінити спроможність регенераторних процесів у епітелії ясен в залежності від стадії запально-дистрофічного процесу в пародонті та від характеру застосованого лікування.

Проведені комплексні дослідження дозволяють рахувати, що особливості розвитку генералізованого пародонтита корелюють зі змінами клінічних, лабораторних та морфологічних характеристик епітелію ясен.

Виходячи з встановленого у біології та медицині факту залежності функціональної активності тканин від рівня їх метаболічної активності та структури [197, 198, 199] ми проаналізували стан найважливіших метаболічних шляхів, що забезпечують енергетичний обмін клітин епітелію ясен. Дослідження показали, що у нормі відсоткове співвідношення процесів дихання та гліколізу у гермінативних клітинах епітелію ясен становить 54,3% і 45,7% відповідно, таким чином рівень активності ферментів тканинного дихання вірогідно вищий, ніж гліколізу. Такий рівень енергетичних процесів забезпечує високу функціональну активність клітин епітелію в цілому, а також його оптимальну бар'єрну функцію. Вона прямо пов'язана зі стабільним метаболічним профілем клітин епітелію, стабільною структурою їхніх органел, міжклітинних контактів, а також з цілісністю підепітеліальної базальної мембрани та наявністю інтраепітеліальних лімфоцитів (Рис.4.1).

Групи спостережень	До лікування	Після 1 курсу лікування	Після 2 курсу лікування
--------------------	--------------	-------------------------	-------------------------

Норма

ГП, початкова
та I ступінь

ГП, II ступінь

ГП, III ступінь

Рис.4.1. Відсоткове співвідношення активності ферментів тканинного дихання та гліколізу в епітелії ясен при генералізованому пародонтиті (ГП) та в динаміці лікування

Такий стан епітеліального бар'єру передбачає його нормальні фізіологічні клінічні параметри (колір, тургор, відсутність кровоточивості та відділення з пародонтальних кишень), а також лабораторні показники: РАМ - 70% та вище, 80% мігруючих життєздатних лейкоцитів у порожнину рота зберігають свою активність на протязі 2,5 годин.

Розвиток генералізованого пародонтита з часом характеризується появою його клінічної та лабораторної симптоматики, яка корелює з морфофункціональними характеристиками епітелію ясен.

Наші дослідження показали, що уже при генералізованому пародонтиті початкового та I ступеня загостреного перебігу змінюється метаболічний профіль епітелію ясен, який, як ми відмічали вище, відбиває стан енергетичних процесів і структурних змін у тканинах пародонту в цілому. Уже на цьому етапі розвитку генералізованого пародонтита співвідношення процесів дихання та гліколізу в епітелії ясен змінюється на користь достовірного переважання останнього: 43,2% і 56,8% відповідно (Рис.4.1). Ці дані разом з іншими показниками свідчать на користь розвитку у навколозубних тканинах гіпоксії, яка є одним з пускових механізмів розвитку каскаду реакцій перекисного окислення ліпідів, яке зумовлює розвиток клітинних та неклітинних альтеративних процесів у пародонті та розвиток клінічних проявів генералізованого пародонтита .

При цьому гістохімічні дослідження виявили достовірне зниження в гермінативних та глибоких шипуватих клітинах активності ферментів тканинного дихання (СДГ, МДГ), пентозного циклу (гл-6-фДГ) та термінального окиснення (НАД-Н та НАДФ ДГ) при одночасному зростанні активності ферментів гліколізу (ЛДГ та ц- α -глДГ).

У хворих цієї групи альтерація клітин епітелію була нерівномірно виражена в різних ділянках: більш страждає епітелій, що вкриває пародонтальні кишені, у багатьох клітинах якого розвивається зерниста, гіаліново-крапельна та вакуольна дистрофія. Важливим моментом є пошкодження десмосомальних контактів і нерівномірне розширення міжклітинних просторів, вогнищева альтерація та десквамація окремих клітин. Пригнічення енергетичного обміну корелює з частковою деструкцією кріст мітохондрій та просвітленням їх матрикса. У таких клітинах відмічається також розширення профілів ендоплазматичної сітки, збільшення кількості тонофібрил.

Епітеліальний шар у хворих цієї групи інфільтрований більше, ніж у нормі, лімфоцитами, нейтрофільними гранулоцитами, елементами мікрофлори, які розташовані у розширених міжепітеліальних просторах.

Епітелій, що вкриває вестибулярну поверхню ясен, підлягає аналогічним метаболічним та структурним змінам, але в меншому ступені. Підепітеліальна базальна мембрана на всьому протязі нерівномірно розпушена, набрякла; між мембраною та базальними клітинами епітелію пошкоджені полудесмосомальні контакти, внаслідок чого сформувались різних розмірів простори.

Встановлені нами метаболічні та структурні зміни покривного епітелію ясен на цьому етапі захворювання є однією з важливих основ розвитку ряду клінічних ознак початкового та I ступеня генералізованого пародонтита: набрякlostі, гіперемії, болісності ясен, порушення цілісності циркулярної зв'язки та утворення пародонтальних кишень, що дозволяє мікроорганізмам та їх токсинам більш легко потрапляти через епітеліальний бар'єр у розташовані глибше тканини.

Відмічені зміни епітелію ясен корелюють також з динамікою деяких лабораторних тестів: зниженням активності реакції адсорбції мікроорганізмів до 53,1% при одночасному зростанні кількості клітин злушеного епітелію до $98,11 \pm 4,12$. Збільшена кількість клітин злушеного епітелію безпосередньо пов'язана з виявленим нами посиленням їх альтерації та десквамації і сприяє зниженню захисної функції епітелію ясен.

З другого боку, як свідчать дані Л.А.Дмитрієвої, 2001), злушення клітин плоского епітелію з мікроорганізмами в цитоплазмі є однією з захисних реакцій покривного епітелію ясен.

Виявлені зміни лабораторних показників свідчать також про зниження місцевих захисних сил порожнини рота. З цим важливим фактом можна пов'язати також і встановлений поліморфізм мікрофлори пародонтальних кишень, дія якої у таких хворих значно полегшена у зв'язку з неспроможністю епітеліального бар'єру ясен.

Встановлені зміни корелюють з розвитком у клініці симптоматики, характерної для початкового та I ступеня генералізованого пародонтита, яка вміщує відповідні скарги та об'єктивні показники.

Подальше прогресування клінічної симптоматики хронічного запально-дистрофічного процесу у тканинах пародонта (II і, особливо, III ступінь генералізованого пародонтита) розвивається паралельно з поглибленням патологічних змін епітелію ясен: розвитком суттєвих дистрофічних, некробіотичних та вогнищевих некротичних змін, що супроводжуються в деяких ділянках локальним руйнуванням епітеліальних клітин, значним розпушенням підепітеліальної базальної мембрани. При цьому нерідко утворюється прямий контакт вмісту пародонтальної кишені та сполучнотканинної основи ясен.

Десмосомальні контакти ще більше пошкоджені, розірвані, міжклітинні простори різко розширені. Епітелій, що залишився, густо інфільтрований лімфоцитами, нейтрофільними гранулоцитами, елементами мікрофлори.

У дистрофічно змінених епітеліальних клітинах визначається посилення ультраструктурних змін органел: прогресування деструкції крист мітохондрій, яке співпадає з вогнищевим порушенням цілісності зовнішньої мембрани та просвітленням матриксу, розширенням цистерн ендоплазматичної сітки, скидання рибосом.

Відмічені структурні зміни розвиваються на фоні подальшого достовірного пригнічення активності ферментів дихання, пентозного циклу та термінального окислення, а при III ступені загостреного перебігу генералізованого пародонтита - і гліколізу; при генералізованому пародонтиті II ступеня активність ферментів гліколізу (ЛДГ, ц- α -глФДГ) залишається високою.

Таким чином, стан епітеліального бар'єру у хворих на генералізований пародонтит II і, особливо, III ступеня початково був значно гіршим, про що свідчило зростання процесів тканинної гіпоксії, що виявлялася поглибленням "ножиць" між активністю ферментів дихання та гліколізу. Так, при II ступені генералізованого пародонтита це співвідношення склало 37,5% та 62,5% відповідно, а при III ступені сягало 38,5% та

61,5% (Рис.4.1). Останні цифри свідчать про те, що у фінальних стадіях розвитку генералізованого пародонтита у тканинах пародонта відбувається зрив метаболічної компенсації підвищеним гліколізом, який ми спостерігали на попередніх етапах розвитку захворювання. Відповідно структура епітелію у цих хворих суттєво відрізняється від норми, що в цілому відбиває стан всіх тканин пародонта.

Лабораторні дослідження у таких хворих показують посилення десквамації клітин плоского епітелію та міграції лейкоцитів у порожнину рота (від 600 та більше), а також різке пригнічення фагоцитозу при одночасному подальшому зниженні активності РАМ до 47,9% при II ступені генералізованого пародонтита. При цитологічному обстеженні вмісту пародонтальних кишень відмічається збільшена кількість патогенної мікрофлори та збільшене число зруйнованих нейтрофільних гранулоцитів.

Відмічені морфофункціональні зміни покривного епітелію ясен є основою порушення його бар'єрної функції і зумовлюють багато в чому прогресування ряду клінічних проявів: болісності, набрякlostі, кровотечі з ясен, розвиток в них виразкових дефектів, поглиблення пародонтальних кишень та появу гнійного ексудату, утворення пародонтальних абсцесів при загостренні процесу.

Таким чином, проведені дослідження дозволяють рахувати, що розвиток хронічного запально-дистрофічного процесу у тканинах пародонта при генералізованому пародонтиті багато в чому корелює із змінами метаболізму та структури покривного епітелію ясен, які зумовлюють порушення його бар'єрної функції. Логічно припустити, що в основі цього процесу лежить розвиток під дією мікроорганізмів зубної бляшки та їх токсинів, а також інших етіологічних факторів генералізованого пародонтита (загальних та місцевих) порушення енергетичних процесів в епітеліальних клітинах, розвиток тканинної гіпоксії, яка згідно останніх даних [200] сприяє розвитку окислювального стресу і є пусковим фактором ініціації каскаду вільнорадикальних реакцій, що веде до альтерації епітелію

та тканин пародонта. Отримані дані свідчать також про необхідність включення у комплекс лікувальних заходів патогенетично спрямованих фармакологічних препаратів, які скоректують виявлені при генералізованому пародонтиті порушення.

Розглядаючи питання про можливість застосування патогенетично спрямованої фармакологічної корекції порушення бар'єрної функції епітелію ясен при генералізованому пародонтиті і в цілому генералізованого пародонтита, ми виходили з відомої передумови про те, що ефективність лікувальних заходів багато в чому визначається рівнем відновлювальних процесів у тканинах пародонта, одним з показників котрих є стан репаративної регенерації епітелію ясен. Ми також чітко дотримувались тієї точки зору, що можливості фармакологічної корекції перебігу репаративного процесу при генералізованому пародонтиті базується на чіткому обліку характеру та стадії запального процесу, а також фази регенерації.

В цілому по розробленій нами лікувальній схемі проліковано 75 хворих, які склали "дослідну" групу.

Лікування хворих "дослідної" групи з загостреним перебігом генералізованого пародонтита проводили шляхом застосування 2-х послідовних курсів фармакотерапії :

1-й курс - протизапальне лікування - 54 пацієнти - інстиляції у пародонтальні кишені та аплікації на ясна біосорбенту "Мікотон" на протязі 7-10 діб;

2-й курс - після зняття запальних явищ тканин пародонта, при клінічно "здорових" яснах (післяклінічна стадія генералізованого пародонтита) - інстиляції у пародонтальні кишені та аплікації на ясна 10% розчину "Мілдронату" на протязі 10-14 діб. Лікування фармакологічними препаратами проводили на фоні загальноприйнятого місцевого лікування (зняття над- та під'ясневих зубних відкладень, усунення травматичної оклюзії, санація порожнини рота та інше).

Хворим на генералізований пародонтит "контрольної" групи - 21 пацієнт - лікування проводили за загальноприйнятими методиками. Клінічне, лабораторне та морфологічне вивчення характеру регенерації тканин пародонта оцінювали в динаміці захворювання: до лікування, після проведення 1-го курсу фармакотерапії та після закінчення 2-го курсу лікувальних заходів.

Віддалені результати оцінювали через 6 міс., 1 рік, 2 роки.

Проведення 1-го курсу лікування хворих на генералізований пародонтит початкового та I ступеня загостреного перебігу аплікаціями на ясна та інстиляціями у пародонтальні кишень біосорбенту "Мікотон" на протязі 7-8 діб привело до купування клінічних проявів загостреного перебігу генералізованого пародонтита (кровотечі, гіперемії, набрякlostі ясен, гнійних виділень з пародонтальних кишень) та корелювало з покращенням лабораторних показників. Разом з тим, у цих хворих морфологічне вивчення біоптатів епітелію ясен, виявило тенденцію до нормалізації вивчених метаболічних та структурних показників, які, однак, не досягли контрольних величин.

Подібні результати були отримані нами і при лікуванні генералізованого пародонтита за загальноприйнятими методиками у хворих контрольної групи.

Так, вивчення енергетичного обміну у епітелії ясен після проведення 1-го курсу протизапальної терапії, не дивлячись на те, що в епітеліальних клітинах розвивалась тенденція до вирівнювання співвідношення метаболічних шляхів (50,3% - дихання та 49,7% - гліколіз), показало наявність залишкових проявів тканинної гіпоксії, яка характеризувалася дещо зниженою активністю ферментів дихання (СДГ, МДГ) при зберіганні збільшеної активності ензимів гліколізу (ЛДГ та α -гл-фДГ). Не приходить до меж норми, а залишається дещо зниженим і рівень активності ензимів термінального окиснення і пентозного циклу. Про тенденцію до покращення енергетичного обміну свідчить і виявлене зменшення рівня ульт-

раструктурних змін мітохондрій епітеліальних клітин всіх шарів : порівнянне покращення структури кріст, зменшення ступеня набряку матрикса, яке не сягає, однак, рівня контрольних характеристик. Лікування "Мікотон" призводить також до зменшення ступеня морфологічних змін епітелію ясен: знижується рівень набряку клітин та міжклітинних просторів, зменшується ступінь дистрофічних змін епітеліоцитів, покращується ультраструктура десмосомальних контактів. Знижується ступінь інфільтрації епітеліального шару елементами мікрофлори, нейтрофільними гранулоцитами. Разом з цим, слід підкреслити, що всі ці показники не досягають параметрів норми, а в деяких ділянках покривного епітелію визначається лише 1-2 шари циліндричних клітин, які свідчать про те, що відсутність клінічних показників загострення генералізованого пародонтита співіснують з наявністю обмінних та структурних порушень в епітелії ясен. Як показали наші дослідження, застосування курсу протизапального лікування генералізованого пародонтита початкового та I ступенів загостреного перебігу забезпечило розвиток переважно лише проліферативної фази клітинної регенерації епітелію ясен і не визначило розвитку фази диференціювання.

Слід відмітити, що поряд з встановленою нами дією на енергетичний обмін, "Мікотон", як відомо, відноситься до представників нової генерації антивірусних та антибактеріальних препаратів (подавляє розвиток патогенних бактерій, вірусів, простіших та грибів), має потужний імуномодуючий ефект, кровозупинюючий та знеболюючий ефект, а також - прискорює загоєння ран. Аналізуючи результати проведення комплексного лікування генералізованого пародонтита згідно з загальноприйнятою схемою та курсу лікування "Мікотон" згідно з нашою схемою, слід відмітити встановлений важливий факт: період наявних клінічних проявів запалення досить швидко ліквідується за умов застосування нами сучасної протизапальної терапії, яка сприяє нейтралізації мікрофлори, купуванню явищ інтоксикації, набряку, у зв'язку з чим і збільшується розрив

між "клінічним" та "морфологічним" видужанням, так як на останнє застосовані лікувальні заходи особливо прискорюючого ефекту не мають. Про незавершеність патологічного процесу у тканинах пародонта після проведення курсу лікування пародонтита вказують у своїх дослідженнях також і ряд московських авторів [201, 202], які показали у біохімічних дослідженнях ясеневі рідини, що ізоферментний спектр ЛДГ та МДГ у ній не нормалізується до періоду клінічного одужання. Тому раціонально погодитись з поглядом Д.С.Саркісова (1984) про те, що тривалість будь-якої хвороби, особливо хронічної, значно перевищує її наявні клінічні прояви у зв'язку з існуванням доклінічної і післяклінічної фази [203]. Саме післяклінічна фаза характеризується розвитком на протязі певного часу повної чи часткової нормалізації будови тканини.

В зв'язку з цим абсолютно очевидно, що більш-менш повна ліквідація хронічного запального процесу у тканинах пародонта можлива при умові подовження строків ремісії, під час яких слід очікувати максимально можливої нормалізації метаболізму, структури і функції тканин пародонта і, таким чином, перервати "хибне коло" та забезпечити оптимальні умови для лікування генералізованого пародонтита.

Ці факти лягли в основу виділення нами післяклінічної стадії генералізованого пародонтита і зумовили доцільність проведення 2-го курсу лікувальних заходів, спрямованих на ліквідацію залишкових проявів гіпоксії та на оптимізацію процесів регенерації тканин пародонта.

Виходячи з отриманих даних про збереження у тканинах пародонта після курсу лікування "Мікотоном" чи іншими загальноприйнятими фармакологічними засобами обмінних (енергетичних) та структурних порушень, слід вважати доцільним застосування для лікування генералізованого пародонтита на післяклінічній стадії розвитку препаратів метаболічного типу дії. У своїх дослідженнях ми провели II курс лікування хворих на генералізований пародонтит цитопротектором "Мілдронат", що відноситься до цієї групи препаратів.

"Мілдронат" синтезований в Інституті органічного синтезу Латвійської академії наук. На протязі багатьох років в провідних клініках колишнього СРСР, в тому числі і в Київському медичному інституті, проводилось вивчення "Мілдронату" на його застосування в медицині. Починаючи з 80-х років, був розроблений і проведений цикл експериментальних та клінічних робіт, в результаті яких були отримані переконливі дані, які підтверджували ефективність "Мілдронату" як кардіопротектора та антиішемічного засобу, а також при лікуванні бронхіальної астми, судинної патології, дистрофічних захворювань сітчатки, патології ЛОР-органів та деяких інших.

Багатолітнє вивчення механізмів дії "Мілдронату" показало, що він викликає у клітинах ефект прекодиціонування, "тренуючи" ті ферментні системи клітин, що для виробу енергії використовують цукор [204, 205]. При цьому клітина усю додаткову енергію отримує від окислення глюкози, і цей процес не призводить до утворення молочної кислоти. Таким чином, "Мілдронат" діє як фармакологічно тренуюча речовина, що допомагає клітинам на максимальному рівні оптимізувати споживання кисню для отримання енергії. До того ж "Мілдронат" відновлює транспорт АТФ та допомагає клітинам існувати в умовах кисневого голодування, таким чином - володіє цитопротекторною дією. Разом з тим, слід відмітити, що для досягнення позитивного ефекту "Мілдронату", як і будь-якому іншому препаратові, що діє на обмін речовин, необхідний час, щоб через підключення описаних вище механізмів вплинути на життєздатність клітин навколозубних тканин і, зокрема, епітелію ясен, в умовах кисневої недостатності, яка розвивається при генералізованому пародонтиті, особливо при його загостреному перебігу.

В останні роки було також показано, що застосування "Мілдронату" індукує біосинтез NO в ендотелії судин, що зумовлює розширення їх просвітів та збільшує еластичність мембран еритроцитів - тобто володіє позитивним лікувальним ефектом, вкрай важливим в умовах хронічного

запалення тканин пародонта, які відбуваються з порушенням гемомікроциркуляції.

Застосування нами курсового лікування "Мілдронатом" у вигляді інстиляцій у пародонтальні кишені та аплікацій на ясна на протязі 10-11 діб забезпечило у хворих на генералізований пародонтит початкового та I ступеня нормалізацію енергетичного обміну в епітелії ясен, що документується звичайними для цих клітин співвідношення процесів дихання та гліколізу: 54,3% та 45,7% відповідно. Регенераторний процес у епітелії ясен був також завершеним, що свідчить про нормалізацію метаболізму та структури у тканинах пародонта в цілому.

Нормалізувалась ультраструктура мітохондрій та інших органел епітеліальних клітин. Зникли ознаки набряку, розширення міжепітеліальних просторів, прийшла до норми ультраструктура більшості десмосомальних контактів - таким чином структурні основи бар'єрної функції епітелію ясен досягли показників, які забезпечують нормальну захисну функцію багат шарового плоского епітелію ясен.

Віддалені результати у хворих цієї групи простежені через 6 міс., 1 рік та 2 роки. Клінічні, лабораторні та R-логічні показники свідчили про те, що у 70% хворих ремісія хронічного запально-дистрофічного процесу була стійкою на протязі усього часу наглядання; у 20% - загострення генералізованого пародонтита розвинулось через 1,5 роки і було пов'язане з загальним зниженням імунітету та у 10% пацієнтів тривалість ремісії склала 1,3 роки, що також було пов'язане із зниженням загальної реактивності організму на тлі соматичної патології.

Запропонована нами лікувальна схема була застосована також і при лікуванні хворих з загостреним перебігом II та III ступенів генералізованого пародонтита.

Результати проведених досліджень показали, що лікування хворих на генералізований пародонтит II і III ступенів загостреного перебігу за даною схемою не призвело, нажаль, до повної нормалізації метаболізму,

структури та функції епітелію ясен, що, найбільш вірогідно, пов'язане з наявністю у них більш глибоких запальних та деструктивних змін тканин пародонта до початку лікування.

Клінічна та лабораторна симптоматика генералізованого пародонтиту II та III ступенів загостреного перебігу розвивалась на тлі грубих морфологічних порушень бар'єрної функції епітелію ясен.

Застосування курсу протизапальної терапії "Мікотоном" у хворих на генералізований пародонтит II ступеня на протязі 8-9 діб, а при III ступені - 9-10 діб призвело до зменшення клінічних проявів генералізованого пародонтиту (зменшилась кровотеча та гіперемія ясен, зникла гноетеча з пародонтальних кишень, загоїлися виразки, зменшилась рухомість зубів), покращились також і лабораторні показники. В цілому 8-10 добовий курс лікування "Мікотоном" зняв у клініці гостру запальну симптоматику та перевів процес у стадію хронічного перебігу, стійкість якої була однак недостатньою, у зв'язку зі збереженими метаболічними та структурними змінами в тканинах пародонта.

Гістохімічне вивчення енергетичного обміну у клітинах епітелію цих хворих виявило тенденцію до його покращення, яка проявилась деяким підвищенням активності ферментів дихання, пентозного циклу та термінального окиснення при збереженні високих показників гліколізу.

Разом з тим, не дивлячись на достовірне посилення активності оксидоредуктаз порівняно з періодом до початку лікування відмічене покращення процесів оксидоредукції за основними показниками достовірно відрізнялись від рівня контролю (співвідношення процесів дихання та гліколіза складає 39,2% та 60,8% відповідно), що свідчить про збереження тканинної гіпоксії. У зв'язку з цим, процеси репаративної регенерації епітелію ясен дещо затримуються. Однак, фаза проліферації епітеліальних клітин на ділянках їх повного руйнування, завершується і епітеліальний шар відновлює свою безперервність у вигляді 1-2-х рядів гермінативних

клітин, які не мають характерної вертикальної анізоморфності, тобто фаза диференціювання не розвивається.

Морфологічне вивчення епітелію ясен після проведення 2-го курсу лікування "Мілдронатом" на протязі 11-12 діб показало значне покращення його регенерації на всьому протязі. Таке покращення процесів регенерації можна пов'язувати з тим, що лікування "Мілдронатом", обумовило подальшу тенденцію до нормалізації енергетичного обміну у тканинах пародонтита, яка проявилась у епітеліальних клітинах суттєвим відновленням процесів дихання та гліколізу: 52,9% і 47,1% відповідно. Таке співвідношення активностей головних метаболічних шляхів енергетичного обміну і призвело до покращення головних структурних показників епітеліальних клітин, які зберігали, однак, деякі патологічні зміни, що відбивали стан неповної регенерації усіх тканин пародонта.

Розвиток клінічної та лабораторної симптоматики генералізованого пародонтита III ступеня зумовлений, як свідчать дані багатьох авторів [2, 7, 19, 50, 63, 120], тяжкими метаболічними та структурними змінами всіх тканин пародонта. Про це свідчать і результати наших досліджень, які встановили грубі порушення обміну, структури і функції епітеліального бар'єра ясен.

Аналіз результатів застосованої нами схеми лікування генералізованого пародонтита, яка складалася з двох послідовних курсів фармако-терапії у хворих з загостреним перебігом генералізованого пародонтита III ступеня показав, що у таких хворих лікування "Мікотомом" та "Мілдронатом" призвело в підсумку до посилення тканинного дихання на 10%. З них 7% прийшлись на II курс лікування "Мілдронатом", що при такому загальному зниженню дихання (активність СДГ - $1,15\% \pm 0,05$ одиниць активності проти 2,35 од. акт. - у нормі) є досить позитивним результатом, який зумовлює у своїх межах покращення енергетичної забезпеченості функціональної активності тканин пародонта та бар'єрної функції епітелію ясен.

Лікування таких хворих "Мікотоном" на протязі 9-10 днів приводить до значного поліпшення клінічної симптоматики і зменшення ознак загострення патологічного процесу. Зменшуються скарги хворих (зменшується кровотеча, біль у яснах, рухомість зубів, значно зменшується або зникає взагалі виділення гною з пародонтальних кишень), покращується об'єктивна симптоматика (зменшується гіперемія та набряк ясен та інше).

Лабораторні дані також відбивають зменшення ступеня гострих запальних змін.

Відмічене покращання клінічної та лабораторної симптоматики розвивається на фоні виявленої тенденції до деякого покращення відсоткового співвідношення метаболічних шляхів у епітелії ясен (дихання - 41,5%, гліколіз - 59,3% проти 38,5% та 61,5% відповідно до початку лікування "Мікотоном").

Застосування у хворих цієї групи курсового лікування, "Мілдронатом" на протязі 12-14 діб веде до подальшого покращення стану тканин пародонта як за клінічними, лабораторними, так і за морфологічними тестами.

Відбувається подальше достовірне покращення відсоткового співвідношення метаболічних шляхів у епітелії ясен, показники якого після проведення курсу лікування "Мілдронатом", сягають 47,7% (дихання) та 52,3% (гліколіз). Ці дані свідчать про збереження у тканинах пародонта ознак гіпоксії, однак ступінь її під впливом проведеної фармакотерапії значно знижується (Рис.4.1).

В цілому, показники метаболізму та структури епітелію ясен після застосування курсового лікування "Мілдронатом" достовірно покращуються, порівняно з аналогічними після застосування тільки курсу проти-запального лікування, що позитивно характеризує дію цього препарату.

Разом з тим, слід відмітити, що у хворих на II, а особливо на III ступінь генералізованого пародонтита повного відновлення метаболізму і

структури епітелію не відбувається. Зберігаються помірно виражені ультраструктурні зміни мітохондрій, органел синтезу, ядерних структур; на ділянках пошкодження десмосомальних контактів міжклітинні простори нерівномірно розширені. Все це свідчить про структурну неповноцінність епітеліального бар'єра на важких стадіях генералізованого пародонтита.

Аналізуючи результати віддалених спостережень, ми дійшли висновку про доцільність використання 2-го курсу лікування цитопротектором "Мілдронат" на післяклінічній стадії генералізованого пародонтита і у хворих на II та III ступінь розвитку. Тривалість періодів ремісії (хронічного перебігу) у таких хворих в цілому подовжується на 50-75%.

Таким чином, результати наших досліджень дозволяють погодитись з думкою авторів "Мілдроната", які стверджують, що базуючись на глибокому розумінні механізмів дії препарату можна досягти успіху в його застосуванні для лікування хворих, які страждають від порушення кровообігу та розвитку гіпоксії будь-яких тканин; це в повній мірі відноситься до особливостей патологічних змін, які розвиваються у тканинах пародонта при генералізованому пародонтиті і становлять показання до застосування "Мілдроната". Разом з тим на післяклінічній стадії розвитку генералізованого пародонтита можливе застосування і інших препаратів метаболічного типу дії, яким властивий антигіпоксичний ефект.

Результати проведених комплексних досліджень дозволяють дійти висновку, що розвиток клінічної симптоматики генералізованого пародонтита прямо корелює з рівнем бар'єрної функції епітелію ясен, яка визначається станом його метаболізму та структури. В динаміці генералізованого пародонтита захисна функція епітелію ясен значно порушується у зв'язку з розвитком у клітинах епітелію гіпоксії та енергетичних змін. Гіпоксія, у свою чергу, сприяє посиленню процесів перекисного окислення ліпідів, що веде до альтерації як епітелію ясен, так і усіх тканин пародонта.

Рівень альтерації епітелію ясен в динаміці генералізованого пародонтита корелює з недостатністю його регенерації. Все це свідчить про необхідність включення у комплекс терапевтичних засобів при генералізованому пародонтиті патогенетично спрямованого лікування.

Проведені дослідження показали також що застосування курсу протизапальної терапії загостреного перебігу генералізованого пародонтита (як загальноприйнятими фармпрепаратами, так і біосорбентом "Мікотон") досить швидко знімають клінічні та лабораторні симптоми гострого запалення, однак не відновлюють метаболізм і структуру тканин пародонта, про яку ми судили за станом морфологічних показників епітелію ясен. Дослідження показали, що у тканинах зберігаються ознаки гіпоксії, яка продовжує індукувати посилення процесів перекисного окислення ліпідів, а отже і альтерацію тканин пародонта. В пошкодженному епітелії ясен розвивається тільки проліферативна фаза репаративної регенерації, в зв'язку з чим на цьому етапі лікування генералізованого пародонтита бар'єрна функція епітелію ясен повністю не відновлюється. Все це свідчить про те, що клінічні прояви генералізованого пародонтита після проведення протизапальної терапії купуються, однак у тканинах пародонта процес відновлення не завершується, тобто хвороба переходить у так звану післяклінічну стадію, яка потребує подальшого лікування.

Отримані нами дані про збереження у тканинах пародонта метаболічних, особливо енергетичних порушень, дозволили нам рекомендувати в якості лікувальних засобів препарати метаболічного типу дії і, зокрема, "Мілдронат", який при місцевому застосуванні у хворих на генералізований пародонтит початкового та I ступеня забезпечив купування, а при генералізованому пародонтиті II і III ступенів - зменшення ознак гіпоксії, що стало основою подальшого покращення репаративної регенерації тканин пародонта. Це дозволило нормалізувати при генералізованому пародонтиті початкового та I ступеня структурні основи бар'єрної функції епітелію ясен, а при II - III ступенях значно покращити їх показники. В ці-

лому застосування 2-х курсів фармакологічного лікування генералізованого пародонтита забезпечило подовження періодів ремісії, тривалість яких корелювала із ступенем захворювання (Табл.4.1).

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать, що незважаючи на те, що генералізований пародонтит - це хронічне рецидивуюче захворювання, в основі якого лежать запальні та альтеративні зміни навколозубних тканин і добитися повного їх відновлення неможливо, застосування запропонованої нами лікувальної схеми забезпечує подовження термінів ремісії (клініко-морфологічної стабілізації). Це, в свою чергу, призводить до зниження темпів прогресування альтеративних змін в тканинах пародонта та динаміки патологічного процесу в цілому.

Висновки

1. В роботі вирішена актуальна медична задача - удосконалене лікування генералізованого пародонтита на основі вивчення особливостей ушкодження та репаративної регенерації епітеліального бар'єра ясен і корекції виявлених порушень використання препаратів метаболічного типу дії з антигіпоксичним ефектом.
2. Розвиток клінічних симптомів генералізованого пародонтита прямо корелює з характером і ступенем метаболічних та структурних змін покритого епітелію ясен, а також з рівнем завершеності регенераторних процесів у ньому, що в комплексі і визначає стан його захисної функції.
3. У перебігу хронічного запально-дистрофічного процесу у тканинах пародонта при генералізованому пародонтиті доцільно виділяти, окрім загальноприйнятих доклінічної та стадії клінічних проявів, післяклінічну стадію. Післяклінічна стадія розвивається після проведення курсу проти-запальної терапії і характеризується відсутністю наявної клінічної симптоматики запалення при збереженні метаболічних та структурних змін в навкол зубних тканинах. Останні проявляються порушенням регенерації та бар'єрної функції епітелію ясен.
4. Порушення регенерації епітелію ясен проявляються збереженням у клітинах після проведення протизапального лікування енергетичних змін та гіпоксії (співвідношення процесів тканинного дихання та гліколізу в епітелії ясен в нормі становить відповідно 54,3% і 45,7%; після проведення I курсу протизапальної терапії початкового та I ступеня генералізованого пародонтита - 50,3% і 49,7%; II ступеня генералізованого пародонтита - 39,2% і 60,8%, а III - ступеня 41,5% і 59,5%), які гальмують розвиток фази клітинного диференціювання, що в цілому є передумовою неспроможності бар'єрної функції епітелію ясен і однією з причин скорочення періодів ремісії генералізованого пародонтита .
5. Зміни тканин пародонта на післяклінічній стадії генералізованого

пародонтита потребують цілеспрямованої фармакологічної корекції. Рациональним є застосування препаратів метаболічного типу дії з антигіпоксичним ефектом, одним з представників яких є "Мілдронат". Застосування "Мілдроната" обумовлює нормалізацію в епітелії ясен відсоткового співвідношення активності ферментів дихання та гліколізу при лікуванні генералізованого пародонтита початкового та I ступенів відповідно до 54,3% і 45,7%, а при лікуванні генералізованого пародонтита II та III ступенів забезпечує його тенденцію до нормалізації (при генералізованому пародонтиті II ступеня : відповідно 52,9% і 47,1%, а при генералізованому пародонтиті III ступеня: 47,7% і 52,3%).

6. Результати лікування хворих на генералізований пародонтит загостреного перебігу шляхом застосування двох послідовних курсів фармакологічних препаратів (у наших дослідженнях: "Мікотон" та "Мілдронат") забезпечують максимальний розвиток регенераторних процесів в навкол зубних тканинах та в епітелії ясен, та достовірно (на 50-75%) продовжують строки ремісії генералізованого пародонтита.

7. Виходячи з отриманих даних, слід рекомендувати впровадження в стоматологічну практику профілактичних курсів лікування генералізованого пародонтита хронічного перебігу препаратами метаболічного типу дії з антигіпоксичним ефектом (зокрема "Мілдронатом"), частота яких прямо залежить від ступеня патологічного процесу: при генералізованому пародонтиті початкового та I ступеня - через 10-12 міс.; при генералізованому пародонтиті II ступеня - через 8-10 міс.; при генералізованому пародонтиті III ступеня - через 6-8 міс. після завершення повного комплексного курсу лікування з використанням протизапальних та метаболічних фармпрепаратів.

Практичні рекомендації

На підставі отриманих в результаті проведених досліджень фундаментальних даних про особливості альтерації та репарації епітелію ясен при різному перебігу генералізованого пародонтита запропоновані наступні практичні рекомендації:

- в практичній роботі лікаря-пародонтолога доцільно звертати увагу на існування окрім доклінічної стадії генералізованого пародонтита та стадії клінічних проявів, післяклінічної стадії генералізованого пародонтита;
- вона розвивається після проведення комплексу протизапальних лікувальних заходів і характеризується купуванням основних скарг і клінічної симптоматики запалення при збереженні метаболічних (енергетичних) і структурних порушень у тканинах пародонта, про що свідчать залишкові ознаки гіпоксії і структурних змін у епітелії ясен;
- післяклінічна стадія генералізованого пародонтита потребує цілеспрямованої фармакологічної корекції препаратами метаболічного типу дії з антигіпоксичним ефектом, представником котрих є цитопротектор "Мілдронат";
- розроблена нова схема лікування генералізованого пародонтита, яка передбачає застосування 2-х послідовних курсів фармакотерапії: біосорбентом "Мікотон", що має антизапальні, антибактеріальні (пригнічує розвиток патогенних бактерій, вірусів, простіших і грибів), імуномодуючі, знеболюючі властивості, а також прискорює загоєння ран, у вигляді аплікацій на ясна та інстиляцій у пародонтальні кишені (курс лікування 7-10 днів) з послідовним застосуванням цитопротектора з антигіпоксичним ефектом "Мілдронат" (10% розчину - ампульована форма), у вигляді аплікацій на ясна та інстиляцій у пародонтальні кишені на протязі 10-14 днів.

Клінічними ознаками позитивного застосування курсового лікування

біосорбентом "Мікотон" є купування гострих запальних симптомів генералізованого пародонтита, що свідчить про перехід захворювання в післяклінічну стадію.

Курсове лікування цитопротектором "Мілдронат" зумовлює оптимізацію процесів відновлення епітелію ясен і тканин пародонта та достовірно подовжує строки ремісії генералізованого пародонтита.

- Частота проведення профілактичних курсів лікування генералізованого пародонтита хронічного перебігу препаратами метаболічного типу дії з антигіпоксичним ефектом (зокрема "Мілдронатом") прямо залежить від ступеня патологічного процесу: генералізований пародонтит початкового та I ступенів - через 10-12 міс.; генералізований пародонтит II ступеня - через 8-10 міс.; генералізований пародонтит III ступеня - через 6-8 міс. після завершення повного курсу лікування протизапальними та метаболічними фармпрепаратами.

Список використаних джерел

1. Вишняк Г.Н. Генерализованные заболевания пародонта (пародонтоз, пародонтит).-Киев,1999.-216с.
2. Данилевский Н.Ф., Борисенко А.В. Заболевания пародонта.-К.: Здоров'я, 2000.-461с.
3. Дмитриева Л.А. Современные аспекты клинической пародонтологии.- М.: Медпресс, 2001.-125с.
4. Белоклицкая Г.Ф. Возможности антиоксидантной коррекции перекисного окисления липидов при заболеваниях пародонта разной тяжести //Современная стоматология.-2000.-№1(9).-С.38-42.
5. Lappin D.F., Koulouri O., Radvar M., Hodge P., Kinane D.F. Relative proportions of mononuclear cell types in periodontal lesions analysed by immunohistochemistry //J.Clin.Periodontol.-1999.-Mar;26(3).-P.183-199.
6. Yamazaki K., Nakajima T., Ohsawa Y., Tabeta K., Yoshie H., Sakurai K., Seymour G.J. Selective expansion of T cells in gingival lesions of patients with chronic inflammatory periodontal disease //Clin.exp.immunol.-2000.-Apr;120(1).-P.154-161.
7. Иванов В.С. Заболевания пародонта.-М.: Медицина, 1981.-254с.
8. Борисенко А.В., Линовницкая О.В. Роль микробных ассоциаций и "Helicobacter pylori" в развитии генерализованного пародонтита //Современная стоматология.-2000.-№3(11).-С.40-42.
9. Wassenaar A., Reinhardus T., Thepen L., Abraham-Inpijn, Kievits F. Cloning, characterization, and antigen specificity of T-lymphocyte subsets extracted from gingival tissue of chronic adult periodontitis patients //Infect.Immun.-1995.-63.-P.2147-2153.
10. Jotwani R., C.W.Cutler. Adult periodontitis - specific bacterial infection or chronic inflammation? //J.Med.Microbiol.-1998.-47.-P.187-188.

11. Шматко В.І., Голубева І.М., Остапко О.І. Регіонарна імуномодуляція в комплексній терапії стоматитів //Вісник стоматології.-1997.-№3.- С.360-363.
12. Takahashi K., Mooney J., Frandsen E.V., Kinane D.F. IgG and IgA subclass mRNA-bearing plasma cells in periodontitis gingival tissue and immunoglobulin levels in the gingival crevicular fluid //Clin.Exp.Immunol.-1997.-Jan;107(1).-P.158-165.
13. Myint M., Odden k., Schreurs O., Halstensen T.S., Schenck K. The gingival plasma cell infiltrate in HIV-pjsitive patients with periodontitis is disorganized //J. Clin. Periodontol.-1999.-Jun;26(6).-P.358-365.
14. Segnier S., Godeau G., Brousse N. Immunohistological and morphometric analysis of intraepithelial lymphocytes and Langerhans cell in healthy and diseased human gingival tissues //Arch.Oral.Biol.-2000.-Jun;45(6).-P.441.
15. Лепехина Л.И. Клиническая гистохимия патологической дифференцировки эпителия десны при пародонтите: Дисс.канд.мед.наук.-Воронеж.-1977.-20с.
16. Кунин А.А., Ипполитов Ю.А., Лепехина Л.И. Функциональная морфологи эпителия десны при пародонтите и заболеваниях слизистой оболочки полости рта //Сборник тезисов I съезда Международного союза ассоциаций патологоанатомов.-М.: 1995.-с.95.
17. Кунин А.А., Ипполитов Ю.А., Лепехина Л.И., Быков Э.Г. Клиническая гистохимия барьерной функции слизистой оболочки десны при пародонтите //Стоматология.-2001.-№1.-С.13-16.
18. Dale B.A., Lonsdale-Eccles J.D., Lynley A.M. Ywo - dimensional analysis of proteins of rat oral epithelia and epidermis //Arch.Oral.Biol.-1982.-N27.-P.529-533.
19. Григорьян А.С., Грудянов А.И. Ключевые звенья патогенеза заболеваний пародонта в свете данных цитоморфометрического метода исследований //Стоматология.-2001.-№1.-С.5-8.

20. Finley I.A., Falkow D.J., 1989. Цит. за Дмитрієвою Л.А. Сучасні аспекти клінічної пародонтології.-М.: Медпрес, 2001.-125с.
21. Frete D.F., 1995. Цит. за Дмитрієвою Л.А. Сучасні аспекти клінічної пародонтології.-М.: Медпрес, 2001.-125с.
22. Данилевський Н.Ф. Систематика захворювань пародонта //Вісник стоматології.-1994.-№1.-С.17-21.
23. Parma G. Parodontopathien.- Y.A.Barth verlag, Leipzig.-1960.-S203.
24. Kötzschke H. Leitfaden der Parodontologie.-Leipzig,1969.-125s.
25. Ясиновський М.А. Фізіологія, патологія і клініка слизових оболонок.-Харьков: Госмедиздат УРСР, 1931.-164с.
26. Пирс Э. Гистохімія теоретическа і прикладна: Пер. с англ.-М.: Іноземна література, 1962.-962с.
27. Рыбаков А.И., Иванов В.С. Клініка терапевтичної стоматології.-М.: Медицина, 1980.-320с.
28. Иванов В.С. Заболевания пародонта.-М.: Медицина, 1998.-296с.
29. Данилевський М.Ф. Міжзубний сосочок, його запалення, лікування і профілактика.-К.: Державне медичне видавництво УРСР, 1958.-103с.
30. Марков А.В. Вплив мінеральної води курорту Моршин на мікрофлору пародонтальних кишень //Матеріали I (VIII) з'їзду асоціації стоматологів України (30 листопада - 2 грудня 1999).-Київ,1999.-С.219-220.
31. Мельничук Г.М., Пожарицька М.М., Морозова Л.В., Мельничук С.С. Нормалізація мікрофлори ротової порожнини у хворих на хронічний генералізований пародонтит пробіотиком "Ацилакт" //Матеріали I (VIII) з'їзду асоціації стоматологів України (30 листопада - 2 грудня 1999).-Київ,1999.-С.221-222.
32. Самойленко А.В. Генералізований пародонтит, асоційований з кампіобактеріальною інфекцією //Матеріали I (VIII) з'їзду асоціації стоматологів України (30 листопада - 2 грудня 1999).-Київ,1999.-С.245-247.

33. Сивовол С.И. Первичные факторы в этиологии и патогенезе воспалительных заболеваний пародонта //Стоматология.-2001.-№1.- С.37-38.
34. Цепов Л.М., Николаев А.И. К пересмотру вопросов патогенеза и принципов лечения хронического генерализованного пародонтита //Российский стоматологический журнал.-2001.-№3.-С.43-45.
35. Ten Napel J.H., Theilade J., Natsson L., Attstrom R. Ultrastructure of developing subgingival plaque in beagle dogs //J.Clin.Periodontol.1985.- N12(7).- P.507-524.
36. Montgomery E.M., White R.R. Kinin generation in the gingival inflammatory response to topically applied bacterial lipopolysaccharides //J.Dent.Res. 1986.- Feb; 65(2).- P.113-117.
37. Saglie F.R., Pertuiset J.H., Rezende M.T., Sabet M.S., Raoufi D., Carranza F.A. Jr. Bacterial invasion in experimental gingivitis in man //J.Periodontol.- 1987.- N58.- P.837-846.
38. Kono T., Takigawa M., Nishimura F., Takashiba S., Nakagawa M., Maeda H., Arai H., Nagai A., Kurihara H., Murayama Y. Host defensive, immunological, and microbiological observations of an early-onset periodontitis patient with virus-associated hemophagocytic syndrome //J.Periodontol.-1997.-N68(12).- P.1223-1230.
39. Contreras A., Zadeh H.H., Nowzar H., Slots J. Herpesvirus infection of inflammatory cells in human periodontitis //Oral.Microbiol.Immunol.-1999.- Aug; 14(4).-P.206-212.
40. Steinsvoll S., Halstensen T.S., Schenck K. Extensive expression of TGF-beta1 in chronically-inflamed periodontal tissue //J.Periodontol.1999.- Jun;26(6).- P.366-373.
41. Biesbrock A., Yen C.H. Relationship of surface epithelium concentrations of IL-1 alpha and IL-1 beta to clinical inflammation during experimental gingivitis //Monogr.Oral. Sci.-2000.-N17.-P.20-31.

42. Ishikawa I., Nakashima K., Koseki T., Nagasawa T., Watanabe H., Arakawa S., Nitta H., Nishihara T. Induction of the immune response to periodontopathic bacteria and its role in the pathogenesis of periodontitis //Periodontol.-2000.-1997.-Jun;14.-P.79-111.
43. Pollanen M.T., Salonen J.I., Grenier D., Vitto V.J. Epithelial cell response to challenge of bacterial lipoteichoic acids and lipopolysaccharides in vitro //J.Med.Microbiol.-2000.-Mar;49(3).-P.245-252.
44. Matsuki Y., Yamamoto T., Hara K. Localization of interleukin-1 (IL-1) mRNA-expressing macrophages in human inflamed gingival and IL-1 activity in gingival crevicular fluid //J.Periodontal.Res.-1993.-Jan;28(1).-P.35-42.
45. Lundgvist C., Baranov V., Teglund S., Hammarstrom S., Hammarstrom M.L. Cytokine profile and ultrastructure of intraepithelial gamma delta T cells in chronically inflamed human gingival suggest a cytotoxic effector function //J. Immunol.-1994.-ep 1.- 53(5).-P.2302-2312.
46. Nunes I.P., Johannessen A.C., Matre R., Kristoffersen T. Epithelial expression of HLA class II antigens and Fc gamma receptors in patients with adult periodontitis //J.Clin.Periodontol.-1994.-Sep;21(8).-P.526-532.
47. Rautemaa R., Meri S. Protection of gingival epithelium against complement-mediated damage by strong expression of the membrane attack complex inhibitor protection (CD59) //J.Dent.Res.-1996.-Jan;75(1).-P.568-574.
48. Abou-Azma N.E., Ghoneim S., Abdel-Razzak M.Y. Distribution of keratin polypeptides in adult, juvenile and rapidly progressive periodontitis //Egypt. Dent.J.-1994.-Jan;40(1).-P.611-616.
49. Pritlove-Carson S., Charlesworth S., Morgan P.R., Palmer R.M. Cytokeratin phenotypes at the dento-gingival junction in relative health and inflammation, in smokers and nonsmokers //Oral.Dis.-1997.-Mar;3(1).-P.19-24.

50. Calvo Mateo M.A., Ruiz Marcellan M.C., Banares Agustin M.V., Padros Fradrera A., Sada Moreno e. Morphological and immunohistochemical aspects of the biological seal in Klockner's dental implants: study of 15 cases //Implant. Dent.-1998.- 7(2).-P.103-112.
51. Kornman K.S., Page R.Sc., Tonetti M.S. The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players //Periodontol.-2000.-1997.-Jun;14.-P.33-53.
52. Пруднікова А.П., Козловський С.І., Пруднікова І.О. Вікові показники гемограми та моноцитограми в осіб з інтактним пародонтом та хворих на пародонтит //Матеріали І (VIII) з'їзду асоціації стоматологів України (30 листопада - 2 грудня 1999).-Київ,1999.-С.238.
53. Грудянов А.И., Безрукова И.В., Рабухина Н.А. Морфологические особенности строения зубов у лиц с быстро прогрессирующим пародонтитом //Стоматология.-2000.-№1.-С.17-19.
54. Checchi L., Biagini G., Zucchini C., De Luca M. Clinical and morphologic response to interdental brushing therapy //Quintessence Int.-1991.-Jul; 22(7).-P.540.
55. Bimstein E., Matsson L., Soskolne A.W., Lustmann J. Histologic characteristic of the gingiva associated with the primary and permanent teeth of children //Pediatr.Dent.-1994.-May;16(3).-P.206-210.
56. Kondo T., Kido M.A., Kiyoshima T., Yamaza T., Tanaka T. An immunohistochemical and monastral blue-vascular labelling study on the involment of capsaicin-sensitive sensory innervation of the junctional erithelium in neurogenic plasma extravasation in the rat gingiva //Arch.Oral.Biol.-1995.-Oct;40(10).-P.931-940.
57. Mackenzie I.C., Tonetti M.S. Formation of normal gingival epithelial phenotypes around osseo-integrated oral implants in humans //J.Periodontol.-1995.-Nov;66(11).-P.933-943.

58. Hillmann G., Dogan S., Geurtsen W. Histopathological investigation of gingival tissue from patients with rapidly progressive periodontitis //J.Periodontol.-1998.-Feb;69(2).-P.195-208.
59. Maiorano E., Favia G. Langerhans cells in periimplantar gingival tissues: an immunohistochemical study of 14 cases //Boll.soc.Ital.Biol.Sper.-1994.-Oct;70(10-11).-P.257-263.
60. Casasco A., Casasco M., Calligaro A., Reguzzoni M., Marrone G., Romeo E. Localization of proliferating cell nuclear antigen-immunoreactivity in human dental pulp and gingiva //Bull.Group.Int.Rech.Sci.Stomatol.Odontol.-1996.-Jun;39(3-4).-P.81-85.
61. Winning T., Gemmell E., Polak B., Savage N/W., Seymour G.J., Walsh L.J. Expression of CD1a monocytes cultured with supernatants from periodontally diseased gingival epithelial cells //Oral.Dis.-1996.-Dec;2(4).-P.247-252.
62. Kunitatsu K., Ozaki Y., Hara Y., Aoki Y., Yamamoto K., Kato I. Immunohistochemical study of cathepsin G and medullasin in inflamed gingival tissues from periodontal patients //J.Periodontol.Res.-1997.-Feb;32(2).-P.264-270.
63. Xiao Y., Bunn C.L., Bartold P.M. Immunohistochemical demonstration of the plasminogen activator system in human gingival tissues and gingival fibroblasts //J.Periodontol.Res.-1998.-Jan;33(10).-P.17-26.
64. Weinberg A., Krisanaprakornkit S., Dale B.A. Epithelial antimicrobial peptides review and significance for oral applications //Crit.Rev.Oral.Biol.Med.-1998.-9(4).-P.399-414.
65. Pollanen M.T., Salonen J.I. Effect of short chain fatty acids on human gingival epithelial cell keratins in vitro //Eur.J.Oral.Sci.-2000.-Dec;108(6).-P.523-529.
66. Iwata M. Glycosaminoglycans of gingival epithelium and connective tissue during experimental periodontitis in dogs //Nippon.Shishubyo.Gakkai.Kaishi.-1998.-Dec;30(4).-P.1008-1020.

67. Yumet J.A., Polson A.M. Gingival wound healing in the presence of plaque-induced inflammation //J.Periodontal.Res.-1985.-Feb;56(2).-P.107-119.
68. Isogai E., Isogai H., Sawada H., Ito N. Bacterial adherence to gingival epithelial cells of rats with naturally occurring gingivitis //J.Periodontal.Res.-1986.-Apr;57(4).-P.225-230.
69. Saglie F.R., Pertuiset J.H., Rezende M.T., Sabet M.S., Raoufi D., Carranza F.A. Jr. Bacterial invasion in experimental gingivitis in man //J. Periodontol.-1987.-N58.-P.837-846.
70. Suzumura Y., Kameyama Y., Mizutani M., Kato M., Kondo K., Mabuchi R. Long junctional epithelium produced by application of bacterial protease in rats //J. Periodontol.- 1989.- May;24(3).- P.217-221.
71. Juhl M., Holmstrup P. Epithelial alpha-naphthyl acetate esterases in the green vervet monkey gingiva before and after periodontal surgery and during tooth eruption //Scand.J.Dent.Res.-1993.-Apr;101(2).-P.92-97.
72. Garmick J.J. Long junctional epithelium: epithelial reattachment in the rat //J. Periodontol.-1977.-Nov;48(11).-P.722-729.
73. Polson A.M., Caton J.G., Yeaple R.N., Zander H.A. Histological determination of probe tip penetration into gingival sulcus of humans using an electronic pressure-sensitive probe //J.Periodontol.-1980.-Dec;7(6).-P.479-488.
74. Vogel R.I., Alfano M.J., Manhold J.H. The effect of intrasulccular brushing on sulcular epithelial permeability //J.Periodontol.-1981.-May;52(5).-P.244-250.
75. Garnick J.J., Singh B., McKinney R.V. Maintenance of long junctional epithelium in the rat //J.Dent.Res.-1982.-May;61(5).-P.681-685.
76. Beaumont R.H., O'Leary T.J., Karfrawy A.H. Relative resistance of long junctional epithelial adhesions and connective tissue attachments to plaque-induced inflammation //J.Periodontol.-1984.-Apr;55(4).-P.213-223.

77. Brex M.C., Lehmann B., Siegwart C.M., Gehr P., Lang N.P. Observations on the initial stages of healing following human experimental gingivitis. A clinical and morphometric study //J.Clin.Periodontol.-1988.-Feb;15(2).-P.123-129.
78. Reuland-Bosma W., Liem R.S., Jansen H.W., van Dijk L.J., van der Weele L.T. Morphological aspects of the gingiva in children with Down's syndrome during experimental gingivitis //J.Clin.Periodontol.-1988.-May;15(5).-P.293-302.
79. Schroeder H.E., Rossinsky K., Listgarten M.A. Sulcus and coronal junctional epithelium in mild gingivitis. A retrospective study //Schweiz.Monatsschr.Zahnmed.-1989.-99(10).-P.1131-1142.
80. Gelfand H.B., Ten Cate A.R., Freeman E. The keratinization potential of crevicular: an experimental study //J.Periodontol.-1978.-Mar;49(3).-P.113-118.
81. de Almeida O.P., Bohm G.M. Vascular permeability in the rat gingiva. A model of vessel response in chronic inflammation //J.Pathol.-1979.-Jan;127(1).-P.27-34.
82. Bye F.L., Caffesse R.G., Nasjleti C.E. The effect of different plaque control modalities on the keratinizing potential of the sulcular epithelium in monkeys //J.Periodontol.-1980.-Nov;51(11).-P.632-641.
83. Patsakas A., Demetriou N., Angelopoulos A. Melanin pigmentation in human gingiva //J.Periodontol.-1981.-Nov;52(11).-P.701-704.
84. Caffesse R.G., Nasjleti C.J., Kowalski C.J., Castelli W.A. The effect of mechanical stimulation on the keratinization of sulcular epithelium //J.Periodontol.-1982.-Feb;53(2).-P.89-92.
85. Nasjleti C.E., Caffesse R.G., Kowalski C.J. Dextran-induced inflammation and effect on keratinized gingival epithelium in monkeys //J.Periodontol.-1984.-Sep;55(9).-P.531-535.
86. Caffesse R.G., Nasjleti C.E., Kowalski C.J. Carrageenan-induced inflammation and its effects on mitotic activity and keratinization of gingival

- epithelium. A histologic and autoradiographic study //J.Clin.Periodontol.-1985.-Mar;56(3).-P.132-138.
87. Евдокимов А.И. Об этиологии и патогенезе альвеолярной пиореи //Стоматология.-1937.-6.-С.47-49.
 88. Евдокимов А.И. К вопросу о патологической анатомии, этиологии и патогенезе пародонтоза //Стоматология.-1937.-6.-С.47-49.
 89. Янишевский К.А. Фітотерапія у комплексному лікуванні захворювань пародонта в осіб, хворих на ішемічну хворобу серця //Матеріали I (VIII) з'їзду асоціації стоматологів України (30 листопада - 2 грудня 1999).-Київ,1999.-С.272-273.
 90. Атанасова Ел., Свраков Д., Дюлгерова Ел. Разпространение пародонтопатии при атеросклеротисни и сердечно-съдови заболявания //Stomatologija, Sofia.-1974.-N2.-S.86-91.
 91. Мигущенко Н.И. О взаимосвязи пародонтоза с другими патологическими состояниями организма //В кн.: Проблемы терапевтической стоматологии (под ред. проф. И.О.Новика).-Киев: Здоров'я.-1968.-С.76-78.
 92. Молчанова К.А. Морфологические изменения тканей зуба и амфодонта при гипертонической болезни //Стоматология.-1952.-№3.-С.17-21.
 93. Паникаровский В.В. Материалы к морфологии нервно-сосудистого аппарата при пародонтозе //Теория и практика стоматологии, Труды ин-та.-М.-1961.-вып.5.-С.131-138.
 94. Ельшанская М.П. Морфологическое изучение костной ткани альвеолярного отростка при пародонтозе у больных атеросклерозом //Пародонтоз, Труды VIII расширенного пленума правления Всесоюзного научного общества стоматологов, 4-й выездной сессии ЦНИИС и научной сессии Одесского НИИС (13-15 апреля 1966).-М.-1967.-С.168-172.

95. Малько Е.В. Роль атеросклероза межальвеолярных артериол челюстей в патогенезе пародонтоза //Стоматология.-1968.-3.-С.84-85.
96. Castelli W.A., Diaz-Percy R., Nasileti C.E., Caffesse R.G. Effect of Renovascular Hypertension on the Morphology of Oral Blood Vessels //Oral.Surg.-1978.-v.46.-N4.-P.576-582.
97. Серов В.В., Смоленский В.С., Каминская Л.И., Митин К.С., Ляшко Е.Я., Березовская Е.К., Оганесова В.Т. Диабетическая микроангиопатия по данным клиники и биопсии (почки и кожа) //Микроциркуляция. Функция и структура. Материалы I Всесоюз.конф. по микроциркуляции (ноябрь, 1972). Под ред.акад. АМН СССР А.М.Чернуха и член-корр. АМН СССР В.В.Куприянова.-М.,1972.-С.17-18.
98. Каминский Л.А. Особенности ультраструктуры капилляров мышц при сахарном диабете и атеросклерозе //Ультраструктура сердечно-сосудистой системы в норме и патологии. Материалы симпозиума.-Тбилиси: Мецниереба.-1976.-С.82-84.
99. Sznajder N., Carraro J.J., Rugna S., Seredaj M. Periodontal Findings in Diabetic and Nondiabetic Patients //J.Periodont.(Chic.).-1978.-v.49,N9.-P.445-448.
100. Seppala B., Sorsa T., Ainamo J. Morphometric analysis of cellular and vascular changes in gingival connective tissue in long-tern insulin-dependent diabetes //J.Periodontol.-1997.-Dec;68(12).-P.11237-45.
101. Laskownicka U. Stan lozyska naczyniowwego u ludzi chorych na cukrzyce //Czasopismo stomatologiczne.-Warszaaawa,1978.-t.XXXI,N4.-S.405-411.
102. Рубан О.І., Даценко В.Я. Антибактеріальна терапія генералізованого пародонтиту у хворих на цукровий діабет //Матеріали I (VIII) з'їзду асоціації стоматологів України (30 листопада - 2 грудня 1999).-Київ, 1999.-С.242-243.

103. Паламарчук Ю.П. К вопросу о патологии зубов и тканей пародонта у больных сахарным диабетом //Тезисы докладов IV Республиканского съезда стоматологов УССР.-Киев.-1970.-С.133-134.
104. Генкин М.Э. Заболевания пародонта у детей, больных сахарным диабетом (клиническое исследование): Автореф.дисс.канд.мед.наук.-М.,1971.-25с.
105. Пожарицкая М.М. Изучение особенностей углеводного обмена при пародонтозе и сахарном диабете (клинико-биохимическое исследование): Автореф.дисс.канд.мед.наук.-М.,1971.-25с.
106. Швець Л.Г., Іщенко Л.В., Кізим О.Й., Ткачук Н.М., Марковська О.С. Лікування захворювань пародонта та слизової оболонки ротової порожнини у хворих на цукровий діабет //Матеріали I (VIII) з'їзду асоціації стоматологів України (30 листопада - 2 грудня 1999).-Київ, 1999.-С.269-270.
107. Rabinowitz J.L., Brager L., Bailey T.A., Stelton J.W., Cohen D.W. Polysaccharides and the absence of glycogen in the gingiva from normal and diabetic patients //Arch.oral.Biol.-1970.-v.15,N12.-P.1307-1314.
108. Ramamurthy N.S., Zebrowski E.J., Golub L.M. The effect of alloxan diabetes on gingival collagen metabolism in rats //Arch.oral.Biol.-1972.-v.17,N11.-P.1551-1560.
109. Laskownicka U. Morfologia rąbka dziąsłowego w cukrzycy //Czas.stomatol.-1978.-t.31, N 10.-S.959-964.
110. Удовицкая Е.В. Функциональное состояние щитовидной железы при пародонтозе у женщин //Стоматология.-1970.-т.19,№6.-С.20-22.
111. Удовицкая Е.В. Функция коры надпочечников при пародонтозе у женщин //Стоматология.-1970.-т.19,№6.-С.22-24.
112. Лашене Я., Станионе Я. Функционально-морфологическое состояние щитовидной железы у больных пародонтозом //Труды стоматологов Литовской ССР.-Каунас.-1970,т.5.-С.134.

113. Луговская К.А. Некоторые показатели функционального состояния коры надпочечников при пародонтопатиях юношеского возраста //Тезисы докладов IV Республиканского съезда стоматологов УССР.- Киев.-1970.-С.127-128.
114. Білоклицька Г.Ф. Структура запальних захворювань пародонта у жінок з ускладненим перебігом вагітності //Матеріали I (VIII) з'їзду асоціації стоматологів України (30 листопада - 2 грудня 1999).-Київ, 1999.- С.172-173.
115. Богдан А.С. Структурно-функціональний стан пародонта та опорного скелета у жінок у пре- та постменопаузі //Матеріали I (VIII) з'їзду асоціації стоматологів України (30 листопада - 2 грудня 1999).-Київ, 1999.-С.173-174.
116. Вишняк Г.Н. Пародонтоз у девочек-подростков при дисфункции половых желез //Стоматология.-1979.-№2.-С.57-59.
117. Вишняк Г.Н., Гордієнко В.М. Клініко-лабораторні та експериментально-морфологічні обґрунтування нейроендокринного аспекту патогенезу генералізованих захворювань пародонта //Матеріали I (VIII) з'їзду асоціації стоматологів України (30 листопада - 2 грудня 1999).-Київ, 1999.-С.179-180.
118. Мащенко І.С., Корсак Я.В. Фізіологічна поліморфність генералізованого пародонтиту у ліквідаторів аварії на ЧАЕС //Вісник стоматології.-2000.-№4.-С.25-27.
119. Губаревская В.Л. Состояние пародонта при изменении баланса половых гормонов (клинико-морфологическое исследование). Автореф.диск.канд. мед.наук. Л.,-1973.-24с.
120. Чучмай Г.С. Роль гингивита беременных в развитии воспалительно-дистрофической формы пародонтоза //Терапевтическая стоматология (под ред. Н.Ф.Данилевського).-Киев.-1973.-вып.8.-С.102-105.

121. Пашаев Ч.А. Патология пародонта у беременных женщин //Материалы научной конференции профессорско-преподавательского состава.-Ашхабад.-1974.-С.182-185.
122. Korczyk R.A. Lenox J.A. Periodontal Heart and Disease in Children: Examination and Diagnosis //Dent.Clin.N.Amer.-1973.-v.17,N1.-P.25-34.
123. Jakob-Dolezal K., Pelcowa M., Prostak-Kosowska T. Wskazniki stanu przyzebna i higieny jamy ustnej u dzieci z niektórymi chorobami metabolicznymi //Czas.stomat.-1978,-t.31,N7-S.689-693.
124. Ангелова Л. Разпространение на зъбния кариес и на пародонт опатиите веред болните затлъстяване //Стоматология (София).-1976.-№3.-175-180.
125. Пашаев Ч.А. Сочетанные поражения кариесом и пародонтозом при экспериментальном гипер- и гипотиреозе //Стоматология.-1982.-№4.-С.13-14.
126. Бажанов Н.Н., Гусейнова Т.Г., Райкова Л.В. Состояние окружающих зуб м'яких и костных тканей у больных с коллагеновыми заболеваниями //Тезисы докладов IV Республиканского съезда стоматологов (21-24 мая 1975 г.), Ленинград.-1975.-С.61.
127. Смоляр Н.И., Бирик С.М. Гигиена полости рта у больных ревматизмом //Стоматология.-1977.-№3.-С.82-83.
128. Кузів С.П. Стан мікроциркуляції пародонта в процесі комплексного лікування хворих на пародонтит //Матеріали I (VIII) з'їзду асоціації стоматологів України (30 листопада - 2 грудня 1999).-Київ,1999.-С.212-213.
129. Helminen-Pakkala E. The effect of sample selection on the behaviour of periodontal index in reumatoid arthritis //Acta odont.scand.-1972.-v.30,N5.-P.523-531.
130. Lange C. Untersuchungen uber die Korrelation swischen Erkrankungen des rheumatische Formenkreises und Erkrankungen des Parodontiums-Med.Diss., Leipzig.-1969.--S.2758.

131. Baylink D.J., Wergedal J.E. Systemic factors in alveolar bone loss //J.Prosth.Dent.-1974.-v.31, N 5.-P.486-505.
132. Niedermeier W., Baurle G., Hofmann M., Hornstein O.P. Die Parodontalpulsschreibung und Veränderungen am Zahnalteapparat bei Patienten mit progressiver Sklerodermie //Dtsch.Zahnarztl.Z.-1979.-Bd.34, N 1.-S.50-56.
133. Беликов П.П. Состояние свертывающей и фибринолитической системы крови у больных пародонтозом //Материалы науч.-практ. конференции стоматологов. Иркутск.-1971.-вып.103.-С.46-48.
134. Кирюхина С.А., Мельникова А.В. Применение ферроцерона в комплексном лечении пародонтоза //Стоматология.-1977.-№3.-С.10-14.
135. Стрельченя Т.М. Комплексна терапія генералізованого гінгівіту та генералізованого пародонтиту у жінок, які страждають на залізодефіцитну анемію //Матеріали I (VIII) з'їзду асоціації стоматологів України (30 листопада - 2 грудня 1999).-Київ, 1999.-С.256-257.
136. Nossek H. Parodontale Veranderrungen beim Mangel an fibrinstabilisierenden Faktor (Faktor-XIII-Langel) //Zahn-,Mund- u.Kieferheilk.-1978-Bd.66, N 8,-S.797-805.
137. Rylander H., Ericsson I. Manifestations and treatment of periodontal disease in a patient suffering from cyclic neutropenia //J.clin.Periodontol.-1981.-v.8, N 2.-P.77-87.
138. Почтарева Н.С. О пародонтопатиях при заболеваниях центральной нервной системы //Тезисы докладов IV Республиканского съезда стоматологов УССР.-Киев.-1970.-С.137-138.
139. Тарасенко Л.М. Активность кортикотропин-рилизинг-фактора гипоталамуса при экспериментальной дистрофии пародонта //Стоматология.-1979.-№2.-С.7-10.
140. Гениткевич Я.В., Лупу Л.М., Мыслицкий В.М. Состояние тканей пародонта после стимуляции супраоптических и паравентрикулярных ядер гипоталамуса //Стоматология.-1979.-№1.-С.8-11.

141. Naupert H. Untersuchungen uber korrelationen zwischen Parodontopathien und Funktionen des vegetativen Nervensystems. Gemessen under UV-Empfindlichkeit der menschlichen //Haut Med.Diss.Leipzig.-1970.-217s.
142. Васильев П., Якимов Я., Гоцев З. Пручване промените в пародонта при експериментален инфекциозно-алергичен енцефалит //Стоматология (София).-1971.-53,4.-С.295-299.
143. Dymkowska W., Stokowska W et al. Wystepowanie paroontopatii w schorzeniach psychicznych //Czas.stomat.-1973.-t.26, N I.-S.79-86.
144. Usineviciu A., Molnar B., Szabo S., Serban M., Ambrus c., Hristea M., Kettner I. Storea morfofunctionala a sistemului neurosecretor hipotalamohipofizar laiepurii cu parodontoza experimentalala //Stomatologia(Buc.).-1974.-v.21, N I.-P.27-46.
145. Moczarska D. Ocena czestosci wystepowania parodontopatii u zdrowych i chorych psychicznie //Czascpismo stomatologiczne, Warszawa.-1977.-t.XXX,N1.-S.87-90.
146. Markovska N., Durovic E., Eiben E. Vyskyyt a druhy parodontopatii u epileptikov //Cs.Stomat.-1979.-t.79, N 3.-S.181-186.
147. Бромберг Э.Д., Николаева А.В., Розовская Е.С. Влияние Е-витаминной недостаточности на ткани пародонта и на течение в нем нервно-дистрофического процесса //Кариес и пародонтоз.-К.: Здоров'я.-1965.-С.142-149.
148. Данилевський Н.Ф. К гистохимии пародонта белых крыс при Е-авитаминозе //Актуальные вопросы стоматологии, К.-1970.-С.13-15.
149. Ефремов М.А. Частота, особенности клиники пародонтоза и соотношение общего обмена аскорбиновой кислоты при тиреотоксикозе //Стоматология.-1969.-№1.-С.51-54.
150. Шеметова М.К. Значение витаминов В₁ и РР в патогенезе пародонтоза //Науч.труды Иркутского мед. ин-та, вып.103.-1973.-С.16-18.

151. Kotzschke H.J., von, Kramer R., Haufe M. Vergleichende histologische Untersuchungen an Mundschleimhaut, Gingiva und Desmodontium normal und Vitamin-C-arm ernährten Meerschweinchen //Stomatologie der DDR.- 1975.-Bd.28, N 2.-S.97-102.
152. Зуфаров С.А., Назарова Д.К. Иммунологические реакции организма при пародонтопатиях у больных язвенной болезнью //Медицинский журнал Узбекистана.-1973.-№5.-С.438-441.
153. Бусыгина М.В. Состояние пародонта при хронической инфекции и интоксикации организма //Тезисы докладов IV Республиканского съезда стоматологов (21-24 мая 1975 г.), Ленинград.-1975.-С.62-63.
154. Somon B.I. The role of endotoxin in periodontal disease.3. Correlation of the amount of endotoxin in human gingival exudate with the histologic degree of inflammation //J.Periodont.-1971.-v.42, N 4.-P.210-216.
155. Автушенко М.Д. Состояние тканей пародонта у больных туберкулезом легких в зависимости от формы заболевания и сроков туберкулезной интоксикации //Тез. докл. межобластной конференции.- Смоленск.-1973.-С.37-38.
156. Рычков В.Е. Состояние пародонта, минеральный и белковый состав слюны у больных мочекаменной болезнью: Автореф.дис.канд.мед.наук.-М.,1973.-25с.
157. Баранникова И.А. Особенности клинического проявления и течения заболеваний пародонта у больных хроническим нефритом //Стоматология.-1978.-№2.-С.20-25.
158. Баранникова И.А., Ельшанская М.П. Состояние пародонта при экспериментальном нефрите //Стоматология.-1978.-№2.-С.60-63.
159. Мусницкая Е.Н. Роль наследственного фактора в этиологии пародонтоза: Автореф.дис.канд.мед.наук.-М.,1969.-25с.
160. Knychalska-Kartan Z., Biedowa J., Jakob-Dolezal K. Parodontopatie w chorobach uwarunkowanych genetycznie //Czas.Stomat.-1973.-t.26,N 4.-S.427-433.

161. Loevy T. Genetic Aspects of Periodontal Disease Quintessence International.-1976.-v.7, N 5.-P.53-57.
162. Zerozi C. Heredite et parodontopathies //Acta stomatol.Belg.-1976.-v.73, N 2.-P137-141.
163. Mutschelknauss R., Schumann I. Vitalhistologie der Kapillaren der normalen und entzündeten //Gingiva Parodontologie.-1970.-Bd.24, N 3.-S.84-95.
164. Haber-Milewska T. Zmiany w strukturze morfologicznej zujacey blony sluzowej jamy ustnej ludzi w wieku starym //Czas.stomat.-1972.-t.25, N II.-S.1059-1066.
165. Bertzbaach K. Der Faktor "Alter" in der Aetiologie der Parodontopathie //Dtsch.Sahnaarztl.Z.-1974.-Bd.29,N I.-S.8-12.
166. Taatz H. Morpholphysiologische Grundlagen des crfazialen Systems und Einfuhrung in die spezielle stomatologische Krankheitslehre.-Leipzig, 1976.-218s.
167. Zabinska O., Piatowska D., Urbaniak B. Stan przyzebia u pracownikow zatrudnionych w przemyśle szklarskim huty szkła gospodarczego "Hortensja" Czasopismo stomatologiczne, Warszawa.-1977.-t.XXX, N I.-S.91-94.
168. Балиева Ст. Профілактика на пародонтопатиите при лица, работеещи с олово //Стоматология (София).-1977.-59,№3.-С.160-164.
169. Cafar M., Ionescu M.D., Fileescu M. Leziuni ultrastructurale ale mucoasei gingivale determinate de expunerea cronica la fASFati //Stomatologia (Buc.).-1978.-v.25, N 4.-P.265-272.
170. Michalik-Babek J. Parodontale Erkrankungen bei Chemierbeitraern der Farben und Lackindustrie //Zahn.-Mund-u.Kieferheilk.-1978.-Bd.66,N7.-S.688-698.
171. Саркисов Д.С. Некоторые вопросы современного состояния проблемы антагонистической регуляции функций //Архив патологии.-1974.-XXXVI,10.-С.3-13.

172. Григорьян А.С., Грудянов А.И. Ключевые звенья патогенеза заболеваний пародонта в свете данных цитоморфометрического метода исследований //Стоматология.-2001.-№1.-С.5-8.
173. Політун А.М. Комплексне лікування хвороб пародонта та профілактика їх: сучасний стан, перспективи розвитку //Матеріали I (VIII) з'їзду асоціації стоматологів України (30 листопада - 2 грудня 1999).-Київ, 1999.-С.234-235.
174. Помойницький В.Г., Фастовець О.О. Використання місцевої остеотропної терапії при лікуванні генералізованного пародонтиту //Матеріали I (VIII) з'їзду асоціації стоматологів України (30 листопада- 2 грудня 1999).-Київ, 1999.-С.235-236.
175. Катурова Г.Ф., Баглык Т.В., Пиминов А.Ф., Печенежская Л.А., Ярмола И.К. Применение лекарственного препарата растительного происхождения для комплексного лечения пародонтита //Пародонтология.-2000.-№3.-С.25-26.
176. Безрукова И.В. Новые методы лечения воспалительных заболеваний пародонта //Стоматология.-1999.-№3.-С.17-19.
177. Самойлович В.А. Патогенетичні основи комплексної терапії генералізованного пародонтиту із застосуванням електрофорезу ксантинолу нікотінату та ротових ванночок розчином бішофіту //Новини стоматології.-2000.-№4.-С.56-58.
178. Цепов Л.М., Морозов В.Г., Тургенева Л.Б. Комплексное лечение заболеваний пародонта //Пародонтология.-1997.-№4.-С.16-18.
179. Заверна А.М. Клініко-імунологічні критерії застосування імунокоректорів для лікування захворювань пародонта і слизової оболонки ротової порожнини //Матеріали I (VIII) з'їзду асоціації стоматологів України (30 листопада - 2 грудня 1999).-Київ, 1999.-С.202-203.
180. Розколупа Н.В., Скрипнікова Г.П., Ніколішин А.К., Бобирів В.Н. Антиоксиданти в комплексній терапії пародонтиту //Новини стоматології.-1994.-№1.-С.40-42.

181. Новикова М.А., Белоклицкая Г.Ф., Пахомова В.А., Чумакова Ю.Г. Клинико-лабораторное обоснование применения катомаса в комплексном лечении генерализованного пародонтита //Вісник стоматології.-1998.-№3.-С.11-13.
182. Стефанов А.В., Волік Н.А., Левицький А.П., Чумакова Ю.Г. Дослідження клініко-фармакологічної дії препарату “Ліпін” у наслідок лікування хворих на генералізований пародонтит //Матеріали І (VIII) з’їзду асоціації стоматологів України (30 листопада - 2 грудня 1999).-Київ, 1999.-С.255-256.
183. Семко Б.І. Застосування мембраностабілізуювальних засобів у лікуванні генералізованого гінгівіту та генералізованого пародонтиту //Матеріали І (VIII) з’їзду асоціації стоматологів України (30 листопада - 2 грудня 1999).-Київ, 1999.-С.247-248.
184. Чумакова Ю.Г., Городенко Е.О., Макаренко О.А. Дослідження лікувально-профілактичної дії пародонтальної пов’язки “Профіпар” на тканини пародонта експериментальних тварин //Матеріали І (VIII) з’їзду асоціації стоматологів України (30 листопада - 2 грудня 1999).-Київ, 1999.-С.264-265.
185. Белоклицкая Г.Ф. Возможности антиоксидантной коррекции перекисного окисления липидов при заболеваниях пародонта разной тяжести //Современная стоматология.-2000.-№1.-С.38-40.
186. Новикова М.А. Клинико-биохимическое обоснование использования комплекса биоантиоксидантов с эстроном в комплексном лечении генерализованного пародонтита //Вісник стоматології.-2000.-№4.-С.27-28.
187. Осипенкова Т.С. Динаміка показників перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту на тлі різної реактивності організму при експериментальному пародонтиті //Вісник стоматології.-2000.-№4.-С.9-12.

188. Петрович Ю.А., Лемецкая Т.И., Пузин М.А., Сухова Т.В. Интегральный коэффициент, характеризующий свободнорадикальное окисление и антиоксидантную защиту и новый «Остаточный» коэффициент, отражающий результативность применения антиоксидантов при пародонтите //Стоматология.-2000.-№1.-С.38-41.
189. Вишняк Г.М. Комплексна остеотропна терапія генералізованих захворювань пародонта //Матеріали I (VIII) з'їзду асоціації стоматологів України (30 листопада - 2 грудня 1999).-Київ,1999.-С.180-181.
190. Мазур І.П., Поворознюк В.В. Особливості структурно-функціонального стану тканин пародонта та кісткової тканини скелета у населення різних регіонів України //Матеріали I (VIII) з'їзду асоціації стоматологів України (30 листопада - 2 грудня 1999).-Київ,1999.-С.217-218.
191. Бік Я.Г. Відновлення регенераційної здатності кісткової тканини в комплексному лікуванні пародонтиту //Матеріали I (VIII) з'їзду асоціації стоматологів України (30 листопада - 2 грудня 1999).-Київ,1999.-С.170-171.
192. Богдан А.С. Структурно-функціональний стан пародонта та опорного скелета у жінок у пре- та постменопаузі //Матеріали I (VIII) з'їзду асоціації стоматологів України (30 листопада - 2 грудня 1999).-Київ, 1999.-С.173-174.
193. Лагун А.І., Калашникова О.В. Коригування вмісту мінеральних компонентів у тканинах пародонта в комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит //Матеріали I (VIII) з'їзду асоціації стоматологів України (30 листопада - 2 грудня 1999).-Київ,1999.-С.215-216.
194. Помойницький В.Г., Новік Н.В., Калашникова О.В. Роль кальцію і магнію у виникненні та розвитку запально-дистрофічних хвороб пародонта //Матеріали I (VIII) з'їзду асоціації стоматологів України (30 листопада - 2 грудня 1999).-Київ,1999.-С.237-238.

195. Левицкий А.П., Макаренко О.В., Россоханова Л.Н., Лерхина Н.А. Остеотропная активность соевого препарата «ЕКСО» //Вісник стоматології.-2000.-№4.-С.5-9.
196. Грудянов А.И., Дмитриева Л.А., Максимовский Ю.М. Пародонтология. Современное состояние вопроса и направления научных разработок //Стоматология.-1999.-т.78,№1.-С.31-32.
197. Саркисов Д.С. Очерки по структурным основам гомеостаза.-М.: Медицина, 1977.-348с.
198. Петленко В.П., Струков А.И., Хмельницький О.К. Детерминизм и теория причинности в патологии.-М.: Медицина, 1978.-256с.
199. Струков А.И., Хмельницький О.К., Петленко В.П. Морфологический эквивалент функции.-М., Медицина, 1983.-204с.
200. Афонина Г.Б., Куюн Л.А. Липиды, свободные радикалы и иммунный ответ.-Киев,2000.-285с.
201. Лемецкая Т.И., Померанцева Е.Н., Воложин А.И. Изоферментный спектр лактат- и малатдегидрогеназы в десневой жидкости при пародонтите различной тяжести //Стоматология.-1983.-№5.-С.19-20.
202. Лемецкая Т.И. Дифференциально-диагностические признаки болезней пародонта //Стоматология.-1984.-№6.-С.59-61.
203. Саркисов Д.С. О сущности так называемых бессимптомных периодов болезни //Архив патологии.-1984.-№8.-С.3-11.
204. Французова С.Б., Яценко В.П., Зотов А.С., Антоненко Л.И., Аршинникова Л.Л. Фармакодинамика милдроната (обзор литературы) //Журн. АМН України.-1997.-№2.-С.612-623.
205. Кальвиньш И.Я. Милдронат и механизмы оптимизации клеточного производства энергии в условиях кислородного голодания //Труды Международного симпозиума “Церебροкардиальная патология – новое в диагностике и лечении”.-Судак.-2001.-С.3-17.