

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

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

КУВАЄВ ОЛЕКСІЙ СЕРГІЙОВИЧ

УДК 616.311.2+616.314]-08:[616-008.64:612.22]-085

**ДИСЕРТАЦІЯ
РЕГУЛЯЦІЯ ПОРУШЕНЬ МЕТАБОЛІЗМУ ОКСИДУ АЗОТУ
В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТА**

14.01.22 – стоматологія

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

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

Науковий керівник
Борисенко Анатолій Васильович,
доктор медичних наук, професор

Київ 2020

АНОТАЦІЯ

Куваєв О.С. Регуляція порушень метаболізму оксиду азоту в комплексному лікуванні захворювань пародонта. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 «Стоматологія». – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, 2020.

Для лікування захворювань пародонта широко використовують різноманітні медикаментозні засоби: антибактеріальні (антисептики, антибіотики, протигрибкові і антипротозойні) препарати, протеолітичні ферменти та інгібітори протеолізу, нестероїдні протизапальні препарати, імуномодулятори, препарати кальцію, антирезорбенти тощо. Проте можливості багатьох антибактеріальних та протизапальних препаратів обмежені внаслідок швидкого звикання до них пародонтопатогенної мікрофлори. Важливе місце посідають препарати, які впливають на процеси обміну речовин у тканинах пародонта, та мають мембраностабілізуючу пародонтопротекторну дію.

Для розробки нових пародонтопротекторних засобів перспективним є застосування медикаментозних засобів з амінокислотою «Аргінін», оскільки L-аргінін є джерелом утворення оксиду азоту. Він бере активну участь у фундаментальних біологічних процесах: кровообігу і нормалізації артеріального тиску, діяльності центральної і вегетативної нервової систем, обмінних процесах, активізації імунітету тощо. Одним з важливих механізмів розвитку захворювань пародонта є прояви NO-залежної ендотеліальної дисфункції. На фоні активації процесів вільнорадикального окислення, виснаження захисної антиоксидантної системи виявлені значні морфо-функціональні зміни у структурі ендотелію мікросудин ясен з пригніченням активності ендотеліальної NO-синтази.

Враховуючи це, застосування медикаментозних засобів з амінокислотою «Аргінін» може бути запропоноване для лікування захворювань пародонта.

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування хворих із захворюваннями пародонта шляхом експериментального обґрунтування використання амінокислоти «Аргінін» для лікування захворювань пародонта і розробки можливих форм медикаментозних препаратів, що містять даний компонент.

Для досягнення мети визначено такі завдання:

1. Обґрунтувати рецептуру та розробити медикаментозну форму комплексного препарату – пародонтопротектора пролонгованої дії (мукозо-адгезивного гелю) для місцевого лікування хворих із захворюваннями пародонта.

2. В умовах експерименту на тваринах за допомогою біохімічних досліджень визначити лікувально-профілактичну дію запропонованої медикаментозної композиції на тканини пародонта (ясна) при моделюванні у тварин експериментального пародонтиту.

3. В умовах експерименту на тваринах за допомогою патогістологічного дослідження дослідити лікувально-профілактичну дію запропонованої медикаментозної композиції на тканини пародонта (ясна) при моделюванні у тварин експериментального пародонтиту.

4. Визначити антибактеріальну дію запропонованої медикаментозної композиції на стандартні штами мікроорганізмів та змішану мікрофлору пародонтальних кишень.

5. За допомогою клініко-лабораторних досліджень визначити ефективність застосування запропонованої медикаментозної композиції в комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит в найближчі та віддалені терміни спостережень.

В ході дослідження були використані методи: клінічні та лабораторні – для вивчення особливостей дистрофічно-запального процесу у тканинах пародонта та оцінки ефективності запропонованої медикаментозної композиції для лікування хворих; експериментальні біохімічні та гістологічні – для визначення впливу запропонованої медикаментозної композиції на тканини

пародонта при експериментальному пародонтиті; мікробіологічні – для визначення антибактеріальних властивостей запропонованої медикаментозної композиції; статистичні – для визначення вірогідності отриманих результатів дослідження.

На першому етапі експериментальних досліджень було визначено вплив гелю «Аргінін» на тканини пародонта експериментальних тварин у разі моделювання моделі експериментального пародонтиту на фоні високожирового раціону (біохімічне та патогістологічне дослідження). Отримані результати показали, що ступінь дисбіозу ясен у щурів з пародонтитом зростає більш ніж у 3 рази і достовірно знижується після аплікацій гелем з аргініном майже до норми. Аплікації гелю з аргініном достовірно знижують рівень маркерів запалення (еластази та малоновий деальдегід (МДА), підвищують рівень антиоксидантного ферменту каталази, гіалуронової кислоти та індекс мінералізації, що забезпечує протизапальну дію гелю.

Проведені доклінічні експериментальні дослідження мукозо-адгезивного гелю показали його виражений терапевтичний ефект при експериментальному пародонтиті, внаслідок наявності антибактеріальних, антидисбіотичних, протизапальних, антиоксидантних властивостей. На основі проведених біохімічних досліджень впливу препарату з амінокислотою «Аргінін» на запальний процес в пародонті піддослідних щурів був запропонований склад мукозо-адгезивного гелю «Аргінін».

На другому етапі експериментального дослідження на базі кафедри мікробіології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця були визначені антибактеріальні властивості мукозо-адгезивного гелю «Аргінін» на референтні тестові штами мікроорганізмів та змішану мікрофлору пародонтальних кишень. Отримані результати мікробіологічних досліджень показали, що практично всі зразки, тією чи іншою мірою володіють добре вираженою антимікробною активністю як на референтні тестові штами мікроорганізмів, так і змішану мікрофлору пародонтальних кишень.

Клінічні дослідження були проведені із залученням 110 хворих з генералізованим пародонтитом I та II ступеня хронічного перебігу. В основній групі хворих в якості антибактеріальних засобів був використаний мукозо-адгезивний гель «Аргінін». В усіх хворих було проведено комплексне обстеження стану тканин пародонта до та після лікування. Показник індексу ОНІ-S після курсу лікування знизився в 6,17 разів («хороша» гігієна порожнини рота), що в 1,5 разів вище порівняно з групою порівняння.

Після застосування мукозо-адгезивного гелю «Аргінін» відбулося зниження капілярно-маргінально-альвеолярного індексу (РМА) в 5,7 разів порівняно з початковим рівнем. У групі порівняння аналогічний показник РМА знизився лише в 3,26 разів. Після завершення курсу лікування середній показник індексу РМА в основній та групі порівняння знизився ще в 2 рази – до 0,11 та 0,18 балів відповідно (або до значень індексу РМА до 11,0 та 18,0 %).

До лікування коефіцієнт кровоточивості в основній групі становив 22,7 та 20,9 % в групі порівняння («значна» кровоточивість в обох групах). Після закінчення курсу рівень індексу кровоточивості знизився в основній групі в 2,3 рази – до 0,16 бала, в групі порівняння – до 0,23 бала. Аналогічні сприятливі результати лікування зберігаються і через 6–12 міс.

В результаті аналізу клінічних та індексних показників стану тканин пародонта після лікування генералізованого пародонтиту через 12 міс. можна зробити висновок, що ефективність лікування в основній групі в 2 рази вища, ніж у групі порівняння. Сприятливі клінічні результати лікування гелем «Аргінін» через 2 міс. після початку лікування були підтверджені біохімічними дослідженнями. Після закінчення лікування стабілізація дистрофічно-запального процесу в пародонті відзначена у всіх 93,3 % пацієнтів основної групи та в 11 (41,67 %) пацієнтів групи порівняння.

Таким чином, застосування мукозо-адгезивного гелю «Аргінін» в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту приводило до стійкого клінічного ефекту в найближчі та віддалені терміни спостережень.

Наукова новизна одержаних результатів. Для профілактики та лікування генералізованого пародонтиту був розроблений та запропонований в експерименті мукозо-адгезивний гель «Аргінін» (патент на корисну модель № 97987 від 10.04.2015 р.), до складу якого входять: «Кардіоаргінін» (сироп), стоматологічний гель «Холісал» і ефірна олія м'яти перцевої, при такому співвідношенні компонентів (мас. %): сироп «Кардіоаргінін» 30 %, гель «Холісал» 60 %, ефірна олія м'яти перцевої 10 %. У наступному дана фітокомпозиція була модифікована, а до її складу було додатково уведено гель «Метрогіл Дента» у кількості 20 мас. %.

В експериментальних умовах на тваринах встановлена відсутність у розробленого мукозо-адгезивного гелю «Аргінін» гострої та хронічної токсичності, негативного впливу на гематологічні показники, токсичної дії при тривалому уведенні, шкідливої дії гелю, шкірно-подразнювальної дії, сенсibiliзуювальної дії, морфологічних змін внутрішніх органів.

В експериментальних умовах на тваринах при моделюванні експериментального пародонтиту показано, що застосування мукозо-адгезивного гелю «Аргінін» знижує ступінь дисбіозу, збільшує вміст гіалуронової кислоти і гальмує резорбцію альвеолярного відростка щелеп.

Біохімічними дослідженнями (визначення маркерів запалення і антиоксидантного захисту) при експериментальному відтворенні пародонтиту у щурів показано виразну протизапальну дію мукозо-адгезивного гелю «Аргінін».

Проведені дослідження показали, що в умовах патогенної дії ліпополісахариду аплікації мукозо-адгезивного гелю з амінокислотою «Аргінін» суттєво підвищують антидисбіотичну, протизапальну і антиоксидантну дію препарату лізомукоїду щодо тканин пародонта і слизової оболонки порожнини рота.

Мікробіологічними дослідженнями підтверджено антибактеріальні властивості мукозо-адгезивного гелю «Аргінін».

Показано, що даний гель має виражену антибактеріальну активність стосовно музейних штамів мікроорганізмів, змішаної мікрофлори пародонтальних кишень у хворих на генералізований пародонтит I та II ступеня хронічного перебігу.

Клініко-лабораторними дослідженнями доведено високу ефективність застосування мукозо-адгезивного гелю «Аргінін» в комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит I та II ступеня хронічного перебігу у найближчі та віддалені терміни спостережень.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблений, адаптований та рекомендований до клінічного застосування новий препарат-пародонтопротектор (мукозо-адгезивний гель «Аргінін») з антимікробною, антидисбіотичною, протизапальною та антиоксидантною дією на тканини пародонта.

Для місцевого лікування хворих на генералізований пародонтит запропонована фармакологічна композиція (Патент України на корисну модель 97987), яка містить «Кардіоаргінін» (сироп), стоматологічний гель «Холісал» і ефірну олію м'яти перцевої. Розроблена медикаментозна композиція доповнює і збагачує арсенал медикаментозних засобів для лікування запальних та дистрофічно-запальних процесів у тканинах пародонта.

Ключові слова: мукозо-адгезивний гель «Аргінін», мікрофлора, експериментальний пародонтит, оксид азоту, захворювання пародонта.

SUMMARY

Kuvaiev A.S. Regulation of nitric oxide metabolic imbalance at complex treatment of periodontal diseases. – Qualifying scientific work as a manuscript.

Thesis for the PhD degree in Medical Science in specialty 14.01.22 «Dentistry». – National Medical University named after O. O. Bogomolets, Kyiv, 2020.

Various pharmaceutical formulations are widely used for treatment of patients with periodontal diseases: antibacterial agents (antiseptics, antibiotics, antifungal and antiprotozoal medications), proteolytic enzymes and proteolysis inhibitors, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, immunomodulators, calcium preparations, antiresorptives and others. However the capabilities of many antibacterial and anti-inflammatory agents are limited due to fast acquired tolerance to them of periodontal pathogenic microflora. An important place is occupied by formulations that influence metabolism processes in periodontal tissues, have membrane-stabilizing action and, thus, periodontal protection effect.

For the development of new periodontoprotective medications the challenging approach is represented by application of pharmaceutical formulations comprising amino acid «Arginine», as L-arginine is the source of nitric oxide formation. It actively participates in main biological processes: blood circulation and arterial pressure normalization, functioning of central nervous and autonomic nervous systems, metabolic processes, immunity activation, etc. One of the important mechanisms of the development of periodontal diseases is NO-dependent endothelial dysfunction display. On the background of activation of free-radical oxidation processes, deterioration of protective antioxidant system, considerable morphofunctional changes in the structure of endothelium of gingiva microcirculation vessels accompanied by function depression of endothelial NO-synthase were disclosed.

Considering it, the application of formulations comprising amino acid «Arginin» can be proposed for treatment of patients with periodontal diseases.

Research aim: increase of the efficiency of treatment of patients with periodontal diseases via providing experimental substantiations for usage of amino acid «Arginine» for treatment of periodontal diseases and development of possible forms of medicamental formulations that contain this component.

For the achievement of the aim the following research tasks were planned:

1. To substantiate the formulation and develop the medicamental form of the complex preparation – periodontal protector of the prolonged action (mucosa-adhesive gel) for local treatment of patients with inflammatory periodontal diseases.

2. Under experimental conditions on animals determine by means of biochemical research the treatment-and-prophylactic action of the proposed medicamental composition on periodontal tissues (gingiva) while modelling an experimental periodontitis on animals.

3. Under the conditions of experiment on animals to study by means of pathohistological examination the treatment-and-prophylactic action of the proposed medicamental composition on periodontal tissues (gingiva) while modelling an experimental periodontitis on animals.

4. To determine the antibacterial action of the proposed medicamental composition on standard microorganism strains and on mixed microflora of periodontal pockets.

5. To determine by means of clinical-and-laboratory research the efficiency of usage of the proposed medicamental composition in complex treatment of patients with generalized periodontitis in the nearest and remote terms of medical supervision.

During the research clinical and laboratory methods were used – for study of special features of dystrophic-inflammatory process in periodontal tissues and evaluation of the efficiency of the proposed medicamental composition for treatment of patients; experimental biochemical and histological – for determination of the influence of the proposed medicamental composition on periodontal tissues at experimental periodontitis; microbiological – for determination of the antibacterial properties of the proposed medicamental composition; statistical – for determination of the authenticity of the obtained research results.

On the first stage of experimental research there was determined the influence of gel «Arginin» on periodontal tissues of experimental animals in case of modelling an experimental periodontitis on the background of high-fat ration (biochemical and pathohistological research).

The obtained results displayed that the level of gingiva dysbiosis of rats with periodontitis increases more than 3 times and authentically reduces to the almost normal level after arginine-comprising gel applications. Arginine-comprising gel applications authentically decrease the level of inflammation markers (elastase and MDA), increase the level of antioxidative catalase enzyme, of hyaluronic acid and mineralization index. That provides antibacterial action of gel.

The conducted pre-clinical experimental research of the mucosa-adhesive gel displayed its evident therapeutic effect while experimental periodontitis, due to gel possession of antibacterial, antidysbiotic, anti-inflammatory, antioxidative properties.

The composition of the mucosa-adhesive gel «Arginin» was proposed basing on the conducted biochemical research of impact of the preparation comprising amino acid «Arginine» on the inflammatory process in periodontium of experimental rats.

On the second stage of research at the microbiology department of NMU there were determined antibacterial properties of the mucosa-adhesive gel «Arginin» in relation to reference testing strains of microorganisms and mixed microflora of periodontal pockets. The obtained results of the conducted research displayed that practically all samples possess, to a certain extent, evident antibacterial activity in relation to both reference testing strains of microorganisms and mixed microflora of periodontal pockets.

Clinical researches were conducted in a group of 110 patients with generalized periodontitis of I and II degree and chronic course. In the main group the mucosa-adhesive gel «Arginin» was used. All patients were fully examined in the part of the periodontal tissue state before and after the treatment.

At the end of the treatment course OHI–S index decreased 6.17 times («good» oral hygiene), that is 1.5 times higher than in the comparison group.

After the mucosa-adhesive gel «Arginine» usage the PMA index decreased 5.7 times in comparison with the starting level. In the comparison group this PMA figure decreased only 3.26 times.

After the treatment course completion the average PMA index in the main and comparison groups decreased 2 times more – up to 0.11 and 0.18 points correspondingly (or up to PMA index figures 11.0 and 18.0 %).

Before the treatment the bleeding index was 22.7 % in the main group and 20.9 % in the comparison group («considerable» bleeding in both groups). After the treatment course completion the bleeding index decreased 2.3 times in the main group – up to 0.16 points and in the comparison group it decreased up to 0.23 points.

The similar favourable treatment results remain in remote terms too, in 6–12 months.

In the result of the conducted analysis of the clinical and index figures of periodontal tissue state after the treatment of generalized periodontitis in 12 months it is possible to make a conclusion that the efficiency of generalized periodontitis treatment in the main group is 2 times higher than in the comparison group. The favourable clinical results of treatment by the gel «Arginin» in 2 months after the treatment start were confirmed by the biochemical research. After the treatment completion the dystrophic-inflammatory process stabilization in periodontium was noticed in the state of all 93.3 % patients of the main group and of 11 (41.67 %) patients of the comparison group.

Thus, the mucosa-adhesive gel «Arginin» application in complex treatment of generalized periodontitis led to a stable clinical effect in nearest and remote terms of medical supervision.

Scientific novelty of the obtained results. For prophylaxis and treatment of generalized periodontitis the mucosa-adhesive gel «Arginin» was developed and experimentally tested, the composition of which includes: «Cardioarginin» (syrup), dental gel «Cholisal» and peppermint (*Mentha piperita* L.) essential oil, in the following component proportion (mass %): Syrup «Cardioarginin» 30 %, gel «Cholisal» 60 %, peppermint essential oil 10 % (pharmaceutical patent 97987 dated 10.04.2015). At a later stage this phytocomposition was modified and gel «Metrogyl Denta» in amount of 20 mass % was additionally included into the mucosa-adhesive gel «Arginin» composition.

Under the conditions of experiment on animals there was determined that the newly developed mucosa-adhesive gel «Arginin» has not acute and chronic toxicity, negative impact on hematological indices, toxic action at long-term usage, injurious action, skin irritation action, sensibilization action, from morphological changes in internal organs.

Under the experimental conditions on animals while modelling an experimental periodontitis there was displayed that the usage of the mucosa-adhesive gel «Arginin» decreases the level of dysbiosis, increases the hyaluronic acid content and suspends the atrophy of the jaws dental arch.

The biochemical research (determination of inflammation markers and antioxidative protection) while modelling an experimental periodontitis on rats displayed the evident anti-inflammable effect of the mucosa-adhesive gel «Arginin» usage. The conducted research displayed that under the conditions of pathogenic action of lipopolyssacharide the applications of the amino-acid-comprising mucosa-adhesive gel «Arginin» considerably increase antidysbiotic, anti-inflammatory and antioxidative action of preparation lisomuroid in relation to periodontal tissues and oral cavity mucosa.

The microbiological research displayed the evident antibacterial properties of the mucosa-adhesive gel «Arginin». There was displayed that this gel has the evident antibacterial activity in relation to archival strains of microorganisms, mixed microflora of periodontal pockets of patients with generalized periodontitis of I and II chronicity degree.

Clinical-and-laboratory research proved the high efficiency of the mucosa-adhesive gel «Arginin» usage in complex treatment of patients with generalized periodontitis of I and II degree and chronic course in nearest and remote terms of medical supervision.

Practical importance of the obtained results. The developed, adapted and recommended to be used in clinical practice, the new periodontal protector preparation (mucosa-adhesive gel «Arginin») which has antibacterial, antidysbiotic, anti-inflammatory and antioxidative action on periodontal tissues.

For the local treatment of patients with generalized periodontitis there is proposed the pharmacological composition (Ukrainian patent for utility model 97987), which contains «Cardioarginin» (syrup), dental gel «Cholisal» and peppermint (*Mentha piperita* L.) essential oil. The developed medicamental composition extends the arsenal of pharmaceutical products for treatment of inflammatory and dystrophic-inflammatory process in periodontal tissues.

Key words: mucosa-adhesive gel «Arginin», microflora, experimental periodontitis, nitric oxide, periodontal diseases.

СПИСОК НАУКОВИХ ПУБЛІКАЦІЙ АВТОРА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Експериментальне та клінічне обґрунтування застосування препаратів з аргініном у комплексній терапії хворих на генералізований пародонтит / А.В. Борисенко, А.П. Левицький, О.С. Куваєв, О.В. Кононова // Інновації в стоматології. – 2015. – № 3. – С. 27–32.
2. Порівняльне дослідження ефективності протизапальної композиції та препарату «Тантум Верде» в комплексній терапії хворих на генералізований пародонтит / А.В. Борисенко, О.С. Куваєв, В.Г. Столяр, К.О. М'яківський // Современ. стоматология. – 2015. – № 4. – С. 48–50.
3. Borysenko A.V. Experimental and clinical substantiation of nitric oxide metabolism correction in the complex therapy of patients with generalized periodontitis / A.V. Borysenko, A.S. Kuvayev, A.V. Viderskaya // Укр. наук.-мед. молодіж. журн. – 2015. – № 4. – С. 108–111.
4. Borisenko A.V. Parodont-protective action of oral gel «Arginine» applications in rats with intestinal dysbiosis which received a high-fat diet / A.V. Borisenko, A.S. Kuvayev, A.P. Levitsky // J. Education, Health and Sport. – 2015. – Vol. 5, № 3. – P. 294–302.

5. Куваєв О.С. Вплив орального гелю, який містить аргінін, на біохімічні маркери запалення і антиоксидантного захисту в сироватці крові щурів, які отримували високожировий раціон на тлі дисбіозу / О.С. Куваєв, І.В. Гінжун // Вісник стоматології. – 2015. – № 4. – С. 2–4.
6. Борисенко А.В. Гістологічне дослідження ясен щурів з кишковим дисбіозом, що отримували високожировий раціон і оральні аплікації гелю «Аргінін» / А.В. Борисенко, О.С. Куваєв, В.В. Віт // Вісник стоматології. – 2015. – № 3. – С. 2–4.
7. Визначення антибактеріальної дії компонентів медикаментозної композиції з аргініном для лікування хворих із захворюваннями пародонта / А.В. Борисенко, О.С. Куваєв, Г.Л. Лєснухіна, Г.В. Відерська // Вісник проблем біології і медицини. – 2016. – № 2. – С. 306–311.
8. Обґрунтування складу медикаментозної композиції з аргініном для лікування хворих на генералізований пародонтит / А.В. Борисенко, О.С. Куваєв, Г.Л. Лєснухіна, Г.В. Відерська // Новини стоматології. – 2016. – № 3. – С. 8–13.
9. Correction of nitric oxide metabolism in the complextherapy of patients with generalized periodontitis / A.V. Borysenko, A.S. Kuvayev, O.V. Kononova, S.I. Palamarchuk // J. Med. Dentistry. – 2016. – Vol. 6. – P. 84–87.
10. Мікробіологічне обґрунтування застосування медикаментозної композиції з аргініном для лікування хворих із захворюваннями пародонта / О.С. Куваєв, А.В. Борисенко, Г.В. Відерська, Г.Л. Лєснухіна // Укр. наук.-мед. молодіж. журн. – 2016. – № 2. – С. 76–80.
11. Борисенко А.В. Применение препаратов аргинина в комплексной терапии генерализованного пародонтита / А.В. Борисенко, А.С. Куваєв // Стоматолог-практик. – 2016. – № 1. – С. 42–44.
12. Борисенко А.В. Застосування препаратів аргініну в комплексній терапії генералізованого пародонтиту / А.В. Борисенко, О.С. Куваєв, О.В. Кононова // Современ. стоматология. – 2017. – № 1 (85). – С. 36–38.

13. Борисенко А.В. Оцінка ефективності застосування препаратів аргініну у комплексній терапії генералізованого пародонтиту за допомогою лазерної доплерівської флоуметрії / А.В. Борисенко, О.С. Куваєв, Г.В. Відерська // Сучасна стоматологія. – 2019. – № 3 (97). – С. 28–31.

14. Пат. 97987, Україна, МПК А 61 К 6/00. Фармакологічна композиція для лікування і профілактики / Куваєв О.С. ; патентовласник Куваєв Олексій Сергійович. – № u 2014 12221 ; заявл. 12.11.2014 ; опубл. 10.04.2015. – Бюл. 7.

15. Рецептūra РЦ У 20.4-13903778-032/9:2015 «Фитогель «Аргинин». Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи № 05.03.02-07/15523 від 10.04.2015.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	19
ВСТУП.....	21
РОЗДІЛ 1	
ОСНОВНІ ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ І МЕТОДИ ЇХ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ..	
1.1. Фактори розвитку захворювань пародонта.....	29
1.2. Роль оксиду азоту (NO) в метаболічних процесах.....	35
1.3. Медикаментозне лікування хворих на генералізований пародонтит.....	44
РОЗДІЛ 2	
МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	53
2.1. Методики лабораторних та експериментальних досліджень...	53
2.1.1. Мікробіологічні дослідження.....	54
2.1.2. Експериментальні та біохімічні дослідження.....	59
2.1.3. Експериментальні та патогістологічні дослідження.....	60
2.2. Методики клінічних досліджень.....	61
2.2.1. Загальна характеристика обстежених пацієнтів.....	61
2.2.2. Клінічні методи дослідження.....	63
2.3. Лазерна доплерівська флоуметрія.....	67
2.4. Статистичні дослідження.....	68

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	69
3.1. Експериментальне біохімічне дослідження пародонтопротекторної дії запропонованої медикаментозної композиції на моделі експериментального пародонтиту.....	69
3.2. Експериментальне патогістологічне дослідження пародонтопротекторної дії запропонованої медикаментозної композиції на моделі експериментального пародонтиту.....	75

РОЗДІЛ 4

МІКРОБІОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ І ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ПАРОДОНТА.....	83
---	----

РОЗДІЛ 5

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ПАРОДОНТОПРОТЕКТОРІВ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ.....	110
5.1. Результати клінічного обстеження хворих на генералізований пародонтит до лікування.....	110
5.2. Безпосередні результати комплексного лікування хворих на генералізований пародонтит.....	116
5.3. Віддалені результати комплексного лікування хворих на хронічний генералізований пародонтит.....	127

РОЗДІЛ 6

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ КРОВОТОКУ ЯСЕН ЗА ДОПОМОГОЮ ЛАЗЕРНОЇ ФЛґУОМЕТРІЇ.....	154
---	-----

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	179
--	-----

ВИСНОВКИ.....	190
---------------	-----

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	192
-----------------------------	-----

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	193
---------------------------------	-----

ДОДАТОК 1

СПИСОК НАУКОВИХ ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ.....	242
---	-----

ДОДАТОК 2

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ.....	244
---	-----

ДОДАТОК 3

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ.....	245
------------------------	-----

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

NO – оксид азоту

ONOO – пероксинітрит

PKG – протеїнкаіаза

АПІ – антиоксидантно-прооксидантний індекс

АФК – активна форма кисню

ВЖР – високожировий раціон

ВКТ – втрата кісткової тканини

ГП – генералізований пародонтит

ГТМ – гемодинамічний тип мікроциркуляції

ІЛ-1 β – інтерлейкін-1 β

ІФ- γ – інтерферон- γ

ІХС – ішемічна хвороба серця

КМЦ – карбоксиметилцелюлоза

КУО – колонієутворююча одиниця

КФ – кисла фосфатаза

ЛДФ – лазерна доплерівська флоуметрія

ЛТВ4 – лейкотрієн В4

ЛФ – лужна фосфатаза

МБК – мінімальна бактерицидна концентрація

МДА – малоновий діальдегід

МІК – мінімальна інгібувальна концентрація

МПА – м'ясо-пептонний агар

МПБ – м'ясо-пептонний бульйон

НПЗЗ – нестероїдні протизапальні лікарські засоби

ПМ – показник мікроциркуляції

ПМм – показник мікроциркуляції молярів

ПМп – показник мікроциркуляції премолярів

ПМф – показник мікроциркуляції (фронтальна зона)

ПМЯЛ – поліморфноядерні лейкоцити

ПОЛ – продукт окислення ліпідів

пф. од. – перфузійна одиниця

ОНІ-S – індекс гігієни

РВІ – індекс кровоточивості

РІ – пародонтальний індекс

РКК – резервний капілярний кровотік

РМА – папілярно-маргінально-альвеолярний індекс

СОПР – слизова оболонка порожнини рота

С-РБ – С-реактивний білок

ФАТ – фактор активації тромбоцитів

цГМФ – гуанозинмонофосфат

ВСТУП

Актуальність теми. Захворювання пародонта є найбільш розповсюдженими хворобами людини, досягаючи $(95,4 \pm 2,7) \%$ залежно від віку. Вони виявляють несприятливий вплив на організм і можуть зумовлювати виникнення хроніосептичного стану. Зважаючи на це, проблема раціонального лікування захворювань пародонта і, зокрема, генералізованого пародонтиту, [74 109, 229] є актуальною медико-соціальною проблемою сучасної стоматології [38, 143, 229]. Тому їх комплексне лікування залишається в центрі уваги дослідників [28, 31, 346, 357, 358].

Для комплексного лікування хворих на генералізований пародонтит (ГП) традиційно використовують антибактеріальні (антисептики, антибіотики, протигрибкові і антипротозойні) препарати, протеолітичні ферменти та інгібітори протеолізу, нестероїдні протизапальні препарати, імуномодулятори, препарати кальцію, антирезорбенти тощо [74, 84, 109, 127, 143, 210–213, 281]. Важливе місце посідають препарати, які сприятливо впливають на процеси обміну речовин у тканинах пародонта, мають мембраностабілізуючу пародонтопротекторну дію.

Сучасні принципи лікування захворювань пародонта базуються на впливі на основні ланки їх патогенезу. Відомо, що в розвитку генералізованого пародонтиту суттєву роль відіграють порушення регіонарного кровообігу, у тому числі мікроциркуляції.

Встановлено високий рівень кореляції між запальними ураженнями пародонта та клінічними проявами мозкового й периферичного атеросклерозу судин. У зв'язку з цим, обґрунтовано необхідність патогенетичного використання в комплексному лікуванні вазотропних медикаментозних препаратів і фізіотерапевтичних методів [101–105, 112, 125]. Застосування вазокоригуючих препаратів дає стійкий клінічний ефект, нормалізує кровообіг у тканинах пародонта на рівні мікроциркуляції [342].

Разом з тим, взаємозв'язок судинних змін у розвитку захворювань пародонта не можна вважати достатньо вивченим.

Порушення гемостазу можуть бути обумовлені станом судинної стінки, і, в свою чергу, спричиняти зміни структури й функції капілярів, артеріол і вен. Висока частота захворювань пародонта при ураженнях серцево-судинної системи, підвищення рівня артеріального тиску тощо [170].

Серед цих препаратів привертає увагу роль оксиду азоту (NO) у розвитку різних патологічних станів [33, 52, 74, 217]. Він бере участь у фундаментальних біологічних процесах: кровообігу і нормалізації артеріального тиску, діяльності центральної і вегетативної нервової систем, обмінних процесах, активації імунітету тощо [91, 92].

Одним з важливих механізмів розвитку захворювань пародонта є прояви NO-залежної ендотеліальної дисфункції [246]. На тлі активації процесів вільнорадикального окислення, виснаження захисної антиоксидантної системи виявлені значні морфо-функціональні зміни у структурі ендотелію мікросудин ясен з пригніченням активності ендотеліальної NO-синтази [64, 273, 321, 328, 416].

Таким чином, важливими ланками розвитку генералізованого пародонтиту є оксидативний стрес, порушення метаболізму оксиду азоту та гемомікроциркуляції. Важливу роль у цих процесах відіграє оксид азоту. Все це обґрунтовує необхідність корекції даних механізмів впливу оксиду азоту на патогенез генералізованого пародонтиту в комплексному лікуванні цього розповсюдженого захворювання. Тому розробка методів патогенетичного лікування хворих на генералізований пародонтит з використанням препаратів, які впливають на метаболізм оксиду азоту, є актуальним завданням сучасної стоматології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами. Дисертаційна робота є складовою науково-дослідної роботи кафедри терапевтичної стоматології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Інноваційні підходи до діагностики та лікування захворювань твердих тканин

зубів, пародонта та слизової оболонки порожнини рота» (номер державної реєстрації 0114U001355), у якій здобувач є виконавцем окремого фрагмента.

Мета та завдання дослідження. Мета дисертаційної роботи – підвищення ефективності лікування хворих із захворюваннями пародонта шляхом експериментального обґрунтування використання амінокислоти «Аргінін» для лікування захворювань пародонта і розробки можливих форм медикаментозних препаратів, що містять даний компонент.

Для досягнення мети визначено такі **завдання**:

1. Обґрунтувати рецептуру та розробити медикаментозну форму комплексного препарату – пародонтопротектора пролонгованої дії (мукозо-адгезивного гелю) для місцевого лікування хворих із запальними захворюваннями пародонта.

2. В умовах експерименту на тваринах за допомогою біохімічних досліджень визначити лікувально-профілактичну дію запропонованої медикаментозної композиції на тканини пародонта (ясна) при моделюванні у тварин експериментального пародонтиту.

3. В умовах експерименту на тваринах за допомогою патогістологічного дослідження дослідити лікувально-профілактичну дію запропонованої медикаментозної композиції на тканини пародонта (ясна) при моделюванні у тварин експериментального пародонтиту.

4. Визначити антибактеріальну дію запропонованої медикаментозної композиції на стандартні штами мікроорганізмів та змішану мікрофлору пародонтальних кишень.

5. За допомогою клініко-лабораторних досліджень визначити ефективність застосування запропонованої медикаментозної композиції в комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит в найближчі та віддалені терміни спостережень.

Об'єкт дослідження: показники клінічних, рентгенологічних, біохімічних, мікробіологічних досліджень тканин пародонта у хворих на генералізований пародонтит; показники біохімічних методів дослідження

тканин пародонта експериментальних тварин при моделюванні експериментального пародонтиту.

Предмет дослідження: морфо-функціональні показники тканин пародонта експериментальних тварин (щурів) та хворих на генералізований пародонтит, ротова рідина і кров експериментальних тварин та хворих; обґрунтування застосування запропонованої медикаментозної композиції для лікування хворих на генералізований пародонтит за результатами дослідження.

Методи дослідження. У роботі використані методи: клінічні та лабораторні – для вивчення особливостей деструктивно-запального процесу у пародонті та оцінки ефективності запропонованої медикаментозної композиції для лікування хворих; експериментальні біохімічні та гістологічні – для визначення впливу запропонованої медикаментозної композиції на тканини пародонта при експериментальному пародонтиті; мікробіологічні – для визначення антибактеріальних властивостей запропонованої медикаментозної композиції; статистичні – для визначення вірогідності отриманих результатів дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів. Для профілактики та лікування захворювань пародонта розроблений та апробований в експериментах мукозо-адгезивний гель «Аргінін», до складу якого входять: мукозальний 3 % гель натрієвої солі карбоксиметилцелюлози (КМЦ), що містить 5 % силікагелю. Для клінічного використання була запропонована фармакологічна композиція (Куваєв О.С. Фармакологічна композиція для лікування і профілактики захворювань пародонта. Деклараційний патент України на корисну модель № 97987 від 10.04.2015), яка містить «Кардіоаргінін» (сироп), стоматологічний гель «Холісал» і ефірну олію м'яти перцевої, при наступному співвідношенні компонентів (мас. %): «Кардіоаргінін» сироп 30 %, гель «Холісал» 60 %, ефірна олія м'яти перцевої 10 %. У подальшому ця фітокомпозиція була модифікована, і до її складу було додатково уведено гель «Метрогіл Дента» у кількості 20 мас. %.

В експериментальних умовах на тваринах встановлена відсутність у розробленого мукозо-адгезивного гелю «Аргінін» гострої та хронічної токсичності, негативного впливу на гематологічні показники, токсичної дії при тривалому уведенні, шкідливої дії гелю, шкірно-подразнювальної дії, сенсibiliзуювальної дії, морфологічних змін внутрішніх органів.

В експериментальних умовах на тваринах при моделюванні експериментального пародонтиту показано, що застосування мукозо-адгезивного гелю «Аргінін» знижує ступінь дисбіозу, підвищує вміст гіалуронової кислоти і гальмує резорбцію альвеолярного відростка щелеп.

Біохімічними дослідженнями (визначення маркерів запалення і антиоксидантного захисту) при експериментальному відтворенні пародонтиту у щурів показано виразну протизапальну дію мукозо-адгезивного гелю «Аргінін». Проведені дослідження показали, що в умовах патогенної дії ліпополісахариду аплікації мукозо-адгезивного гелю з амінокислотою «Аргінін» суттєво підвищують антидисбіотичну, протизапальну і антиоксидантну дію препарату лізомукоїду щодо тканин пародонта і слизової оболонки порожнини рота.

Мікробіологічними дослідженнями показано виражені антибактеріальні властивості мукозо-адгезивного гелю «Аргінін». Доведено, що даний гель має виражену антибактеріальну активність стосовно музейних штамів мікроорганізмів, змішаної мікрофлори пародонтальних кишень у хворих на генералізований пародонтит I та II ступеня хронічного перебігу.

Клініко-лабораторними дослідженнями підтверджено високу ефективність застосування мукозо-адгезивного гелю «Аргінін» в комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит I та II ступеня хронічного перебігу в найближчі та віддалені терміни спостережень.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблений, адаптований та рекомендований до клінічного застосування новий препарат-пародонтопротектор (мукозо-адгезивний гель «Аргінін»), що має антимікробну, антидисбіотичну, протизапальну та антиоксидантну дію на тканини пародонта.

Для місцевого лікування хворих на генералізований пародонтит запропонована фармакологічна композиція (Куваєв О. С. Фармакологічна композиція для лікування і профілактики захворювань пародонта. Деклараційний патент України на корисну модель № 97987 від 10.04.2015), яка містить «Кардіоаргінін» (сироп), стоматологічний гель «Холісал» і ефірну олію м'яти перцевої. Розроблена медикаментозна композиція доповнює і збагачує арсенал медикаментозних засобів для лікування запальних та дистрофічно-запальних процесів у тканинах пародонта.

Впровадження в практику. Основні положення дисертації впроваджені в практичну роботу Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Івано-Франківського національного медичного університету, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Харківського національного медичного університету, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», Української медичної стоматологічної академії, КЗ «Криворізька міська стоматологічна клінічна поліклініка № 1» КМР, КЗ «Криворізька міська стоматологічна клінічна поліклініка № 2» КМР.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням автора, виконаним на кафедрі терапевтичної стоматології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця під керівництвом доктора медичних наук, професора А.В. Борисенка. Здобувачем спільно з науковим керівником обрано й обґрунтовано напрям наукового дослідження та його обсяг, визначено мету і завдання, наукову новизну, практичне значення отриманих результатів, сформульовані висновки та розроблені практичні рекомендації. Автор особисто виконав патентно-інформаційний пошук, вивчив та проаналізував літературні джерела за темою, провів експериментальні та лабораторні дослідження, статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення та аналіз результатів. Самостійно написав усі розділи дисертації, підготував наукові доповіді, публікації. Спільно з науковим

керівником забезпечено впровадження результатів роботи в клінічну практику та навчальний процес.

Мікробіологічні дослідження виконано за консультативно-методичної допомоги спільно зі співробітниками кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (завідувач – академік НАН та НАМН України, д-р мед. наук, проф. В.П. Широбоков).

Експериментальні та біохімічні дослідження проведено автором у співпраці зі співробітниками лабораторії біохімії та віварію ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» (завідувач – член-кор. НАМН України, д-р біол. наук, проф. А.П. Левицький).

Клініко-рентгенологічні дослідження проведені на кафедрі терапевтичної стоматології (завідувач – д-р мед. наук, проф. А.В. Борисенко) Національного медичного університету імені О.О. Богомольця та у відділенні терапевтичної стоматології Стоматологічного медичного центру Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (директор – д-р мед. наук, проф. А.В. Копчак).

Експериментальні дослідження з лазерної доплерівської флоуметрії здійснювались в медичному центрі «Доктор Вера» (м. Київ вул. Преображенська, 10/17).

Автор особисто брав участь у розробці рецептури і проведенні доклінічних досліджень мукозо-адгезивного гелю «Аргінін», створеного під керівництвом д-ра мед. наук, проф. А.В. Борисенка та д-ра біол. наук, проф. А.П. Левицького.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційного дослідження доповідались та обговорювались на науково-практичному симпозіумі Асоціації стоматологів України «Сучасні аспекти стоматологічної допомоги в Україні» (Київ, 2018). Дисертаційну роботу апробовано на засіданні кафедри терапевтичної стоматології, на засіданні апробаційної

міжкафедральної ради «Стоматологія» та профільних кафедр стоматологічного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Публікації. За результатами дисертаційної роботи опубліковано 14 наукових праць, з них 11 статей у фахових виданнях, рекомендованих ДАК України, 2 – у закордонних виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз. Отримано патент України на корисну модель. Отримано рецептуру РЦ У 20.4-13903778-032/9:2015 «Фітогель «Аргінін». Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи № 05.03.02-07/15523 від 10.04.2015.

Структура та обсяг дисертації. Робота викладена українською мовою на 244 сторінках машинопису, складається з вступу, матеріалів та методів, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, додатків; ілюстрована 67 рисунками, 50 таблицями. Список використаної літератури включає 416 джерел (358 кирилицею, 58 латиницею).

РОЗДІЛ 1

ОСНОВНІ ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ І МЕТОДИ ЇХ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ

1.1. Фактори розвитку захворювань пародонта

Генералізований пародонтит – складний дистрофічно-запальний процес у тканинах пародонта. На сьогодні існує низка теорій, концепцій виникнення та перебігу цього своєрідного дистрофічно-запального процесу: інфекційна, судинна, нейротрофічна, бактеріальна, ліпідно-ейкозаноїдна, цитокінова, коагуляційно-трофічна, судинно-біомеханічна тощо [102, 274, 335]. Таке розмаїття концепцій його патогенезу зумовлене численністю екзогенних та ендогенних етіологічних чинників.

До загальних факторів, які регулюють метаболічні процеси тканин пародонта та здатні посилювати або послабляти патогенний вплив місцевих чинників, відносять судинні, нейротрофічні та ендокринні розлади, захворювання внутрішніх органів, гіповітамінози, порушення обміну речовин тощо [40, 74, 133, 290, 305, 340]. Означені фактори запускають низку метаболічних, мікроциркуляторних, незворотних дистрофічно-запальних змін у тканинах пародонта.

Серед місцевих факторів – мікрофлора ротової порожнини, зубної бляшки, пародонтальних кишень є основними механізмами розвитку та прогресування генералізованого пародонтиту [14, 387]. Дію пародонтопатогенних мікроорганізмів розглядають як ініціальний фактор виникнення захворювань пародонта. Вони здатні діяти в параметрах імунної відповіді організму та за певних умов впливу зовнішнього середовища [14, 36, 128, 150, 159, 255, 270, 275, 331].

У порожнині рота знаходиться до 400 штамів різноманітних мікроорганізмів, приблизно 30 з них розглядають як умовно-патогенні для

тканин пародонта [34, 80, 176, 201, 205, 225–227]. Серед них видокремлюють чотири групи субгінгівальних бактеріальних видів і групу мікроорганізмів, що беруть участь у патогенезі генералізованого пародонтиту. Доведено, що поява бактерій цього комплексу у хворих з різними формами гінгівіту визначає перехід останнього в пародонтит. На цій підставі у групу збудників генералізованого пародонтиту включено: *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Campilobacter rectus*, *Campilobacter gracilis*, *Bacteroides forsythus*. Ці мікроорганізми реалізують свою патогенну дію за рахунок: здатності утворювати колонії, долати проміжні захисні механізми, продукувати речовини, які призводять до прямого руйнування тканин пародонта [228, 395]. Генералізований пародонтит розглядають як реакцію відповіді організму на дію даної пародонтопатогенної мікрофлори [9], яку посилює несприятливий вплив різноманітних неспецифічних чинників [25, 50, 55]. При захворюваннях пародонта порушуються адаптаційно-захисні і регуляторні механізми вільнорадикального окиснення, імуногенезу [27–31, 53, 54, 95, 96, 349, 360].

Ясенний бар'єр має цілий ряд особливостей, пов'язаних з будовою слизової оболонки пародонта. Розташований навколо шийки зуба, епітелій борозни не має зроговілих клітин, його клітини розміщені пухкіше, що зумовлює вищу проникність цього епітелію для мікробних токсинів і лейкоцитів [186].

У відповідь на проникнення мікроорганізмів організм людини виробляє низку специфічних захисних факторів, активується фагоцитоз та імуногенез, які відіграють важливу роль у призупиненні бактеріальної агресії та забезпеченні відновлення нормальної екології порожнини рота. Проте такі реакції можуть перетворитися в один з механізмів патогенезу деструктивного ураження і почати руйнувати ці тканини [15, 126, 153, 154, 203, 204, 216, 231, 298–300, 316–319, 336]. Важливою складовою забезпечення стабільності функціонування тканин пародонта є регіонарна гемодинаміка та мікроциркуляція [168, 178–182, 243].

Судини пародонта у хворих на генералізований пародонтит при гіпербаричній оксигенації, при відтворенні експериментального пародонтиту зазнають таких самих змін, що й у разі атеросклерозу судин [58, 109, 178–182, 258]. З іншого боку, у хворих з порушеннями серцево-судинної системи та атеросклерозом відмічене зростання частоти ураження пародонта. Судинні реакції залежать від дії загальних і місцевих факторів [57, 247]. Вони розпочинаються з функціональних змін (фаза дилатації, фаза спазму судин) і поступово переходять у незворотні органічні зміни [109, 110, 153, 154].

Порушення мікроциркуляторного русла тканин пародонта є провідними факторами патологічного процесу [27–31, 178–182, 245]. Подальший розвиток ішемії тканин спричиняє морфологічні зміни в пародонті. З прогресуванням і генералізацією патологічного процесу порушення мікроциркуляції наростають, а зміни в мікросудинах набувають генералізованого характеру [289].

Вивчення особливостей мікроциркуляторних порушень у тканинах пародонта при їх захворюваннях дозволило сформулювати нові аспекти концепції мікроциркуляторних розладів. Встановлено вирішальне значення дисфункції ендотелію у розвитку розладів мікроциркуляції [94, 174, 185, 301, 334, 384, 385, 394].

Для дисфункції ендотелію характерне порушення релаксації судин, підвищення адгезії судинних елементів. Особливе значення має ендотелін-1-ендогенний вазоконстриктор, що регулює тонус судин гемомікроциркуляторного русла [218, 363, 374].

Ендотеліоцити ендотелію судинної стінки здатні секретувати в кровотік природні антиагреганти (простациклін, оксид азоту, ендотеліні), антикоагулянти (антитромбін III а2-макроглобулін, протеїн С, протеїн S, гепарансульфат, дерматансульфат), тромбомодулін, тканинний активатор плазміногена [99, 157, 189]. Це забезпечує антиагрегантні, антикоагулянтні і фібринолітичні властивості ендотелію судинної системи [157, 189, 218].

Встановлене вирішальне значення порушень лейкоцитарно-тромбоцитарно-ендотеліального балансу в розвитку розладів мікроциркуляції та ішемії. В нормальних умовах клітини крові проходять через мікроциркуляторне русло без адгезії до стінок судин та агрегації між собою. При виникненні патологічного стану ці процеси розвиваються і призводять до закупорювання мікроциркуляторного русла. В результаті виникає блокада мережі капілярів і розвиток ішемії тканин [157].

Внаслідок активації і агрегації тромбоцитів вони можуть синтезувати і вивільняти зі свого гранулярного апарату дуже велику кількість фізіологічно активних речовин: серотонін, норадреналін, фактор активації тромбоцитів, тромбоксан А2 тощо [61, 84]. При генералізованому пародонтиті виявлено тромбоутворення, спричинене порушенням згортально-протизгортальної систем крові [170].

Лейкоцити можуть агрегувати з утворенням змішаних тромбоцитарно-лейкоцитарних агрегатів, що особливо небезпечно. Такі агрегати можуть блокувати мікроциркуляторне русло, включаючи навіть великі артеріоли. Це призводить до вираженої ішемії тканин, розвитку набряку, фокальних дистрофічних змін. Ці процеси тісно пов'язані з внутрішньосудинною активацією клітин крові і проявляються цілим комплексом процесів, які відбуваються в тонкому шарі крові, прилеглому до судинного ендотелію [61, 84].

Розвиток адгезії поліморфноядерних лейкоцитів (ПМЯЛ) на ендотелії включає складну реорганізацію мембран як самих лейкоцитів, так і ендотеліоцитів. При активації на мембрані ПМЯЛ негайно з'являється цілий комплекс детермінантів адгезії, які є молекулярними комплексами, здатними вступати в зв'язок з рецепторами на ендотелії та інших клітинах крові, перш за все тромбоцитах. Наявність такого різноманітного апарату адгезивних молекул на ендотелії забезпечує для останнього можливість реагувати на різні активуючі дії, змінюючи свої проадгезивні властивості.

Встановлено, що ішемія, запалення, імунологічні конфлікти призводять до експресії на поверхні ендотелію вищезгаданих адгезивних молекул, причому різні їх типи визначають і різні фази процесу адгезії. Основним гуморальним детермінантом адгезії є фактор активації тромбоцитів (ФАТ), який однаковою мірою синтезується і ендотелієм, і тромбоцитами, і лейкоцитами. ФАТ є ліпідом, що синтезується за участю мультиферментного комплексу з фосфоліпідів клітинних мембран [84].

Іншим важливим гуморальним кофактором адгезії є продукт ліпоксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти – лейкотрієн В₄ (ЛТВ₄). Цей агент також інтенсивно утворюється в ендотелії і лейкоцитах при різних впливах. Показано, що ЛТВ₄ є могутнім хемотаксичним агентом, який спричиняє виражену гіперадгезивність ендотеліального моношару і призводить до адгезії на ньому ПМЯЛ і моноцитів [323]. Поєднана активація ПМЯЛ і тромбоцитів спільно визначає мікроциркуляторні розлади при порушеннях гемоендотеліального балансу.

Тестують активацію тромбоцитів *in vivo* по двох маркерах – ТФ4 і Р-тромбоглобуліну. Обидва ці протеїни містяться в гранулярному апараті тромбоцитів і вивільняються при локальній активації кров'яних пластинок. Показано, що при гінгівіті і пародонтиті радіоімунологічно рівень обох цих чинників в ясенній рідині достовірно підвищується, причому спостерігається взаємозв'язок ступеня цього підвищення і розвитку пародонтиту. Ці дані вказують на наявність локальної активації тромбоцитів в осередках ураження пародонта і необхідність врахування цього явища при розробці діагностичних та лікувальних заходів при генералізованому пародонтиті [196].

Дослідження С-реактивного білка (С-РБ) в плазмі/сироватці крові широко застосовується в клінічній практиці в якості раннього і чутливого індикатора запальної відповіді. С-РБ відносять до «головних» білків гострої фази: його концентрація при бактеріальній інфекції, пошкодженнях тканин, некрозі стрімко зростає. Синтез С-РБ ініціюють численні чинники: антигени бактеріальної, вірусної, грибкової, паразитарної, пухлинної та ін. природи,

імунні комплекси, продукти пошкодження тканин, токсини тощо. Основна біологічна і життєво важлива функція С-РБ, як і усіх білків гострої фази, – знищення чинників в осередках ураження і відновлення функціональних і структурних порушень [414]. С-РБ активує білки системи комплемента, сприяє фагоцитозу, активації комплемента через стимуляцію нейтрофілів, моноцитів/макрофагів, посилює продукцію цитокінів, вільних радикалів, експресію клітинних молекул адгезії [285]. Це супроводжується руйнуванням ендотеліоцитів з подальшим ураженням судин [58, 381, 411].

Отже, згідно з сучасними уявленнями, С-РБ є не тільки чутливим маркером запалення, але і відіграє важливу роль в патогенезі і прогресуванні процесів судинного ураження, виникнення та дестабілізації атеросклеротичних бляшок та тромботичної оклюзії судин. Тобто, закономірним є виявлення С-РБ безпосередньо в «осередках ураження»: в інфарктній зоні міокарда, стінках коронарних судин, в атеросклеротичних бляшках, ротовій рідині при дистрофічно-запальних процесах [56, 58, 90, 388, 405, 412].

Таким чином підтверджено, що провідне місце у виникненні захворювань тканин пародонта посідають мікроциркуляторні розлади. Отже, для поглиблення розуміння патогенезу генералізованого пародонтиту слід вважати доцільним дослідження ланки первинного гемостазу, вивчення клінічного та прогностичного значення МКА sPESAM-I та С-РБ як показників запалення у хворих на генералізований пародонтит.

З іншого боку, наразі стало очевидним, що ендотелій судин – це активна метаболічна система. Вона підтримує судинний гомеостаз, виконуючи ряд найважливіших функцій: модулювання тонуусу судин; регуляція транспорту розчинених речовин у клітини судинної стінки, зростання цих клітин; формування позаклітинного матриксу; захист судин від можливого несприятливого впливу циркулюючих клітин і субстанцій; регуляція хемотоксичних, запальних і репаративних процесів у відповідь на локальне ушкодження [49, 98, 107, 321, 352, 370]. Ці функції ендотелій судин здійснює, синтезуючи і виділяючи різні біологічно активні сполуки, серед яких найбільш

значимі є оксид азоту, простациклін і ендотелін-1. Тому вивчення можливих механізмів впливу ендотелію на судини пародонта, визначення цих порушень та розробка методів впливу на патологічні процеси є актуальним науковим завданням.

1.2. Роль оксиду азоту (NO) в метаболічних процесах

Терміном «оксид азоту» (або «окис азоту») позначається відновлена форма монооксиду азоту (NO) з періодом напіврозпаду від 2 до 30 секунд. Це розчинний у воді і жирах безбарвний газ з унікальними фізіологічними властивостями. NO виробляється різними типами клітин організму (ендотеліоцитами, епітеліоцитами, міоцитами, лімфоцитами, нейтрофілами, тромбоцитами, макрофагами, фібробластами, нейронами та іншими клітинами) і контролює в них багато біохімічних процесів і функцій [75, 304].

За відкриття ролі NO як сигнальної молекули в серцево-судинній системі R. Furchgott, L. Ignarro та F. Murad в 1998 р. була присуджена Нобелівська премія в галузі медицини і фізіології.

Молекула NO – одна з найдрібніших відомих молекул – біологічних месенджерів. Вона легко проникає крізь мембрани клітин, не потребуючи каналів або рецепторів. NO швидко окислюється з переходом в нітрیتی та нітрати, тому його біологічні ефекти обмежені місцем утворення. Оксид азоту каталізує утворення циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), який і обумовлює більшість фізіологічних ефектів NO, включаючи посттрансляційну модифікацію білків, ліпідів і інших біомолекул, фактори транскрипції генів [222].

Під впливом NO окислюються меркаптани з утворенням нітрозотіолів. У плазмі крові виявляються нітрозотіоли цистеїну, альбуміну, а в клітинах – нітрозотіоли глутатіону, цистеїнілгліцину, різних білків, включаючи дуже важливі для регуляції проліферативної активності клітин і їх апоптозу [7, 320, 393].

Оксид азоту належить до ендогенних регуляторів клітинних функцій з широким спектром дії. Оксид азоту – універсальний регулятор метаболічних процесів у різних клітинах і тканинах організму людини і тварин. Фізіологічна дія NO варіює від модуляції судинної системи – до регуляції імунних процесів (клітинно-опосередкований імунітет, вплив нейтрофілів на патогенні мікроорганізми, неспецифічний імунний захист), контролю нейрональних функцій (передача сигналу в неадренергічних нехолінергічних нейронах, синаптична пластичність в центральній нервовій системі, осциляторна активність нейрональної мережі, нейропротекція) тощо [6].

Оксид азоту викликає розслаблення гладкої мускулатури стінок кровоносних судин, пригнічує агрегацію тромбоцитів і їх адгезію, нормалізує роботу центральної, периферичної і вегетативної нервової систем, регулює діяльність органів дихання, шлунково-кишкового тракту і сечостатевої системи. Крім цього, NO виявляє і цитотоксичну (цитостатичну) активність, як один з основних компонентів клітинного імунітету. Утворення цього агента імунокомпетентними клітинами забезпечує захист організму від бактеріальних і злоякісних клітин. Отримані цікаві дані про участь NO і в процесі апоптозу – запрограмованої смерті клітин [49, 147, 276, 379].

Оксид азоту є одним з найбільш потужних вазодилататорів. Проникаючи з епітеліальних клітин у клітини гладеньких м'язів судинної стінки, він активізує розчинну гуанілатциклазу, що підвищує рівень циклічних гуанозинмонофосфатів, активізує цГМФ-залежні протеїнкінази (PKG), знижує концентрацію кальцію, розслаблює судини.

Оксид азоту стимулює синтез ендотеліального фактора росту, але гальмує проліферацію та міграцію гладком'язових клітин (тим самим перешкоджаючи утворенню неоінтимі) і гіпертрофію судин, зменшує (в невеликих концентраціях) або збільшує (у великих концентраціях) апоптоз, пригнічує синтез позаклітинного матриксу, підтримуючи усім цим нормальну структуру судинної стінки [217, 220, 221].

Оксид азоту після кон'югації з супероксиданіоном направляється за різними шляхами перетворення пероксинітриту, включаючи нітрування білків, утворення нітрозотіолів, у тому числі нітрозотіолів гомоцистеїну. Частина цих продуктів підсилює оксидативний стрес і згортання крові, тромбоутворення. В умовах наростаючого оксидативного стресу за рахунок генерації активних форм кисню (АФК) найчастіше знижується активність ендотеліальної NO-синтази та глутатіон-пероксидаз [70]. Це викликає виправдане прагнення використовувати донатори NO з терапевтичною метою при недостатньому виробленні даного медіатора ендотеліальними клітинами.

Показано, що супероксид-аніон здатний гальмувати експресію і активність NO-синтази, а також зв'язувати та інактивувати NO, зменшуючи його концентрацію в ендотеліальних клітинах. Завдяки цьому він пригнічує керовану NO судинорозширювальну дію ендотелійзалежних вазодилататорів. Поряд з прямим вазоконстрикторним ефектом, а також підвищенням синтезу ендотеліну, він ще більшою мірою підвищує скоротність артерій, як при артеріальній гіпертонії та інших судинних захворюваннях [86, 293, 295].

Необхідно мати на увазі, що і супероксид-аніон, і NO є вільними радикалами кисню. Вони вступають в реакцію один з одним. Однак у фізіологічних умовах ендогенний антиоксидантний захист мінімізує цю взаємодію і підтримує певний баланс між O_2^- і NO. порушення цієї рівноваги (при патологічних станах) на користь супероксид-аніону викликає утворення високотоксичного пероксинітриту (ONOO-), що спричиняє пошкодження мембран і ДНК клітин, мутації, апоптоз, розвиток запальних процесів, перекисне окислення ліпідів та інші порушення [146, 238, 321].

Оксид азоту виявляє потужну протизапальну та антитромбогенну дію: гальмує транскрипцію протизапального ядерного фактора (NF- κ B) [364, 398]. При надлишку NO, що знаходиться в оточенні різного роду оксидантів, гальмується окислення ліпопротеїдів (антиатеросклеротичний ефект NO). Однак при значному надлишку оксидантів NO дає початок вторинним

з'єднанням (ONOO- і ін.), які збільшують рівень окислених ліпідів у мембранах і ліпопротеїдах [260, 364, 398].

Залежно від концентрації, оксид азоту діє в організмі або як медіатор, який контролює біохімічні реакції і функції різних органів і систем (у фізіологічних концентраціях), або як токсичний агент (при підвищених концентраціях). При цьому цитотоксичний або цитопротекторний ефекти залежать від сумарної дії багатьох зовнішніх стимулів і стану клітин. Найпоширенішим у фізіологічних умовах проявом цитотоксичної дії є апоптоз [162, 361, 381, 382].

Таким чином, помірне збільшення рівня NO (до 0,5 мкмоль) сприяє виживанню клітин або ж надає захисну дію з різними варіантами загибелі, які можна простежити в часі і віднести до апоптозу. Більш високі концентрації NO створюють в організмі умови нітрозативного і оксидативного стресів, при яких виснажується антиоксидантний захист. При достатньому надходженні в клітини пластичного і енергетичного матеріалу оксид азоту чинить різнобічні ефекти, що поліпшують перебіг внутрішньоклітинного метаболізму, включаючи зв'язування вільних радикалів кисню, в першу чергу, супероксиданіону. Антиапоптотична дія NO зберігається при низьких його концентраціях і низьких концентраціях інших вільних радикалів [361, 370].

Оксид азоту тісно пов'язаний з іншими активними молекулами кисню. Посилення біосинтезу активних кисневих молекул, особливо O_2 , в клітині як результат лігандзалежної стимуляції або при патології, стимулює супероксиддисмутази, що каталізує реакцію перетворення супероксид-аніону в H_2O_2 . Підвищення рівня H_2O_2 в клітинах активує ферментні системи, що її розщеплюють. До загальних закономірностей біосинтезу та утилізації NO і H_2O_2 можна віднести: активізацію Ca^{2+} -фосфатидилінозитидного обміну і посилення входу Ca^{2+} в клітину, що призводять до узгодженої стимуляції біосинтезу NO і H_2O_2 [49, 75, 264].

Тканинна гіпоксія, з одного боку, уповільнює синтез NO з L-аргініну і O_2 , оскільки O_2 – одна з реагуючих речовин в реакції синтезу NO.

При гострій та хронічній гіпоксії синтез оксиду азоту різко знижений. З іншого боку, є відомості про підвищення ферментної активності NO-синтази під впливом гіпоксії. Надлишок O_2 (наприклад при гіпербаричній оксигенації) зменшує вміст NO у внутрішньому середовищі організму за рахунок окиснення NO до нітритів і нітратів [91, 93, 206].

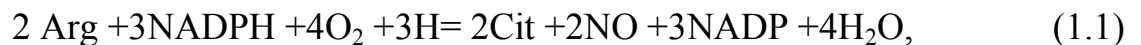
Підвищена швидкість синтезу NO в цілому організмі відзначається при інфекційних, алергійних, аутоімунних захворюваннях і травмах [277, 293, 295].

Вроджені вади серця у дітей, ускладнені ціанозом, характеризуються зниженням синтезу NO в міокарді [86, 221].

Оксид азоту має антимікробні властивості, захищає внутрішнє середовище організму від проникнення мікроорганізмів через шкіру, кон'юнктиву очей, слизові оболонки порожнини рота, дихальних шляхів, шлунково-кишкового тракту та ін. [276, 393].

В організмі одним з основних джерел утворення NO є аргінін. L-аргінін належить до групи напівнезамінних амінокислот і дуже важливий в життєдіяльності організму. Він є попередником оксиду азоту, що володіє широким спектром біорегуляторних впливів. Як і інші амінокислоти, L-аргінін бере участь в синтезі білка. Неполімерізований L-аргінін стимулює інкрецію гормонів: інсуліну, соматотропіну, пролактину, глюкагону та ін. Вміст L-аргініну в клітинах, які синтезують NO, підвищують інтерферон- γ (ІФ- γ) і інтерлейкін- 1β (ІЛ- 1β) [75, 108, 222, 350].

Оксид азоту синтезується з аргініну за такою реакцією (формула 1.1):



де Arg – аргінін;

Cit – цитрулін.

Ще одним джерелом NO в клітині можуть бути нітрит-редуктазні реакції, роль яких зростає в умовах гіпоксії [52].

Аргінін є одним з ключових метаболітів у процесах азотистого обміну, що надходить з їжею та всмоктується в тонкому кишечнику і транспортується в печінку, де основна його кількість утилізується в орнітиновому циклі. Частина L-аргініну, що не метаболізувала в печінці, використовується як субстрат для продукції NO. Основним постачальником ендogenous аргініну є обмін білка в організмі, однак ендogenous синтез аргініну не відіграє важливої ролі в регуляції гомеостазу у здорових дорослих людей [402, 415].

Посилення продукції і вивільнення NO, викликане L-аргініном, може діяти як антиоксидант і сприяти поліпшенню ендотеліальної функції у пацієнтів з гіперхолестеринемією. Maxwell A.J. et al. (2000) [396] в подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні за участю 43 пацієнтів встановили позитивні зміни при пероральному прийомі L-аргініну. Аналогічні результати отримали Kawano H. et al. (2002) [397], West S.G. et al. (2005) [403].

Lauer T. et al. (2008) [391] доказали збільшення мінімального діаметра просвіту судини в стенозованому сегменті у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) при застосуванні 150 мкмоль інфузії/хв L-аргініну. Созыкин О.В. и соавт. (2000) [65] встановили істотне поліпшення ендотеліальної функції витривалості фізичного навантаження і зниження агрегації тромбоцитів у пацієнтів, які отримувала 15 г/добу L-аргініну протягом 10 днів.

A. Pallosi et al. (2004), обстеживши 13 пацієнтів з мікросудинною стенокардією, які отримували 2 г L-аргініну 3 рази на добу протягом 4 тижнів, відзначали зниження стенокардії, систолічного артеріального тиску в спокої, поліпшення якості життя [376].

A. Jabłeska et al. (2004) [410], обстеживши 32 пацієнтів з атеросклеротичним ураженням периферичних артерій II і III стадії за Fontaine, встановили істотне підвищення рівня NO і загального антиоксидантного статусу в зв'язку з прийомом протягом 28 днів L-аргініну в дозі 2 або 4 г 3 рази на добу. Аналогічно у рандомізованому дослідженні R.K. Oka et al. (2005) [359], за участю 80 пацієнтів з ураженням периферичних артерій із переміжною

кульгавістю, які приймали L-аргінін у дозі 3, 6 або 9 г на добу в 3 прийоми протягом 12 тижнів, виявлено значне збільшення дистанції ходьби.

S.M. Bode-Böger et al. (2003) [402] в проспективному подвійному сліпому рандомізованому перехресному дослідженні показали, що при пероральному прийомі протягом 14 днів L-аргініну в дозі 8 г 2 рази на добу значно збільшується дилатація артерії, зумовлена кровотоком. M.P. Schlaich et al. (2007) [378], обстеживши 23 чоловіків молодого віку групи високого ризику серцево-судинної патології, встановили збільшення ниркового плазмотоку після інфузії 100 мг/кг L-аргініну.

G. Siasos et al. (2009) [409] повідомили, що прийом 7 г L-аргініну 3 рази на добу запобігає індукованому курінням збільшенню швидкості поширення пульсової хвилі.

Досвід застосування L-аргініну в Національному науковому центрі «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України у 38 амбулаторних пацієнтів з ІХС, стабільною стенокардією напруги показав поліпшення функції ендотелію, толерантності до фізичного навантаження та якості життя пацієнтів. Аналогічні результати отримали й інші дослідники [372, 375, 389, 390, 392, 401].

Показано, що оксид азоту відіграє важливу роль в регуляції судинного тонуусу, що забезпечує повноцінне кровопостачання життєво важливих органів плода і їх нормальний розвиток та постнатальну адаптацію новонароджених. У новонароджених, які перенесли гіпоксію в період внутрішньоутробного розвитку та після народження, підвищена продукція NO розглядається як компенсаторно-приспосувальна реакція [132, 357].

Внаслідок активної взаємодії O^{2-} з ендогенним вазодилатуючим фактором NO відбувається поступове виснаження оксиду азоту та утворення радикалу пероксинітриту ($OONO\cdot$), який бере активну участь у пошкодженні мембран клітин та перекисному окисненні ліпідів. Ці процеси посилюють явища ендотеліальної дисфункції, що, у свою чергу, призводить до посилення запальних явищ у вогнищі ураження та сприяє формуванню «хибного кола».

Встановлено суттєве зниження вмісту метаболітів NO у хворих на нейродерміт. Достовірно доведена можливість корекції виявлених змін шляхом додавання до лікування екзогенного L-аргініну [124].

До 25 % нітратів плазми активно виділяються слинними залозами. У результаті цього концентрація нітратів у ротовій рідині хворих на генералізований пародонтит принаймні в 10 разів вища, ніж у плазмі [371, 386]. Багато мікроорганізмів порожнини рота виділяють ферменти, які можуть ефективно зменшити кількість нітратів. Зокрема, факультативні анаеробні бактерії в порожнині рота відновлюють нітрати слини до нітритів і ці нітрити посилюють шлункову генерацію NO в кислих умовах. Хоча нітрити перетворюються неферментативно до азоту при низьких рН, швидкість цього перетворення при фізіологічному рН (приблизно 6,2–7,6) у порожнині рота є досить низькою.

Біохімічні та імунологічні маркери, що наявні в ротовій та ясенній рідині, сироватці крові, можуть певною мірою визначати ступінь захворювання пародонта і прогнозувати його розвиток [68]. Гіперемія ясен може бути викликана судинорозширювальним ефектом оксиду азоту, а набряк ясен – підвищеною проникністю судин; надмірна кровоточивість м'яких тканин під час зондування може бути пов'язана з інгібуючим впливом NO на агрегацію тромбоцитів, адгезію – інгібіторним ефектом оксиду азоту.

Слина містить біомаркери, які є специфічними для фізіологічних аспектів пародонта, а також якісних змін, які відбуваються в ньому [368]. Експресія NO-синтази була виявлена при захворюваннях слинних залоз. Оксид азоту виявлений у слинних залозах і їх секреті при розладах скронево-нижньощелепного суглоба, а також при раку порожнини рота. Пошкодження тканин при запаленні включає індукцію NO-синтази певними цитокінами або ендотоксинами, які призводять до утворення великої кількості оксиду азоту [350, 368, 400]. Встановлено, що оксид азоту задіяний в етіопатогенезі захворювань пародонта [362].

Було показано, що за наявності захворювань пародонта відмічено підвищення рівня рівня оксиду азоту у біоптатах ясен, фіброблестах клітинних культур ясен [368, 380, 386], а також ротовій рідині хворих на генералізований пародонтит [257].

Порушення метаболізму оксиду азоту відіграє важливу роль у дисфункції ендотелію – одного з ланцюгів патогенезу генералізованого пародонтиту. Значний вміст NO у хворих на генералізований пародонтит суттєво підвищує антимікробні властивості ротової рідини. Доведена роль метаболічного ацидозу в патогенезі генералізованого пародонтиту підкреслює значення жорсткого взаємозв'язку між окиснювально-відновними властивостями ротової рідини і показниками обміну оксиду азоту.

Menaka K.B. et al. (2009) [380] досліджували вміст оксиду азоту у сироватці крові хворих на генералізований пародонтит та виявили значне збільшення концентрації нітриту в пацієнтів із пародонтитом порівняно з клінічно здоровими особами контрольної групи. Значно вищі рівні оксиду азоту характеризували прогресування патологічного процесу в пародонті.

З іншого боку, дослідженнями інших науковців [369] показано, що рівень нітриту, стабільного метаболіту оксиду азоту, знижений у ротовій рідині хворих на генералізований пародонтит. Автори пояснюють подібне зниження нестійкістю оксиду азоту та його окисненням киснем повітря.

Результати деяких досліджень [377] засвідчили вищі концентрації L-аргініну і L-цитруліну в запалених тканинах ясен, тим самим припускаючи, що зміни концентрації оксиду азоту відбуваються в яснах хворих на гінгівіт. У запалених тканинах пародонта діагностували високий рівень NO-синтази, який знизився після лікування генералізованого пародонтиту. Також статистично доведено значне збільшення рівня сироваткових рівнів оксиду азоту у хворих на хронічний та агресивний пародонтит порівняно зі здоровими.

Результати численних досліджень свідчать про існування можливості ефективного впливу на шляхи синтезу та обміну NO та його метаболітів застосуванням екзогенних донаторів L-аргініну. Різноманітні форми

застосування цієї амінокислоти знайшли своє місце у лікуванні багатьох патологічних станів. Перспективним є подальше дослідження взаємодії компонентів системи NO у хворих. Застосування екзогенних донаторів L-аргініну при лікуванні деяких захворювань є доцільним та потребує подальшого ретельного вивчення.

Для комплексного лікування хворих на генералізований пародонтит застосовують різноманітні антибактеріальні (антисептики, антибіотики, протигрибкові і антипротозойні) препарати, протизапальні препарати, препарати кальцію, антирезорбенти тощо [74, 81, 109, 117, 214, 223, 224, 229, 230, 276, 314, 407]. Вони мають мембраностабілізуючу дію і, таким чином, справляють пародонтопротекторну дію. На сьогодні серед цих засобів привертають увагу препарати, які впливають на метаболізм оксиду азоту [32, 33, 52]. Він бере участь в багатьох біологічних процесах: кровообігу і нормалізації артеріального тиску, діяльності центральної і вегетативної нервової систем, обмінних процесах, активізації імунітету і т. ін. [52, 91, 92, 127, 273, 294, 321, 416]. Показано, що одним з важливих інтимних потенціалів розвитку захворювань пародонта є прояви NO-залежної ендотеліальної дисфункції [142, 245, 357].

Таким чином, результати численних досліджень останніх років свідчать про можливість ефективного і безпечного застосування властивостей L-аргініну як активного донатора NO в клінічній практиці при лікуванні різних захворювань.

1.3. Медикаментозне лікування хворих на генералізований пародонтит

Одним з головних завдань пародонтології є розробка і обґрунтування ефективних методів лікування хворих на генералізований пародонтит [74, 101, 129]. Загальновизнаним є комплексне лікування цього захворювання з впливом на різні ланки його патогенезу [4, 54, 74, 81, 115, 131, 155, 229].

Розробка патогенетично обґрунтованих методів лікування хворих на генералізований пародонтит є важливою проблемою стоматології [1, 24–26, 85, 136, 169, 253, 316, 346]. В комплексному патогенетичному лікуванні знайшло широке застосування антимікробних, протизапальних, імунокоректорів, ангіопротекторів, антикоагулянтів, антиагрегантів вітамінних і антиоксидантних, мінеральних препаратів тощо [10, 11, 32, 33, 48, 130, 171, 200, 207, 208, 254, 265, 271, 296, 297, 311, 335, 341, 342, 345]. Показана висока ефективність комплексної консервативної терапії пацієнтів із запальними захворюваннями тканин пародонта завдяки диференційованій корекції лікувальних технологій при різних клінічних формах захворювання [3, 5, 19, 71, 160, 163, 177, 233, 235, 255, 271, 331].

Важливою ланкою системного й місцевого лікування генералізованого пародонтиту є антибактеріальна терапія [37, 101–105, 197, 209, 353]. З цією метою застосовують антисептики: хлоргексидин, етоній, декаметоксин, декамін, діоксидин тощо [21, 23, 29, 39, 135, 144, 148, 164, 165, 326, 330]. Серед них хлоргексидин біглюконат проявляє найбільш виражену бактеріостатичну і бактерицидну дії, включаючи фунгіцидну і антианаеробну [74, 202, 322]. Хлоргексидин за молекулярною будовою є представником бісгуанідів, має бактерицидну дію щодо широкого спектра вегетативних форм грамнегативних і Серед них хлоргексидин біглюконат грампозитивних мікроорганізмів, а також дріжджових форм, дермофітів і ліпофільних вірусів [74]. Його застосування знижує кількість бактерій у вогнищі запалення в 5–6 разів, а в ротовій рідині на 80–90 %. Виявлені високі адсорбційні властивості препарату, який пролонгує дію до 24 годин [256]. Однак, хлоргексидин може викликати десквамацію епітелію, пігментацію зубів і язика (чорний медикаментозний язик), знижує фагоцитарну активність нейтрофільних гранулоцитів.

З огляду на патогенетичну роль анаеробних мікроорганізмів, рекомендують використовувати препарати групи 5-нітроімідазолу: тинідазол, метронідазол тощо [47, 327]. Вони входять до складу комбінованих препаратів: гель «Метрогіл Дента», «Мірафен-Дента» та ін. [81, 104, 125, 131, 151, 313]. На

сьогодні накопичений значний досвід застосування імунотерапії у комплексному лікуванні захворювань пародонта, зниження антигенного навантаження, лікування хронічних вогнищ інфекції, застосування імуномодуляторів тощо [27–31, 88, 166, 167, 203, 248, 261, 315].

Важливим завданням при лікуванні хворих на генералізований пародонтит є усунення запального процесу [22, 198, 199, 291, 305, 311].

Найбільш широко застосовують нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НПЗЗ), які поєднують протизапальний, знеболювальний та жарознижувальний ефекти [187, 188, 234, 308–310, 313]. Ці препарати беруть участь у регуляції імунних процесів, пригнічують хемотаксис моноцитів, Т-лімфоцитів та еозинофілів, знижують утворення вільних радикалів. Серед НПЗЗ найчастіше місцево використовують мефенаміну натрієву сіль, індометацин, натрію диклофенак, бутадіон [111]. Показана висока терапевтична ефективність селективного НПЗЗ месулід, мовалісу при місцевій та загальній терапії хворих на генералізований пародонтит [82, 84]. Індометацин володіє протизапальною, анальгезуючою, антиалергічною дією, блокує синтез простагландинів, зменшуючи при цьому реакції мікроциркуляторного гемостазу. Доведена ефективність 1 % емульсії індометацину в 10 % розчині димексиду при лікуванні генералізованого пародонтиту. Аналогічну дію має ацетилсаліцилова кислота. Однак, слід враховувати, що НПЗЗ можуть викликати певні ускладнення [32, 33].

Серед протизапальних препаратів найсильніший лікувальний ефект справляють глюкокортикоїдні препарати, які впливають на всі ланки запалення [2, 248, 312]. Частіше застосовують синтетичні глюкокортикостероїди, зокрема дексаметазон, кортизон, гідрокортизон, преднізолон, метилпреднізолон, тріамцинолон. Вони покращують мікроциркуляцію у тканинах і знижують проникність судин [12]. Однак, дані препарати викликають низку ускладнень: остеопороз, артеріальну гіпертензію, утворення виразок слизової оболонки шлунка та кишечника, пригнічення функції надниркових залоз тощо [247].

Для підвищення ефективності місцевого лікування хворих на генералізований пародонтит застосовують також сорбційні матеріали. Вони поліпшують метаболічні процеси, сприяють детоксикації вогнищ ураження та усуненню запального процесу в тканинах пародонта. Розроблено нові системи композицій «сорбент – лікувальний засіб», де в одній лікарській формі поєднуються два і більше медикаментозних середників зі збереженням їх терапевтичної активності. Сорбенти мають здатність адсорбувати з біологічних рідин токсичні речовини, підвищувати рН середовища, депонувати лікарські засоби з їх наступним виділенням. Вони проявляють каталітичну, ензимоподібну, імуностимулювальну та бактеріостатичну дію, не викликають в організмі алергійних і пірогенних реакцій [323]. Сорбенти широко застосовують для лікування захворювань пародонта [144]. В останні роки, як носій лікарських препаратів, у стоматології використовують високодисперсний кремнезем силард-П, який має високу адсорбційну здатність, бере участь у стабілізації поверхневих структур клітин [144].

Для прискорення відновних процесів у тканинах пародонта використовують стимулятори регенерації [17, 69, 72, 77, 78, 279, 339, 343]. Активними стимуляторами регенерації є безбілкові препарати, які одержують із крові великої рогатої худоби. Це солкосерил та актовегін. Солкосерил активує транспорт кисню і поживних речовин на рівні клітини і сприяє їх утилізації, підвищує споживання кисню клітиною, стимулює синтез АТФ, посилює проліферацію пошкоджених клітин, особливо в умовах гіпоксії, прискорюючи тим самим процеси ранозагоєння. Солкосерил посилює внутрішньоклітинний енергообмін і сприяє збільшенню запасів високоенерговмісних фосфатів, сприяє реваскуляризації ішемізованих тканин. Препарат сприяє синтезу колагену, прискорює загоєння ран, має мембраностабілізуючий та цитопротекторний ефекти. Він прилипає до слизової оболонки, утворюючи захисну плівку, що захищає її від подразнень [42, 74, 195, 344].

Важливу роль у патогенезі генералізованого пародонтиту відіграє функціональний стан судин пародонта [63]. Гемоциркуляторні порушення

призводять до розвитку в тканинах пародонта метаболічних розладів, гіпоксії, дистрофічних і дегенеративних змін, ініціюють запальні реакції. Наявність функціональних і морфологічних порушень в судинах пародонта при дистрофічно-запальних змінах і їх посилення з розвитком патологічного процесу, зумовили актуальність пошуку засобів, що запобігають або уповільнюють зміни судинного русла [43, 113, 173, 288, 342].

Оскільки одним з чинників порушення мікроциркуляції пародонта є тромбоутворення, багато авторів пропонують використовувати антикоагулянти, зокрема, гепарин. Гепарин зв'язує гістамін, ліквідує судинні спазми, мікротромби, які виникають у тканинах пародонта в результаті активації в них гемостазу і посилення антикоагуляційних властивостей слини. Гепарин також підвищує стійкість тканин до гіпоксії. Це найбільш адекватний препарат для лікування дисемінованого внутрішньосудинного зсідання – синдрому, прояв якого присутній при генералізованому пародонтиті [109]. Для лікування тромбоутворення застосовують також препарати рослинного походження: кінський каштан (відвари і настої), корінь солодки, плоди коріандру [26, 66, 67, 74, 109, 140, 266, 267].

В даний час запропонована ціла низка медикаментозних засобів для корекції судинних порушень. Зокрема використовують ангіопротектори: ангінін, продектин тощо [76, 245, 263, 344, 357, 358]. Вони інгібують активність гіалуронідази, мають антибрадикінінову дію, внаслідок чого зменшується периваскулярний набряк, нормалізується проникність судин [79, 344]. Найчастіше дані препарати застосовують при захворюваннях пародонта на тлі діабету, нефропатій, атеросклерозу, при ураженні церебральних і коронарних судин [89, 172, 239]. Застосовують також препарати імуномодулятори [134, 158].

Важливим компонентом комплексного лікування хворих на генералізований пародонтит є застосування імуномодулювальних препаратів [73, 149, 202, 298, 299]. Показані ефективні результати застосування імунокоректора Імудон в комплексному лікуванні хворих на генералізований

пародонтит: збільшення лізоциму в ротовій рідині, активності макрофагів [286, 287]. Проведена оцінка ефективності озонотерапії (введення озону безпосередньо в пародонтальну кишеню) у комплексному лікуванні 24 хворих на генералізований пародонтит початкового, I та II ступеня [2, 62, 282]. У комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит успішно застосовують синглетно-кисневу терапію [83, 118–120], гіпербаричну оксигенацію [302, 303], ортопедичні та хірургічні методи [250, 252, 333].

Позитивний ефект на судини пародонта відзначено при використанні засобу антиагрегантної дії – пентоксифіліну (тренталу). Препарат інгібує фосфодієстеразу і сприяє накопиченню циклічного аденозинмонофосфату – ендogenous антиагреганта. Висока терапевтична активність даного вазоактивного препарату обумовлена специфічністю його антисклеротичного ефекту, який реалізується шляхом підвищення еластичності мембраноклітинних елементів крові внаслідок активації енергетичного обміну на внутрішньоклітинному рівні. Ефективним є застосування вітамінів. Вивчений вплив вітамінів на стан тканин пародонта. Вітамін С сприяє утворенню колагену і підвищує щільність судинної стінки [100, 138]. Рациональним є його поєднання з вітаміном Р, що підвищує порушену проникність капілярів, окислювально-відновні процеси в організмі і сприяє накопиченню аскорбінової кислоти в тканинах. Більш тривалий ефект при використанні 1 % розчину галаскорбіну (комплексу натрієвих солей галової і аскорбінової кислот). Вітамін РР (нікотинову кислоту) застосовують при ураженнях пародонта в осіб із захворюваннями судин (спазми судин головного мозку, ніг, рук, нирок, атеросклероз). Патогенетичним є призначення вітаміну Е, особливо у комбінації з іншими вітамінами (А, С, К, Р) та антиоксидантами, що посилює процеси імуногенезу та гемокоагуляції [109].

Останніми роками особливу увагу дослідників привертають лікарські засоби метаболітного типу дії. Пошук нових препаратів проводиться у двох напрямках: отримання нових лікарських засобів синтетичним шляхом та дослідження препаратів природного походження. Перевагу надають останнім,

оскільки вони мають значно меншу кількість побічних ефектів. До таких природних засобів належить, наприклад, екстракт листя Гінкго білоба [136, 137, 152, 219, 262, 329].

Враховуючи важливу роль ураження мембран у розвитку генералізованого пародонтиту, до групи пародонтопротекторів відносять мембраностабілізуючі препарати на основі есенціальних фосфоліпідів. Їх дія відбувається шляхом безпосереднього вбудування молекул фосфоліпідів у структуру ушкоджених мембран, заміщення дефектів і відновлення порушеної бар'єрної функції і цілісності подвійного ліпідного шару клітинних мембран [139, 141].

Застосовують препарати лецитину (фосфатидилхоліну), який має мембраностабілізуючі, антиоксидантні, гіполіпідемічні, остеотропні властивості. Ефективні композиції на основі лецитину (фосфатидилхоліну) в поєднанні з біоантиоксидантами (токоферолу ацетат, каротин і аскорбінова кислота) – лецитин-антиоксидантний комплекс, «Віталонг». Місцеве застосування цих препаратів при генералізованому пародонтиті усуває запалення, нормалізує гомеостаз порожнини рота, знижує рівень продуктів окислення ліпідів (ПОЛ) і протеолітичну активність ротової рідини, сприяє функціональній та органічній стабілізації мембранних структур клітин, послабляє напруженість клітинних і гуморальних факторів місцевого імунітету порожнини рота [141, 272, 289].

Враховуючи наявність порушень процесів перекисного окислення ліпідів у хворих на генералізований пародонтит перспективним є застосування препаратів з вираженою антиоксидантною і мембраностабілізуючою дією [16, 27, 51, 106, 161]. Вони сприяють ліквідації гіпоксії, посиленню тканинного дихання, пригніченню активації продуктів окислення ліпідів тощо. Тим самим вони сприяють пригніченню запалення, відновленню мікроциркуляції, активації процесів регенерації. Найбільш ефективними препаратами цієї групи є оліфен, дибунол, вітаміни А, Е, С, димефосфон, кверцетин, лецитин, диклоран, оротат калію, відехол тощо [74, 112, 114, 116, 156, 240].

Застосовують синтетичний антиоксидант мексідол (3-окси-6-метил-2-етилпіридина сукцинат). Його мембраностабілізувальні властивості, а також здатність поліпшувати енергетичний обмін у клітині, дозволяють успішно застосовувати його в комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит. Препарат посилює активні і пасивні механізми регуляції мікроциркуляції, знижує нейрогенний і міогенний тонус прекапілярів, підвищує лінійні і об'ємні швидкості кровотоку, поліпшує показники регіонарної гемодинаміки тощо [20].

Ефективною практичною формою застосування медикаментозних препаратів для лікування захворювань пародонта є мукозальні гелі. Вони поєднують у собі властивості твердого тіла і рідини, тому дуже ефективні для аплікацій на ясна та інстиляцій у пародонтальні кишені. В основі мукозальних гелів гідрофільні полімери, такі як природні полісахариди та інші речовини, які не гідролізуються ферментами макроорганізмів. В якості діючої речовини до складу мукозального гелю можуть входити антисептики, антибактеріальні речовини та будь-які інші медикаментозні засоби [193, 194, 232, 337].

Основною відмінною особливістю мукозальних гелів є явище мукозоадгезії. Воно означає здатність засобу фіксуватися на поверхні слизової оболонки, створювати високу локальну концентрацію діючої речовини і пролонгувати її біологічну дію [156, 190, 236]. Для забезпечення зв'язку мукозального гелю зі слизовою оболонкою до їх складу уводять спеціальні мукозо-адгезивні речовини [18, 152]. Широкі дослідження оральних гелів були проведені в ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії» НАМН України (м. Одеса). Розроблено понад 15 рецептур оральних фітогелів з вмістом біофлавоноїдів і рослинних поліфенольних екстрактів, з вмістом пребіотиків, пробіотиків, лізоциму, гіалуронової кислоти. Розроблені оральні фітогелі виявилися ефективними не тільки при стоматологічних захворюваннях (пародонта, слизової оболонки порожнини рота), але й при цукровому діабеті [156, 351].

Проте, незважаючи на значну кількість препаратів, які впливають на процеси обміну у тканинах пародонта, не можна говорити про повне вирішення проблеми нормалізації порушень процесів обміну у тканинах пародонта хворих на генералізований пародонтит. Проведений аналіз спеціальної наукової літератури показав, що для лікування захворювань пародонта (як запальних, так і дистрофічно-запальних) використовують дуже велику кількість різноманітних препаратів. Така їх велика кількість свідчить як про складність захворювання, яке лікують, так і про недостатню ефективність медикаментозних препаратів. Найважливіше місце у комплексному медикаментозному лікуванні захворювань пародонта посідають антибактеріальні препарати. Незважаючи на їх велику кількість, умовно-патогенна (пародонтопатогенна) мікрофлора швидко звикає до антибактеріального препарату і тим самим втрачається його клінічна ефективність. Подібна ситуація спонукає до розробки та створення нових, більш ефективних антибактеріальних препаратів, до яких би менше звикала мікрофлора.

Висновки

1. Аналіз літератури показав перспективність застосування різноманітних медикаментозних композицій. Зокрема, з точки зору антибактеріальної та пародонтопротекторної дії, привертають увагу препарати з амінокислотою аргінін. Саме її досить ефективно застосовують у різних галузях медицини, спорті та косметології і недостатньо – у стоматології.

2. Враховуючи вищевикладене, актуальним є вивчення можливостей застосування препаратів на основі аргініну у стоматології, а саме – для лікування захворювань пародонта.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Методики експериментальних та клінічних досліджень

З метою впливу на процеси метаболізму в тканинах пародонта при комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит можна застосувати препарати аргініну, оскільки L-аргінін є джерелом утворення оксиду азоту. Для клінічного використання була запропонована фармакологічна композиція (Куваєв О.С. Фармакологічна композиція для лікування і профілактики захворювань пародонта. Деклараційний патент України на корисну модель № 97987 від 10.04.2015) [269], яка містить «Кардіоаргінін» (сироп), стоматологічний гель «Холісал» і ефірну олію м'яти перцевої, при такому співвідношенні компонентів (мас. %): сироп «Кардіоаргінін» 30 %, гель «Холісал» 60 %, ефірна олія м'яти перцевої 10 %. У наступному фітокомпозиція була модифікована і до її складу додатково уведено гель «Метрогіл Дента» у кількості 20 мас. %.

Сироп «Кардіоаргінін» (донатор оксиду азоту, кардіопротектор, антигіпоксанти, антиоксиданти); виробник ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна; реєстраційне посвідчення № UA/11187/01/01 від 02.10.2015. Наказ № 649 від 02.10.2015.

Гель «Холісал» (чинить протизапальну, знеболювальну та антисептичну дію); виробник «Фармзавод Ельфа А.Т.», Польща; реєстраційне посвідчення № UA/7298/01/01 від 19.10.2012. Наказ № 819 від 19.10.2012.

Ефірна олія м'яти перцевої (має антисептичну, болезаспокійливу, спазмолітичну, антиоксидантну, протизапальну, жарознижувальну, імуномодулювальну, седативну, тонізувальну, бактерицидну, віруцидну дію); виробник ПрАТ «Золотоніська ПКФ», Україна; реєстраційне посвідчення № UA32171400. «Ментол» діє як засіб підвищення всмоктування «L-аргініну» в м'які тканини.

Гель «Метрогіл Дента» (протимікробний та антисептичний засіб для місцевого застосування у стоматології); виробник Юнік Фармасьютікал Лабораторіз для «Джонсон & Джонсон, ТОВ», Індія/Україна; реєстраційне посвідчення № UA/2871/01/01 від 20.03.2015. Наказ № 164 від 20.03.2015.

2.1.1. Мікробіологічні дослідження. Метою мікробіологічного дослідження було визначення антибактеріальної дії окремих компонентів та запропонованої медикаментозної композиції в цілому на стандартні штами мікроорганізмів та змішану мікрофлору пародонтальних кишень у хворих на генералізований пародонтит. Для порівняльного дослідження чутливості мікрофлори були використані такі препарати:

- медикаментозна композиція (сироп «Кардіоаргінін», гель «Холісал», ефірна олія м'яти перцевої);

- хлоргексидин (0,05 % розчин) – хлорумісний антисептик галогенових сполук; виробник ПАТ «Монфарм», Україна; реєстраційне посвідчення № UA/13640/01/01 від 08.05.2014. Наказ № 197 від 16.03.2016;

- мірамістин (0,01 %) – катіонна поверхнево-активна речовина з антисептичною дією; виробник ПАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна; реєстраційне посвідчення № UA/1804/02/01 від 04.07.2016. Наказ № 669 від 04.07.2016;

- метронідазол (0,5 % розчин) – антитрихомонадний препарат, який ефективно впливає на анаеробну мікрофлору; виробник ПАТ «Біофарма», Україна; реєстраційне посвідчення № UA/3970/01/01 від 07.10.2010. Наказ № 630 від 24.07.2013;

- хлорофіліпт (2 % розчин) – антибактеріальний фітопрепарат; виробник ПАТ «Галичфарм», Україна; реєстраційне посвідчення № UA/4551/02/01 від 31.10.2016. Наказ № 685 від 21.10.2011;

- «Холісал» гель – містить холіну саліцилат тацеталконію хлорид, справляє протизапальну та антибактеріальну дію; виробник ПАТ «Галичфарм»,

Україна; реєстраційне посвідчення № UA/4551/02/01 від 31.10.2016. Наказ № 685 від 21.10.2011;

– ефірна олія м'яти перцевої.

Методика визначення чутливості стандартних штамів мікроорганізмів до вказаних препаратів. Для визначення антибактеріальної дії було обрано стандартні штами мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus* (ATCC 27923), *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 12228), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Escherichia coli* (ATCC 27922), а також дріжджоподібні гриби роду *Candida albicans* (ATCC 10231). Референтні тестові штами мікроорганізмів отримано з музею живих культур Київського науково-дослідного інституту епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського. Характеристика використаних мікроорганізмів наведена в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Характеристика музейних тест-штамів мікроорганізмів

Мікроорганізми	Кількість тест-штамів	Джерела мікроорганізмів
<i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 25923)	1	Музей живих культур Київського науково-дослідного інституту епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (ATCC 12228)	1	
<i>Escherichia coli</i> (ATCC 25922)	1	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ATCC 27853)	1	
<i>Candida albicans</i> (ATCC 10231)	1	

Матеріал змішаної мікрофлори для мікробіологічного дослідження отримували із пародонтальних кишень хворих на генералізований пародонтит. Його забирали кореневою голкою із стерильною ватною турундою.

Після взяття матеріалу турунду вносили в стерильний 1 % м'ясо-пептонний бульйон (МПБ) і вміщували в термостат на 24 год при $t = 37\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Добова культура мікроорганізмів була інокульована відповідно до стандарту Мак Фарланда, що містить $1,5 \cdot 10^8$ КУО/мл [59].

Для визначення протимікробної дії досліджуваних медикаментозних засобів використовували метод, заснований на здатності речовин проникати в товщу агару – метод дифузії в агар (метод «колодязів») [36, 59].

Спочатку у стерильні чашки Петрі було розлито 10 мл «голодного» агару. Після охолодження нижнього шару агару на ньому встановили на однаковій відстані один від одного циліндри (внутрішній діаметр – $(6,0 \pm 0,1)$ мм), відповідно досліджуваних препаратів. Навколо циліндрів заливали верхній шар – 13 мл розтопленого та охолодженого до $45\text{--}50\text{ }^{\circ}\text{C}$ агару, змішаного з мікроорганізмами (в окремі чашки – окремі стандартні штами та окремо зі – змішаною мікрофлорою пародонтальних кишень). Інокулят мікроорганізмів вносили у кількості 1 мл. Після охолодження верхнього шару агару циліндри виймали, поверхню застиглого м'ясо-пептонного агару (МПА) протягом 30–40 хв підсушували при кімнатній температурі з напіввідкритими кришками. Препарати вносили в утворені лунки в кількості 30 мкл, з подальшою інкубацією в термостаті [36, 279]. Для дослідження використовували препарати у фармацевтичному розведенні, лише «Холісал-гель» перед внесенням у середовище було розтоплено на водяній бані при температурі $45\text{--}50\text{ }^{\circ}\text{C}$ до рідкого стану [59]. Тривалість інкубації чашок з бактеріями – 24 год за температури $35\text{ }^{\circ}\text{C}$, з грибами – 48–72 год за температури $28\text{--}30\text{ }^{\circ}\text{C}$. Діаметр зон затримки росту вимірювали з точністю до 1 мм. Оцінку антибактеріальної активності матеріалів визначали за розміром (у мм) зон затримки росту мікроорганізмів навколо кожного зразка [121, 307].

Ступінь антибактеріальної активності досліджуваних препаратів оцінювали за величиною зон пригнічення росту мікроорганізмів за параметрами:

- зона затримки росту діаметром до 8 мм або її відсутність вказує на те, що мікроорганізми нечутливі до внесеного в лунку препарату;
- зона затримки росту діаметром 8–13 мм вказує на малу чутливість культури;
- зона затримки росту діаметром 13–18 мм вважається показником чутливості мікроорганізмів;
- зона затримки росту діаметром більше 18 мм свідчить про високу чутливість мікробів [122, 284, 307].

Кожен експеримент для статистичної достовірності повторювали тричі. Визначали середнє арифметичне значення для кожної із досліджуваних груп антибактеріальних препаратів та середню статистичну похибку [242].

Другий етап мікробіологічних досліджень передбачав дослідження мінімальної інгібувальної концентрації (МІК) препарату, що давало можливість визначити ступінь чутливості мікробів до препаратів. У даному випадку використовували мікрометод серійних розведень у рідкому поживному середовищі [307] з модифікацією. Спочатку було підготовлено стерильні планшетки, на 12 лунок у ряді, де з 1-ї до 10-ї – розведення препаратів, 11-та – контроль росту мікроорганізмів, 12-та – контроль стерильності середовища. Рідке поживне середовище вносили у кількості 150 мкл в одну лунку. Препарати вводили у тій самій кількості в першу лунку, з наступним титруванням розчинів з метою зменшення наступного розведення удвічі. В результаті було отримано 10 розведень, де концентрація препарату у першому становила 150 мкл, а в 10-му – 0,29 мкл. Після цього у кожну лунку, крім контролю стерильності середовища, вносили інокулят добової культури мікроорганізмів у кількості 30 мкл. Далі планшетки інкубували протягом 24 год у термостаті. Через добу з кожної лунки відбирали по 10 мкл середовища та вносили на поверхню стерильного МПА у відповідний сектор (попередньо чашка з агаром була розділена на 12 секторів, де певний сектор агару відповідав номеру лунки). Чашки витримували у термостаті протягом доби, після чого враховували результати. МІК вважали ту, у секторі якої спостерігали поодинокі

колонії, мінімальна бактерицидна концентрація (МБК) – концентрація, що спричиняла повну загибель бактерії, а їх ріст у секторі не був виявлений [59]. Усі дослідження повторювали тричі. Визначали середнє арифметичне значення для кожної із досліджуваних груп антибактеріальних препаратів та середню статистичну похибку [242].

На третьому етапі мікробіологічного дослідження протимікробної дії медикаментозної композиції проводилось порівняння кількісного складу змішаної мікрофлори пародонтальних кишень у хворих з генералізованим парадонтитом до лікування та через досліджувані періоди (2 тижні та місяць) після початку лікування.

Основою дослідження було визначення кількості мікроорганізмів у кожній пробі. Для цього кореневою голкою із стерильною ватною турундою відбирався матеріал із пародонтальних кишень. У пародонтальну кишеню вводили кореневу голку із стерильною турундою. Після взяття матеріалу турунду вносили в стерильний 1 % м'ясо-пептонний бульйон. Середовище з матеріалом титрували за методом Пастера із зменшенням кожного наступного розведення у 10 разів – до 6-го розведення. Наступним етапом був висів матеріалу у кількості 100 мкл з кожної пробірки на універсальне середовище МПА за методом Дригальського з допомогою стерильного шпателя та інкубація при $t +37^{\circ}\text{C}$. Через 24 год проводилось врахування результатів з підрахунком колонієутворюючих одиниць (КУО) та визначенням розведення.

Результати аналізували і порівнювали, визначаючи зміну кількості КУО до лікування, через 2 тижні після початку лікування та через місяць. Дослідження проводилось у 3-х повторях. Мікробіологічне дослідження вмісту пародонтальних кишень було проведено з метою вивчення динаміки їх колонізації мікрофлорою. Ідентифікацію виділених аеробних та анаеробних мікроорганізмів проводили за загальноприйнятими методиками та наказами, затвердженими МОЗ України від 22.04.85 №535 «Про уніфікацію мікробіологічних (бактеріологічних) методів дослідження».

2.1.2. Експериментальні та біохімічні дослідження. Метою експериментальної частини роботи було дослідження лікувально-профілактичної дії запропонованої полівалентної композиції у вигляді орального мукозо-адгезивного полівалентного гелю на моделі експериментального пародонтиту.

Загальна кількість тварин, яких було задіяно в біохімічних та патогістологічних дослідженнях, – 57 щурів. При проведенні експерименту керувались типовим положенням з питань етики МОЗ України № 28 від 01.11.2000 р. та встановлено, що проведені клінічні та експериментальні дослідження не суперечать основним біотичним нормам.

Експериментальний пародонтит моделювали у щурів в умовах віварію ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», викликаючи кишковий дисбіоз шляхом уведення в харчовий раціон високожирового раціону (ВЖР). Із чотирьох харчових жирів, які були випробувані (соняшникова, оливкова, пальмова олії та вершкове масло), найсильнішу пародонтопатогенну дію мала пальмова олія. Вважають, що це є наслідком збільшеної концентрації пальмітинової кислоти, яка має атерогенну дію [328]. При цьому відбувається не тільки порушення ліпідного обміну, але і розвиток артеріальної гіпертензії та інсулінорезистентності [145]. В результаті в організмі експериментальних тварин виникав дисбіоз, а у тканинах пародонта – дистрофічно-запальний процес.

Експериментальне біохімічне дослідження було проведено на 48 білих щурах лінії Вістар (самці, 8 міс., середня жива маса (200 ± 10) г). Тварин було поділено порівну на 3 групи: 1-шу (контрольну) групу склали тварини, які перебували на звичному раціоні віварію; у тварин 2-ї (група порівняння) та 3-ї (основна група) моделювали експериментальний пародонтит шляхом поєднаного уведення лінкоміцину з питною водою (60 мг/кг в день протягом 5 днів) та високожировий раціон, до складу якого входило 25 % жиру, у тому числі 15 % пальмової олії, який щури отримували 21 день.

Щури 3-ї (основної) групи, починаючи з першого дня дослідження, отримували аплікації на слизову оболонку порожнини рота запропонованої медикаментозної композиції: гель «Аргінін» в дозуванні 0,3 мл на щура, що еквівалентно 200 мг/кг сиропу «Кардіоаргінін».

Щурів піддавали евтаназії на 22 день дослідження під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотальної кровотечі із серця. Для біохімічного дослідження висікали нижню щелепу. У гомогенатах кісткової тканини альвеолярного відростка (75 мг/мл 0,1 М цитратного буфера рН 6,1) визначали активність лужної (ЛФ) і кислої (КФ) фосфатаз [197].

В гомогенаті ясен визначали активність уреаз [338], лізоциму [191], еластази [35], каталази [35, 87], наявність МДА [35, 292] та гіалуронової кислоти [8].

За співвідношенням відносних активностей уреаз та лізоциму визначали ступінь дисбіозу за А.П. Левицьким [268], а за співвідношенням активності каталази та наявності МДА – антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ).

В сироватці крові тварин визначали біохімічні маркери запалення [13, 35, 97]: наявність МДА тіобарбітуровим методом [324] та активність еластази з використанням синтетичного субстрату [192].

Ступінь резорбції альвеолярного відростка нижньої щелепи визначали за А.В. Ніколаєвою [250]. Виділяли ясна, в гомогенаті яких (20 мг/мл 0,05 М трис-НСІ буфера рН 7,5) визначали рівень маркерів запалення. В крові щурів визначали вміст лейкоцитів і лейкоцитарну формулу до експериментальних досліджень та через кожні 5 днів проведення експерименту [35]. Результати досліджень піддавали статистичній обробці [242, 332].

2.1.3. Експериментальні та патогістологічні дослідження. У щурів з експериментальним метаболічним пародонтитом, що розвивається в результаті сумісної дії кишкового дисбіозу та ВЖР проводили патогістологічні дослідження протизапальної дії на ясна запропонованої фармакологічної композиції гелю, що має амінокислоту «Аргінін».

Дослідження були проведені на 9 білих щурах лінії Вістар (самці, 8 міс., середня жива маса (210 ± 15) г). Вони були розподілені порівну в 3 групи: 1-ша (контрольна) – щурі перебували на звичному раціоні віварію; у тварин 2-ї (група порівняння – експериментальний пародонтит) і 3-ї (основна) груп – моделювали експериментальний пародонтит шляхом поєднаного введення лінкоміцину з питною водою (60 мг/кг в день протягом 5 днів) та високожировий раціон, до складу якого входило 25 % жиру, у тому числі 15 % пальмової олії, який щури отримували 21 день.

Щури 3-ї (основної) групи, починаючи з першого дня дослідження, отримували аплікації на слизову оболонку порожнини рота запропонованої медикаментозної композиції: гель «Аргінін» в дозуванні 0,3 мл на щура, що еквівалентно 200 мг/кг сиропу «Кардіоаргінін».

Щурів піддавали евтаназії на 22-й день дослідження під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотальної кровотечі із серця. Висікали ясна і поміщали їх в 10 % розчин нейтрального формаліну.

Для гістологічного дослідження забарвлювали зрізи тканин ясен гематоксиліном та еозином [236, 306, 365]. Мікроскопічне дослідження отриманих гістологічних препаратів проводили з використанням мікроскопа Named 2, а фотореєстрацію зображень здійснювали за допомогою цифрової камери Canon 5D.

2.2. Методики клінічних досліджень

2.2.1. Загальна характеристика обстежених пацієнтів. Для визначення ефективності запропонованої фармакологічної лікувально-профілактичної медикаментозної композиції та вирішення поставлених завдань проведено клініко-лабораторне обстеження та лікування 110 хворих на генералізований пародонти упродовж 2015–2019 рр. у відділенні терапевтичної стоматології Стоматологічного медичного центру Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, що є клінічною базою кафедри терапевтичної стоматології.

Серед загальної кількості обстежених пацієнтів було 69 (62,73 %) жінок і 41 (37,27 %) чоловіків. Вік обстежених хворих коливався від 25 до 60 років.

При виконанні роботи було обстежено 110 пацієнтів з генералізованим пародонтитом I–II ступеня хронічного перебігу (табл. 2.2). Об'єктами дослідження були тканини пародонта, ротова та ясенна рідини. У дослідження не включали пацієнтів з вираженою деформацією зубних рядів, аномаліями прикусу, які не можна було усунути, захворюваннями слизової оболонки порожнини рота, а також пацієнтів із загостреннями загальносоматичних захворювань.

Таблиця 2.2

**Розподіл хворих на генералізований пародонтит
основної та групи порівняння**

Група	Ступінь генералізованого пародонтиту				Загальна кількість хворих	
	I		II			
	n	%	n	%	n	%
Основна	39	35,45	31	28,18	70	63,63
Порівняння	26	23,64	14	12,73	40	36,37
Разом	65	59,09	45	40,91	110	100,00

Для проведення індивідуальної гігієни порожнини рота всі пацієнти використовували мануальну зубну щітку середнього ступеня жорсткості, зубні нитки (флоси), зубну пасту «Пародонтакс» з фтором та ополіскувач «Пародонтакс» (країна виробник Словачка Республіка). Повністю усували всі подразники тканин пародонта (зубна бляшка, зубний наліт, зубний камінь, несановані зуби тощо).

Усіх пацієнтів було розподілено на дві порівнянні за віком та діагнозом захворювання групи.

Першу (основну) групу склали 70 пацієнтів, у комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту після професійної гігієни порожнини рота яких застосовували запропоновану фармакологічну композицію з аргініном

(деклараційний патент України на корисну модель № 97987 від 10.04.2015 р.). Її наносили на оброблені ділянки ясен і вводили в пародонтальні кишені. Тривалість аплікації – до 30 хв. Рекомендовано було вдома проводити аплікації запропонованою фармакологічною композицією 2 рази на день вранці та ввечері після чищення зубів. Тривалість аплікації – до 30 хв. Перші 7 днів з гелем «Метрогіл-Дента», наступні 7 днів, виключаючи цей гель. Курс лікування 14 днів.

Для загального лікування пацієнтам призначали біологічно активну добавку «Аргінін» в капсулах (ТОВ «Еліт фарм», м. Дніпро). По 1–2 капсули 2 рази на день упродовж місяця.

Другу групу (порівняння) склали 40 пацієнтів, у комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту яких після професійної гігієни порожнини рота застосовували запропоновану фармакологічну композицію без аргініну у вигляді аплікацій та інстиляцій у пародонтальні кишені. Тривалість аплікації – до 30 хв.

Вдома було рекомендовано проводити аплікації запропонованою фармакологічною композицією без аргініну 2 рази на день вранці та ввечері після чищення зубів. Тривалість аплікації – до 30 хв. Перші 7 днів з гелем «Метрогіл-Дента», наступні 7 днів, виключаючи цей гель. Курс лікування 14 днів.

Для загального лікування пацієнтам призначали полівітамінний комплексний препарат «Квадевіт» (виробник «Київський вітамінний завод»). По 1 таблетці 3 рази на день протягом місяця.

2.2.2. Клінічні методи дослідження. Клінічне обстеження хворих розпочинали зі збору анамнезу захворювання, анамнезу життя, скарг та оцінки загального соматичного стану. В анамнезі життя визначали дані про місце народження та умови проживання; місце роботи; умови, характер харчування, перенесені захворювання, захворювання, на які хворіли або хворіють члени сім'ї.

В анамнезі особливу увагу приділяли таким даним, як тривалість захворювання, можлива причина виникнення, особливості перебігу, характер попередніх лікувальних заходів, їх ефективність. Виявляли скарги на наявність і характер больових відчуттів, гнійних виділень із пародонтальних кишень, кровоточивість, рухомість зубів і т. ін.

Для встановлення діагнозу користувалися класифікацією Данилевського М.Ф. (1994 р.), згідно з якою генералізований пародонтит є своєрідним дистрофічно-запальним захворюванням тканин пародонта поліетіологічної природи, яке характеризується порушенням цілісності зубо-ясенного прикріплення, прогресуючою деструкцією тканин пародонта. За ступенем розвитку процесу виділяли початковий, I, II, III ступеня; за перебігом – загострений, хронічний, стабілізацію.

Пародонтальний статус оцінювали після обстеження тканин пародонта, яке включало дослідження стану ясен і альвеолярних паростків щелеп (оцінювали рельєф, наявність набряку, гіпертрофії, атрофії, виразкувань, нориць, абсцесів), стан ясен – колір (блідорозовий, гіперемія, ціаноз), рельєф ясенного краю (загострення верхівок ясенних сосочків, валикоподібне потовщення або конічна посіченість ясенних сосочків), консистенцію (нормальний тонус, набряк, пастозність); локалізацію та поширеність симптоматичного гінгівіту; виявлення ексудату (відсутній, виявляється при пальпації, самовільне виділення) [74, 109].

Визначали інтенсивність і поширеність дистрофічно-запального процесу в тканинах пародонта, його форму, наявність пародонтальних кишень, ступінь рецесії ясен, патологічну рухомість зубів. Відмічали характер і кількість зубних відкладень, стан пломб і протезів, наявність травматичної оклюзії, місцевих травматичних і подразнюючих факторів. Звертали увагу на особливості прикусу та специфіку будови тканин порожнини рота (глибина присінку рота, прикріплення вуздечок губ і язика). При внутрішньоротовому обстеженні визначали наявність зубоальвеолярних деформацій, чинників, що сприяли втраті зубів, давність утворення дефекту зубного ряду. Визначали тип резорбції

кісткової тканини, форму гребеня, скатів, наявність кісткових виступів та екзостозів, стан альвеолярного гребеня у межах дефекту. Після збору анамнестичних даних, проведення огляду і пальпації переходили до інструментального обстеження.

Для вимірювання глибини і визначення топографії пародонтальних кишень використовували градуйований пародонтальний зонд. Глибину кишені вимірювали вздовж вертикальної осі зуба зі щічної, язикової (піднебінної) та контактних поверхонь. При її визначенні враховували відстань від верхньої межі ясен до дна кишені (прямий метод), а також відстань від емалево-цементної межі шийки зуба до дна кишені (непрямий метод), яка характеризує величину ретракції ясенного краю і ступінь деструкції кісткової тканини. Враховували найбільш глибокі дані вимірювання.

Втрату кісткової тканини (ВКТ) оцінювали в балах за відстанню від емалево-цементної межі до дна пародонтальної кишені [143]: при відсутності якого ВКТ = 0; при величині відстані від емалево-цементної межі до дна пародонтальної кишені не більше 2 мм ВКТ = 2 бали; при величині цієї самої відстані від 2 до 4 мм ВКТ = 4 бали; від 4 до 6 мм – ВКТ = 6 балів і від 6 мм і більше – ВКТ = 8 балів.

Наявність виразкування пародонтальних кишень визначали за результатами формалінової проби, характер ексудату – за даними бензидинової проби [109].

Ступінь патологічної рухомості зубів визначали за Ентіним Д. А. (1937) у модифікації Флезара (1980) [37].

Зокрема її оцінювали наступним чином:

- I ступінь – зміщення зуба у вестибулооральному напрямку в межах 1 мм;
- II ступінь – зміщення зуба у вестибулооральному напрямку більш ніж на 1 мм та в медіально-дистальному напрямку;
- III ступінь – зміщення зуба у вертикальному напрямку.

Дослідження ясенної рідини. Ділянку, яка підлягає дослідженню, обережно очищали від зубного нальоту, ізолювали ватними валиками та висушували струменем повітря. Забір ясенної рідини проводили за допомогою стандартних паперових смужок шляхом занурення їх без зусиль у ясенну борозну, ясенну чи пародонтальну кишеню протягом 1 хв в ділянці нижніх молярів [346–348]. Шляхом визначення площі та ваги визначали кількість ясенної рідини.

Для вивчення поширеності патологічного процесу в тканинах пародонта застосовували ряд індексів, за результатами яких отримували кількісну характеристику клінічних проявів захворювань тканин пародонта. Зокрема застосовували РМА за Parma С. (1960) [404]. Він дозволяє судити про поширеність та ступінь вираженості запалення у тканинах ясен, індекс виражали в абсолютних цифрах [404].

Визначали індекс кровоточивості [109]. Його визначали у ділянці зубів зі щічної та язикової (піднебінної) сторін зубів за допомогою пародонтального зонда.

Для оцінки ступеня патологічного процесу тканин пародонта використовували пародонтальний індекс Рамфьорда (1959) [406].

З метою визначення гігієнічного статусу був використаний індекс Грін-Вермільйона (1964) [383], який відображає гігієнічний статус порожнини рота.

Для точного визначення стану кісткової тканини альвеолярного відростка використовували внутрішньоротову контактну рентгенографію, цифрову рентгенографію та ортопантомографію.

При аналізі рентгенограм визначали форму, висоту, стан верхівок міжальвеолярних перегородок, ступінь оголення коренів, наявність пародонтальних кишень, зміни періапікальних тканин, ступінь і характер резорбції кісткової тканини альвеолярного відростка.

2.3. Лазерна доплерівська флоуметрія

Лазерну доплерівську флоуметрію (ЛДФ) здійснювали за допомогою комп'ютеризованого лазерного доплерівського флоуметра ЛАКК-02 (НПП «Лазма», Москва) за загальноприйнятою методикою [175, 179, 181, 259]. ЛДФ базується на оптичному зондуванні тканин монохроматичним сигналом та аналізі частотного спектра сигналів, відбитих від еритроцитів, які мають доплерівський зсув частот. Сигнал характеризує кровотік у мікросудинах в об'ємі 1–1,5 мм³ тканини. В шкірі людини ЛДФ дає інтегральну інформацію по кількості еритроцитів, біля $3,4 \times 10^4$ /мкл в зоні зондування тканини.

Запис кровотоку пацієнта здійснювали в стані спокою протягом 8 хв після 15-хвилинного періоду адаптації. Проводили функціональну пробу з оклюзією плечової артерії (оклюзійна проба): манжету одягали вище зони дослідження, оклюзію здійснювали протягом 3 хв шляхом створення тиску в манжеті 200 мм рт. ст.

Після оклюзійної проби визначали показники мікроциркуляції (ПМ) на слизовій оболонці ротової порожнини в ділянці середньої частини альвеолярних ясен різців та іклів (фронтальна зона (ПМф), премолярів (ПМп), а також молярів (ПМм) на верхній та нижній щелепах з обох боків, продовж 10 хв на кожну зону.

Отримані результати реєстрували у вигляді кривої, яка є суперпозицією нейро-, міогенних, метаболічних, дихальних, серцевих впливів на мікроциркуляцію. У подальшому цю криву аналізували шляхом амплітудно-частотного перетворення коливань кровотоку за допомогою програмного забезпечення «ЛАКК-02» (Вейвлет аналіз). На основі базального кровотоку оцінювали тканинну перфузію – показник мікроциркуляції. Резервні можливості МЦР оцінювали за допомогою оклюзійної проби, під час якої визначали резервний капілярний кровотік (РКК). Для визначення гемодинамічного типу мікроциркуляції (ГТМ) використовували ПМ на початковій ЛДФ-грамі і резерв капілярного кровотоку.

2.4. Статистичні дослідження

Статистичну обробку отриманих експериментальних, лабораторних та клінічних даних проводили з дотриманням правил медичної статистики, використовуючи пакети програм Excel 7, Statistica 8,0. Були застосовані параметричні та непараметричні методи статистичного аналізу кількісних і якісних характеристик. У випадку, коли дані в порівнюваних групах мали нормальний розподіл, застосовували параметричний критерій Стьюдента, при значному відхиленні розподілу від нормального використовували непараметричні критерії: для залежних груп - критерій Манна-Уїтні (Вілкоксона), для незалежних - критерій Уайта. Якісні альтернативно варіюючі показники оцінювали з використанням методу Фішера [242].

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Метою експериментальної частини роботи було дослідження лікувально-профілактичної дії запропонованої медикаментозної композиції у вигляді орального мукозо-адгезивного полівалентного гелю на моделі експериментального пародонтиту на 57 щурах.

3.1. Експериментальне біохімічне дослідження пародонтопротекторної дії запропонованої медикаментозної композиції на моделі експериментального пародонтиту

Для експериментального дослідження було змодельовано пародонтит у 24 щурів на фоні кишкового дисбіозу. З цією метою щури отримували в якості харчування високожировий раціон. В організмі щурів розвивався дисбіоз, а в пародонті – деструктивно-запальний процес та рецесія тканин ясен. Тварин було поділено рівномірно на 3 групи: 1-шу (контрольна, n=8) групу склали тварини, які перебували на звичному раціоні віварію; у тварин 2-ї (група порівняння, n=8) та 3-ї (основна, n=8) груп моделювали експериментальний пародонтит. Щури 2-ї групи отримували аплікації на слизову оболонку рота гелем без будь-яких медикаментозних препаратів («пустий гель»). Щури 3-ї (основної) групи з першого дня дослідження отримували аплікації на слизову оболонку порожнини рота запропонованої медикаментозної композиції: гель «Аргінін». Після евтаназії в крові щурів та гомогенаті ясен визначали низку біохімічних показників.

Аналіз крові експериментальних тварин (табл. 3.1) показав, що у щурів, що отримували ВЖР, на фоні дисбіозу в крові достовірно збільшується вміст лейкоцитів, однак майже в 2 рази знижується частка моноцитів; вміст нейтрофілів та лімфоцитів істотно не змінюється.

Таблиця 3.1

Показники лейкоцитарної формули експериментальних тварин
($M \pm m$, $n=8$)

Група тварин	Показник лейкоцитарної формули			
	лейкоцити ($\times 10^9/\text{л}$)	нейтрофіли (%)	лімфоцити (%)	моноцити (%)
1-ша контрольна, $n=8$	$12,1 \pm 0,3$	$28,0 \pm 0,7$	$65,0 \pm 1,5$	$4,6 \pm 0,2$
2-га порівняння, $n=8$	$14,4 \pm 1,4$ $p < 0,05$	$27,2 \pm 2,0$ $p > 0,3$	$68,6 \pm 3,7$ $p > 0,2$	$2,6 \pm 0,6$ $p < 0,01$
3-тя основна, $n=8$	$12,3 \pm 0,7$ $p > 0,5$ $p_1 > 0,05$	$27,6 \pm 2,0$ $p > 0,5$ $p_1 > 0,5$	$67,6 \pm 4,6$ $p > 0,3$ $p_1 > 0,5$	$3,0 \pm 0,7$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,3$

Примітки:

p – порівняно з 1-ю групою;

p_1 – порівняно з 2-ю групою.

При моделюванні експериментального пародонтиту в сироватці крові щурів підвищується рівень біохімічних маркерів запалення: МДА та активності еластази (табл. 3.2) – рівень МДА зростає на 15 %, а активність еластази – на 53 %. Аплікації на слизову оболонку порожнини рота запропонованої медикаментозної композиції гелю «Аргінін» практично нормалізували рівень даних маркерів запалення.

Таблиця 3.2

Рівень біохімічних маркерів запалення в сироватці крові
експериментальних тварин ($M \pm m$, $n=8$)

Група тварин	Біохімічний маркер	
	МДА (ммоль/л)	еластаза (мк-кат/л)
1-ша контрольна, $n=8$	$0,46 \pm 0,01$	$125,6 \pm 3,0$
2-га порівняння, $n=8$	$0,53 \pm 0,01$ $p < 0,05$	$192,3 \pm 14,6$ $p < 0,01$
3-тя основна, $n=8$	$0,49 \pm 0,01$ $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$	$156,3 \pm 10,3$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$

Примітки:

p – порівняно з 1-ю групою;

p_1 – порівняно з 2-ю групою.

В сироватці крові щурів визначали деякі показники, які характеризують стан процесів перекисного окиснення ліпідів: активність каталази та АПІ. Було виявлено, що у щурів з модельованим експериментальним пародонтитом, достовірно знижується рівень каталази та АПІ (табл. 3.3). Аплікації на слизову оболонку порожнини рота запропонованої медикаментозної композиції гелю «Аргінін» практично нормалізували рівень даних показників.

Таблиця 3.3

Рівень біохімічних показників стану процесів перекисного окиснення ліпідів у сироватці крові експериментальних тварин ($M \pm m$, $n=8$)

Група тварин	Біохімічний показник	
	каталаза (мкат/л)	АПІ
1-ша контрольна, $n=8$	$0,19 \pm 0,01$	$4,13 \pm 0,26$
2-га порівняння, $n=8$	$0,16 \pm 0,01$ $p < 0,05$	$3,02 \pm 0,24$ $p < 0,05$
3-тя основна, $n=8$	$0,18 \pm 0,02$ $p > 0,3$ $p_1 > 0,2$	$3,67 \pm 0,27$ $p > 0,1$ $p_1 > 0,05$

Примітки:

p – порівняно з 1-ю групою;

p_1 – порівняно з 2-ю групою.

Таким чином, проведені експериментальні дослідження показали, що оральні аплікації запропонованої медикаментозної композиції гелю «Аргінін» надавали відчутну загальносоматичну дію, що засвідчує зниження в сироватці крові маркерів запалення та підвищення рівня показників антиоксидантної системи.

В гомогенатах тканин ясен визначали певні біохімічні показники у 24 щурів, які характеризували стан мікробного обсіменіння та неспецифічного імунітету.

Як показник мікробного обсіменіння визначали активність уреаз, як показник неспецифічного імунітету – активність лізоциму. За цими показниками визначали ступінь дисбіозу за А.П. Левицьким (табл. 3.4). Як видно з цих даних, при дисбіозі на тлі високожирового раціону в яснах щурів достовірно підвищується активність уреаз, що свідчить про збільшення мікробного обсіменіння ясен, і різке (в 3,75 раза) зниження активності лізоциму, яке свідчить про значне послаблення неспецифічного імунітету. В результаті цього ступінь дисбіозу в яснах зростає в 5,4 раза.

Таблиця 3.4

**Активність уреаз, лізоциму та ступінь дисбіозу
в яснах щурів з експериментальним пародонтитом ($M \pm m$, $n=8$)**

Група тварин	Уреаз (мк-кат/кг)	Лізоцим, (од/кг)	Ступінь дисбіозу
1-ша контрольна, $n=8$	$0,89 \pm 0,10$	300 ± 30	$1,00 \pm 0,15$
2-га порівняння, $n=8$	$1,24 \pm 0,13$ $p < 0,05$	80 ± 6 $p > 0,001$	$5,36 \pm 0,64$ $p > 0,001$
3-тя основна, $n=8$	$0,90 \pm 0,10$ $p > 0,8$ $p_1 > 0,05$	200 ± 30 $p > 0,5$ $p_1 > 0,01$	$1,51 \pm 0,19$ $p > 0,05$ $p_1 > 0,01$

Примітки:

p – порівняно з 1-ю групою;

p_1 – порівняно з 2-ю групою.

Аплікації на слизову оболонку порожнини рота запропонованої медикаментозної композиції гелю «Аргінін» практично нормалізували рівень активності уреаз, в 2,5 раза підвищували активність лізоциму і в 3,55 раза знижували (практично до норми) ступінь дисбіозу у яснах.

В гомогенатах ясен визначали маркери запалення: активність еластази та вміст МДА (табл. 3.5). З цих даних видно, що у щурів з дисбіозом та експериментальним пародонтитом на фоні високожирового раціону достовірно підвищується рівень обох маркерів запалення. Аплікації на слизову оболонку порожнини рота запропонованої медикаментозної композиції гелю «Аргінін» практично нормалізували рівень маркерів запалення.

Таблиця 3.5

**Активність еластази та вміст МДА
в яснах щурів з експериментальним пародонтитом ($M \pm m$, $n=8$)**

Група тварин	Еластаза (мк-кат/л)	МДА (ммоль/л)
1-ша контрольна, $n=8$	$22,1 \pm 4,0$	$16,1 \pm 1,1$
2-га порівняння, $n=8$	$35,3 \pm 2,1$ $p < 0,01$	$21,6 \pm 2,4$ $p < 0,05$
3-тя основна, $n=8$	$29,7 \pm 3,3$ $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$	$15,3 \pm 0,9$ $p > 0,3$ $p_1 < 0,05$

Примітки:

p – порівняно з 1-ю групою;

p_1 – порівняно з 2-ю групою.

Визначення показників перекисного окислення в гомогенатах ясен щурів (табл. 3.6) показало, що у щурів з експериментальним пародонтитом достовірно знижувалась активність каталази та антиоксидантно-прооксидантний індекс. Аплікації на слизову оболонку порожнини рота запропонованої медикаментозної композиції гелю «Аргінін» практично нормалізували рівень показників перекисного окиснення.

Таблиця 3.6

Активність каталази та індекс АПІ**в яснах щурів з експериментальним пародонтитом ($M \pm m$, $n=8$)**

Група тварин	Каталаза (мкат/л)	АПІ
1-ша контрольна, $n=8$	$4,84 \pm 0,66$	$3,01 \pm 0,35$
2-га порівняння, $n=8$	$4,20 \pm 0,54$ $p > 0,3$	$1,94 \pm 0,22$ $p < 0,05$
3-тя основна, $n=8$	$4,84 \pm 0,42$ $p > 0,9$ $p_1 > 0,3$	$3,16 \pm 0,33$ $p > 0,5$ $p_1 < 0,05$

Примітки:

р – порівняно з 1-ю групою;

р₁ – порівняно з 2-ю групою.

Визначення в яснах вмісту гіалуронової кислоти і ступеня резорбції альвеолярного відростка (табл. 3.7) показало, що у щурів з дисбіозом та експериментальним пародонтитом вміст гіалуронової кислоти проявляє лише тенденцію до зниження ($p > 0,2$). Водночас ступінь резорбції альвеолярного відростка достовірно зростає. Аплікації на слизову оболонку порожнини рота запропонованої медикаментозної композиції гелю «Аргінін» практично гальмують в 1,6 раза процеси резорбції альвеолярного відростка.

Таблиця 3.7

Вміст гіалуронової кислоти та ступінь резорбції альвеолярного відростка**в яснах щурів з експериментальним пародонтитом ($M \pm m$, $n=8$)**

Група тварин	Гіалуронова кислота (мг/кг)	Ступінь резорбції (%)
1-ша контрольна, $n=8$	$679,8 \pm 50,9$	$32,1 \pm 1,2$
2-га порівняння, $n=8$	$617,3 \pm 52,1$ $p > 0,2$	$42,7 \pm 2,1$ $p < 0,05$
3-тя основна, $n=8$	$633,3 \pm 50,6$ $p > 0,3$ $p_1 > 0,5$	$27,2 \pm 1,2$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$

Примітки:

р – порівняно з 1-ю групою;

р₁ – порівняно з 2-ю групою.

Висновки

1. Високожировий раціон на тлі дисбіозу підвищує вміст лейкоцитів у крові і знижує частку моноцитів.
2. Високожировий раціон на тлі дисбіозу підвищує в сировотці крові активність маркерів запалення (МДА, еластази) і знижує активність каталази та АПІ.
3. Оральні аплікації гелю «Аргінін» нормалізують рівень майже усіх досліджених показників.
4. Кишковий дисбіоз на тлі ВЖР з високим вмістом пальмової олії спричиняє розвиток у пародонті дисбіозу і пародонтиту.
5. Аплікації на слизову оболонку порожнини рота (СОПР) гелю, що містить аргінін, усувають явища дисбіозу і виявляють пародонтопротекторний ефект.

3.2. Експериментальне патогістологічне дослідження пародонтопротекторної дії запропонованої медикаментозної композиції на моделі експериментального пародонтиту

Експериментальний пародонтит моделювали у 9 щурів, викликаючи у них кишковий дисбіоз, шляхом уведення харчового високожирового раціону.

Тварин було рівномірно поділено на 3 групи: 1-шу (контрольна, n=3) групу – склали тварини, які перебували на звичному раціоні віварію; у тварин 2-ї (група порівняння, n=3) та та 3-ї (основна, n=3) груп моделювали експериментальний пародонтит шляхом поєднаного уведення лінкоміцину з питною водою (60 мг/кг щоденно упродовж 5 днів) та високожирового раціону, до складу якого входило 25 % жиру, у тому числі 15 % пальмової олії, який щури отримували 21 день.

Щурів піддавали евтаназії на 22-й день дослідження під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотальної кровотечі із серця. Висікали ясна і вміщували їх в 10 % розчин нейтрального формаліну. Після фіксації зрізи фарбували гематоксилін-еозином.

Метою даного дослідження було патогістологічне вивчення протизапальної дії на тканини пародонта запропонованої медикаментозної композиції з аргініном у щурів з експериментальним пародонтитом.

Під час гістологічного дослідження тканин ясен щурів 1-ї (контрольної) групи, які отримували звичний раціон віварію, не виявлено патологічних змін. Багатошаровий плоский зроговілий епітелій ясен вкриває ясна і щільно прикріплений до сполучної тканини власної пластинки ясен (рис. 3.1). Цілісність базальної мембрани не порушена. У сполучній тканині власної пластинки ясен візуалізуються численні кровоносні судини (рис. 3.2). У сосочках власної пластинки ясен виявлена незначна дифузна лімфоїдна інфільтрація, що вважають нормою для даної ділянки ясен.

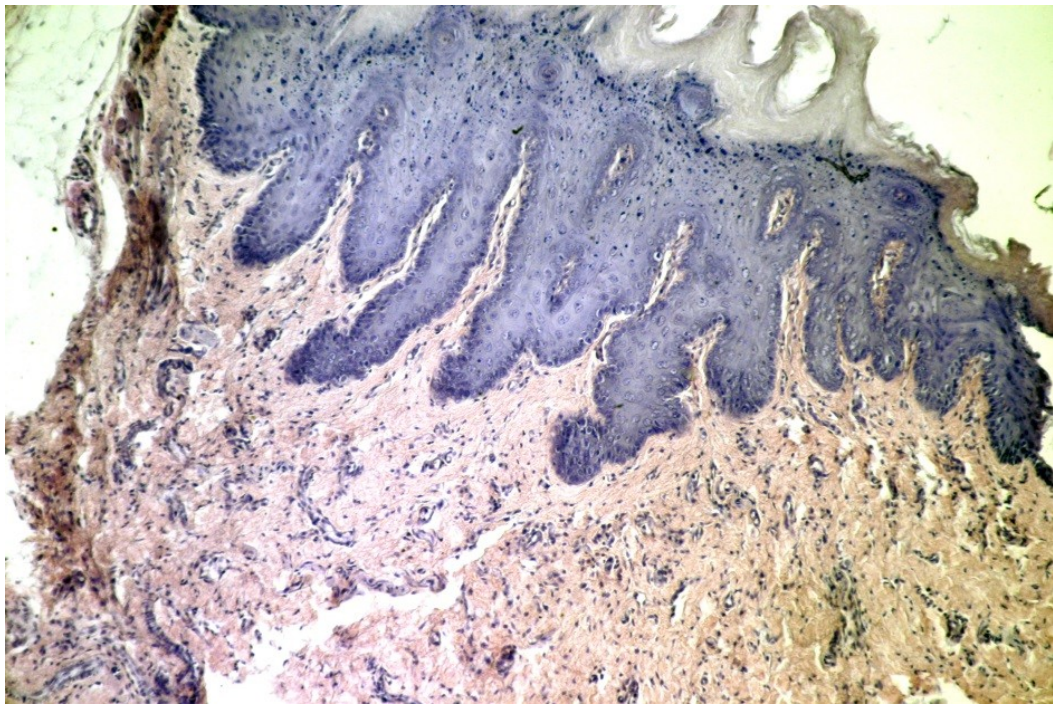


Рис. 3.1. Багатошаровий плоский зроговілий епітелій щільно прикріплений до сполучної тканини власної пластинки ясен. Ясна щурів контрольної групи. Забарвлення: гематоксилін-еозин. 3б. x120

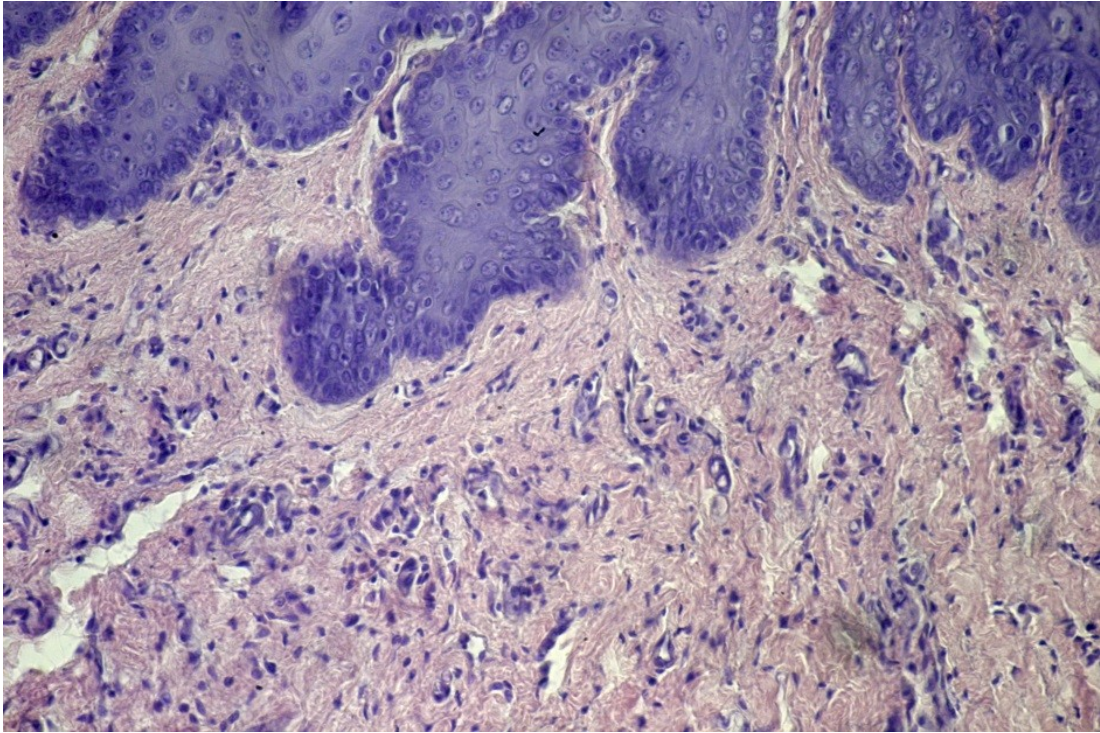


Рис. 3.2. У сполучній тканині власної пластинки ясен видно численні кровоносні судини, у сосочках – незначна дифузна лімфоїдна інфільтрація. Ясна щурів контрольної групи. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Зб. x120

У тварин 2-ї (порівняння) групи моделювали експериментальний пародонтит на фоні дисбіозу та високожирового раціону. В епітелії ясен відмічається порушення зроговіння (кератинізації) епітеліоцитів в усіх шарах епітелію. На окремих ділянках виявлений незначний фокальний акантоз та вологий некроз епітелію з явищами запальної інфільтрації сполучної тканини власної пластинки ясен (рис. 3.3). Клітини епітелію збільшені в розмірах, порушена їх диференціація зі стовщенням рогового шару епітелію. Місцями виявлене відшарування епітелію від сполучної тканини власної пластинки ясен з формуванням заповнених серозною рідиною невеликих порожнин. В підлеглий сполучній тканині відмічений набряк і значна лімфоїдна інфільтрація (рис. 3.4).

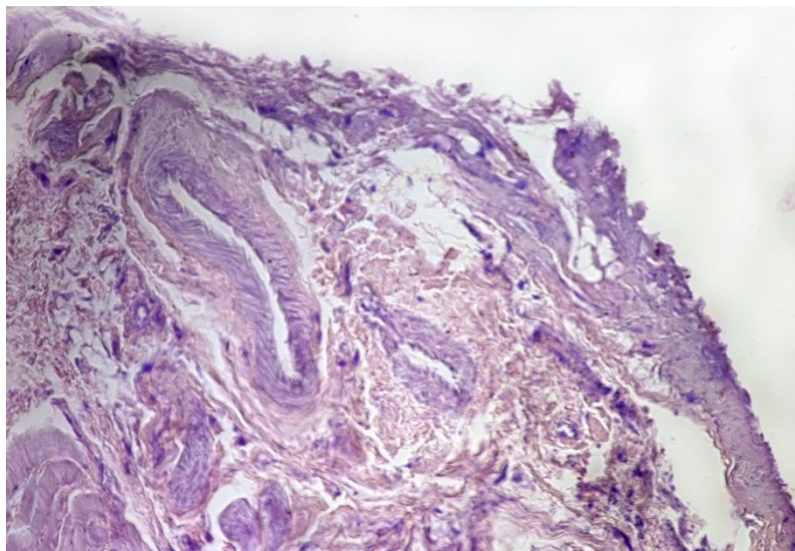


Рис. 3.3. Патоморфологічні зміни ясен щурів з експериментальним пародонтитом. Виявлено розшарування та вогнищевий вологий некроз епітелію. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Зб. x120

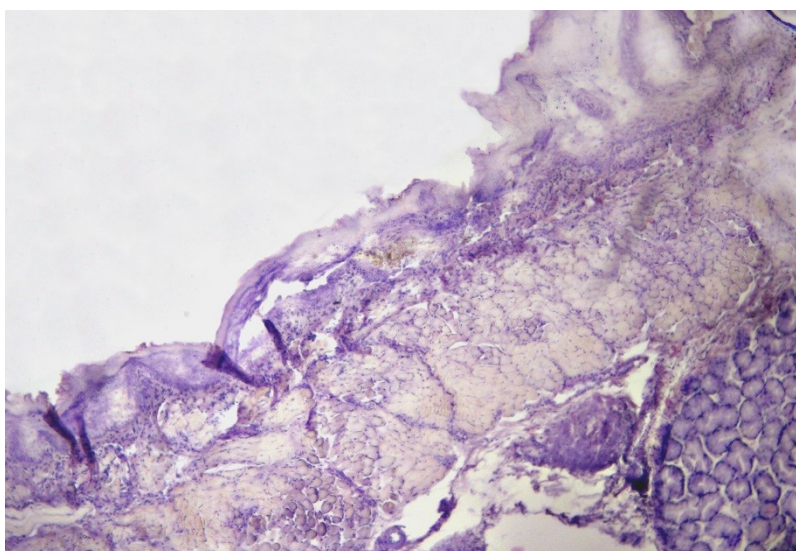


Рис. 3.4. Патоморфологічні зміни ясен щурів з експериментальним пародонтитом. Виявлено вогнищевий вологий некроз, гіпер- та дискератоз епітелію; набряк і лімфоїдна інфільтрація сполучної тканини. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Зб. x120

Щури 3-ї (основної) групи з першого дня дослідження отримували аплікації на слизову оболонку порожнини рота запропонованої медикаментозної композиції: гель «Аргінін» в дозуванні 0,3 мл на щура, що було еквівалентно 200 мг/кг сиропу «Кардіоаргінін».

Дисбіоз та високожировий раціон справляють негативний вплив на тканини пародонта щурів. Проте аплікація на ясна запропонованої медикаментозної композиції з аргініном гальмує розвиток патологічних змін ясен. В епітелії ясен відмічені лише незначні порушення диференціації епітеліоцитів. У сполучній тканині власної пластинки ясен відмічена незначна лімфоїдна інфільтрація, що є характерним для нормального (за відсутності запалення) стану ясен.

Таким чином, проведені експериментальні патогістологічні дослідження показали наявність у запропонованої медикаментозної композиції, що містить «Аргінін», пародонтопротекторної дії (рис. 3.5–3.6).

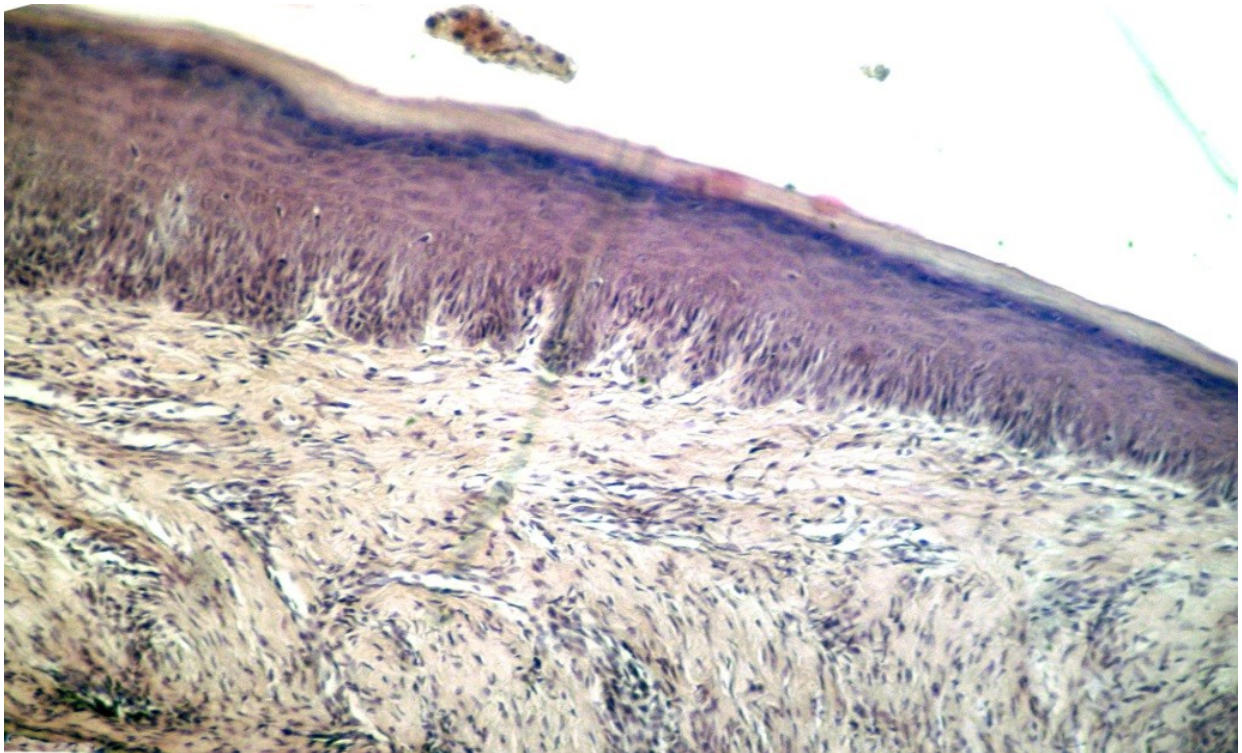


Рис. 3.5. Патоморфологічні зміни ясен щурів з експериментальним пародонтитом після аплікації гелем запропонованої медикаментозної композиції з аргініном. Незначні порушення диференціації епітеліоцитів. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Зб. x120

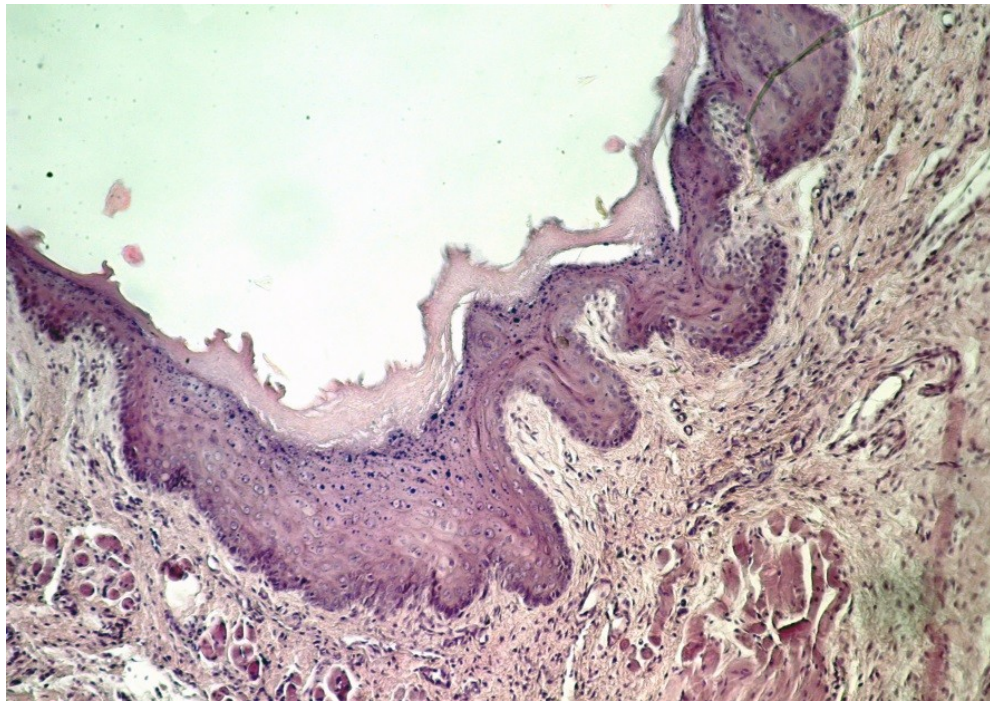


Рис. 3.6. Патоморфологічні зміни ясен щурів з експериментальним пародонтитом після аплікації гелем запропонованої медикаментозної композиції з аргініном. Незначна лімфоїдна інфільтрація у сполучній тканині власної пластинки ясен. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Зб. x120

Таким чином, у щурів з кишковим дисбіозом, що отримували високожировий раціон, у якому переважала пальмова олія, в пародонті розвивається дисбіоз, запалення і рецесія ясен. Аплікації на слизову оболонку порожнини рота запропонованої медикаментозної композиції, що містить аргінін, майже повністю усувають в пародонті дисбіоз, запалення і рецесію тканин. Це може свідчити про важливу роль в патогенезі пародонтиту дефіциту оксиду азоту (NO), що негативно позначається на мікроциркуляції в пародонті. Аргінін, з якого утворюється оксид азоту (NO), відновлює кровообіг в пародонті і тим самим справляє пародонтопротекторну дію.

Високу пародонтопротекторну активність аргініну можна пояснити не тільки судинними ефектами оксиду азоту (NO). Відомо, що NO в присутності активних форм кисню перетворюється в пероксинітрид $\text{NO} + \text{O}_2 \rightarrow \text{ONOO}$, який володіє значною бактерицидною активністю [408].

З огляду на вирішальну роль мікробного чинника в патогенезі пародонтиту, можна вважати, що утворення пероксинітриту (ONOO) з оксиду азоту (NO) є важливим фактором у захисті пародонта від шкідливої дії пародонтопатогенних бактерій.

Розвиток дисбіозу та експериментального пародонтиту (дистрофічно-запального процесу в пародонті) призводить до загальних змін в організмі: в крові збільшується кількість лейкоцитів та зменшується частка моноцитів; у крові підвищується активність маркерів запалення (МДА, еластази) і знижується рівень антиоксидантного захисту (активність каталази, антиоксидантно-прооксидантний індекс).

Аплікації на слизову оболонку порожнини рота запропонованої медикаментозної композиції, що містить аргінін, усувають явища дисбіозу і справляють пародонтопротекторну дію; значно гальмують резорбцію альвеолярного відростка; нормалізують рівень майже усіх досліджуваних біохімічних показників.

Таким чином, застосування аплікацій на слизову оболонку порожнини рота запропонованої медикаментозної композиції, що містить аргінін, значно зменшує патологічні явища, які розвиваються в експериментальних тварин за дії дисбіозу та розвитку експериментального пародонтиту.

Отримані експериментальні біохімічні та патологогістологічні результати дають підстави застосувати запропоновану медикаментозну композицію, що містить аргінін, для клінічного застосування – лікування хворих на генералізований пародонтит.

Висновки

1. Розвиток дисбіозу у щурів та експериментального пародонтиту (деструктивно-запального процесу в пародонті) призводить до загальних змін в організмі: в крові збільшується кількість лейкоцитів та зменшується частка моноцитів.

2. У крові підвищується активність маркерів запалення (МДА, еластази) і знижується рівень антиоксидантного захисту (активність каталази, антиоксидантно-прооксидантний індекс).

3. Утворення пероксинітриту (ONOO) з оксиду азоту (NO) є важливим фактором у захисті пародонта від шкідливої дії пародонтопатогенних бактерій.

4. Аргінін, з якого утворюється оксид азоту (NO), відновлює кровообіг в пародонті і тим самим справляє пародонтопротекторну дію.

Результати розділу викладені в наступних наукових публікаціях [41, 184, 269, 283, 366]:

1. Borisenko A.V. Parodont-protective action of a gel «Arginine» applications in rats with intestinal dysbiosis which received a high-fat diet / A.V. Borisenko, A.S. Kuvaev, A.P. Levitsky // J. Education, Health and Sport. – 2015. – Vol. 5, № 3. – P. 294–302.

2. Борисенко А.В. Гістологічне дослідження ясен щурів з кишковим дисбіозом, що отримували високожировий раціон і оральні аплікації гелю «Аргінін» / А.В. Борисенко, О.С. Куваєв, В.В. Віт // Вісник стоматології. – 2015. – № 3. – С. 2–4.

3. Куваєв О.С. Вплив орального гелю, який містить аргінін, на біохімічні маркери запалення і антиоксидантного захисту в сироватці крові щурів, які отримували високожировий раціон на тлі дисбіозу / О.С. Куваєв, І.В. Гінжол // Вісник стоматології. – 2015. – № 4. – С. 2–4.

4. Пат. 97987, Україна, МПК А 61 К 6/00. Фармакологічна композиція для лікування і профілактики / Куваєв О.С. ; патентовласник Куваєв Олексій Сергійович. – № у 2014 12221 ; заявл. 12.11.2014 ; опубл. 10.04.2015. – Бюл. 7.

5. Рецепт РЦ У 20.4-13903778-032/9:2015 «Фитогель «Аргінін». Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи № 05.03.02-07/15523 від 10.04.2015.

РОЗДІЛ 4

МІКРОБІОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ І ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТА

Зважаючи на важливу роль проявів NO-залежної ендотеліальної дисфункції та метаболізму оксиду азоту в різних ланках патологічного процесу в пародонті, актуальним є застосування препаратів, що нормалізують ці процеси, у комплексному лікуванні хворих із захворюваннями пародонта. З цієї точки зору доцільно застосувати препарати, так звані «донатори оксиду азоту». Одним з таких препаратів є *L*-аргінін, який є джерелом утворення оксиду азоту. Враховуючи це, основним компонентом медикаментозної композиції для лікування хворих із захворюваннями пародонта був обраний препарат аргініну, зокрема сироп «Кардіоаргінін».

Для клінічного використання була запропонована фармакологічна композиція (Куваєв О.С. Фармакологічна композиція для лікування і профілактики захворювань пародонта. Деклараційний патент України на корисну модель № 97987 від 10.04.2015), яка містить «Кардіоаргінін» (сироп), стоматологічний гель «Холісал» і ефірну олію м'яти перцевої, при такому співвідношенні компонентів (мас. %): сироп «Кардіоаргінін» 30 %, гель «Холісал» 60 %, ефірна олія м'яти перцевої 10 %.

Метою мікробіологічного дослідження було визначення антибактеріальної дії окремих компонентів та запропонованої медикаментозної композиції в цілому на стандартні штами мікроорганізмів та змішану мікрофлору пародонтальних кишень у хворих на генералізований пародонти, яке проведене в три етапи.

На першому етапі мікробіологічного дослідження виконано порівняльне мікробіологічне дослідження антибактеріальної дії окремих компонентів запропонованої медикаментозної композиції.

Для порівняльного дослідження чутливості мікрофлори були використані компоненти та наступні препарати порівняння:

- медикаментозна композиція (сироп «Кардіоаргінін», гель «Холісал», ефірна олія м'яти перцевої);
- хлоргексидин (0,05 % розчин) – хлорумісний антисептик галогенових сполук;
- мірамістин (0,01 %) – катіонна поверхнево-активна речовина з антисептичною дією;
- метронідазол (0,5 % розчин) – антитрихомонадний препарат, який ефективно впливає на анаеробну мікрофлору;
- хлорофіліпт (2 % розчин) – антибактеріальний фітопрепарат;
- «Холісал» гель – містить холіну саліцилат тацеталконію хлорид, справляє протизапальну та антибактеріальну дію;
- ефірна олія м'яти перцевої.

Було виявлено, що ці препарати проявляли різну антибактеріальну активність щодо стандартних тест-культур мікроорганізмів та змішаної мікрофлори пародонтальних кишень. Результати представлені в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

Антимікробна дія досліджуваних препаратів: зони затримки росту, мм

Досліджувані препарат	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>C. albicans</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	Змішана мікрофлора
Кардіоаргінін	–	–	–	–	–	–
«Холісал» гель	–	–	–	10,5 ± 0,5	10,7 ± 0,3	8,3 ± 0,3
Олія м'яти перцевої	–	10,7 ± 0,3	10,3 ± 0,3	10,7 ± 0,3	11,3 ± 0,3	–
Метронідазол	–	–	–	–	–	–
Хлоргексидин	12,0 ± 0,5	14,7 ± 0,7	16,7 ± 0,3	17,3 ± 0,5	17,3 ± 0,3	14,7 ± 0,7
Хлорофіліпт	–	–	–	12,3 ± 0,5	13,7 ± 0,5	–
Мірамістин	–	9,3 ± 0,5	–	9,7 ± 0,3	9,3 ± 0,3	15,7 ± 0,3
Композиція	–	8,7 ± 0,3	9,7 ± 0,3	10,7 ± 0,5	10,7 ± 0,5	7,3 ± 0,3

«Кардіоаргінін» головний компонент медикаментозної композиції – не виявив антибактеріальних властивостей стосовно всіх досліджуваних мікроорганізмів.

«Холісал» гель показав слабку антибактеріальну дію щодо *S. aureus* (зона затримки росту – $(10,5 \pm 0,5)$ мм), *S. epidermidis* (зона затримки росту – $(10,7 \pm 0,5)$ мм) та змішаної мікрофлори пародонтальних кишень. Щодо інших тест-штамів мікроорганізмів даний препарат не проявив антибактеріальної активності.

Олія м'яти перцевої справляла слабку антибактеріальну дію стосовно *E. coli* (зона затримки росту – $(10,7 \pm 0,3)$ мм), *C. albicans* (зона затримки росту – $(10,3 \pm 0,3)$ мм), *S. aureus* (зона затримки росту – $(10,7 \pm 0,3)$ мм), *S. epidermidis* (зона затримки росту – $(11,3 \pm 0,3)$ мм). Інші досліджувані види мікроорганізмів були нечутливі до даного препарату.

Медикаментозна композиція в цілому проявляла слабку антибактеріальну дію щодо *E. coli* (зона затримки росту – $(8,7 \pm 0,3)$ мм), *C. albicans* (зона затримки росту – $(9,7 \pm 0,3)$ мм), *S. aureus* (зона затримки росту – $(10,7 \pm 0,5)$ мм), *S. epidermidis* (зона затримки росту – $(10,7 \pm 0,5)$ мм). Дана композиція не мала ніякої антибактеріальної активності щодо *P. aeruginosa*.

З препаратів порівняння метронідазол не проявив антибактеріальної активності стосовно всіх видів досліджуваних мікроорганізмів. Хлорофіліпт проявив слабку антибактеріальну дію лише щодо стрептококів: *S. aureus* (зона затримки росту – $(12,3 \pm 0,5)$ мм), *S. epidermidis* (зона затримки росту – $(13,7 \pm 0,5)$ мм). Інші досліджувані види мікроорганізмів були нечутливими до даного препарату. «Холісал» гель та досліджувана композиція продемонстрували незначний антимікробний ефект – $(8,3 \pm 0,3)$ та $(7,3 \pm 0,3)$ мм. Мірамістин виявляв слабку антибактеріальну дію щодо *E. coli* (зона затримки росту – $(9,3 \pm 0,5)$ мм), *S. aureus* (зона затримки росту – $(9,7 \pm 0,5)$ мм), *S. epidermidis* (зона затримки росту – $(9,3 \pm 0,3)$ мм) та змішаної мікрофлори пародонтальних кишень (зона затримки росту – $(15,7 \pm 0,3)$ мм).

Найбільшу антибактеріальну активність стосовно всіх досліджуваних видів мікроорганізмів проявив хлоргексидин: *P. aeruginosa* (зона затримки росту – $(12,0 \pm 0,5)$ мм), *E. coli* (зона затримки росту – $(14,7 \pm 0,5)$ мм), *C. albicans* (зона затримки росту – $(16,7 \pm 0,3)$ мм), *S. aureus* (зона затримки росту – $(17,3 \pm 0,5)$ мм), *S. epidermidis* (зона затримки росту – $(17,3 \pm 0,3)$ мм) та змішаної мікрофлори пародонтальних кишень (зона затримки росту – $(14,7 \pm 0,7)$ мм). Результати статистичної обробки отриманих мікробіологічних даних представлені у таблицях 4.2–4.7.

Таблиця 4.2

Зони затримки росту *E. coli* під впливом досліджуваних препаратів, мм

Препарат	Повторність			Середнє арифметичне	Статистична похибка
	1-ша	2-га	3-тя		
Кардіоаргінін	0	0	0	0	0
Холісал гель	0	0	0	0	0
Олія м'яти	11	10	11	10,7	0,3
Метронідазол	0	0	0	0	0
Хлоргексидин	13	16	15	14,7	0,7
Хлорофіліпт	0	0	0	0	0
Мірамістин	10	8	10	9,3	0,5
Медикаментозна композиція	8	9	9	8,7	0,3

Таблиця 4.3

Зони затримки росту *S. aureus* під впливом досліджуваних препаратів, мм

Препарат	Повторність			Середнє арифметичне	Статистична похибка
	1-ша	2-га	3-тя		
Кардіоаргінін	0	0	0	0	0
Холісал гель	10	9	11	10	0,5
Олія м'яти	11	10	11	10,7	0,3
Метронідазол	0	0	0	0	0
Хлоргексидин	18	16	18	17,3	0,5
Хлорофіліпт	13	11	13	12,3	0,5
Мірамістин	10	9	10	9,7	0,3
Медикаментозна композиція	11	9	10	10	0,5

Таблиця 4.4

Зони затримки росту *C. albicans* під впливом досліджуваних препаратів, мм

Препарат	Повторність			Середнє арифметичне	Статистична похибка
	1-ша	2-га	3-тя		
Кардіоаргінін	0	0	0	0	0
Холісал гель	10	10	11	10,3	0,3
Олія м'яти	16	14	18	16	0,9
Метронідазол	0	0	0	0	0
Хлоргексидин	17	16	17	16,7	0,3
Хлорофіліпт	0	0	0	0	0
Мірамістин	0	0	0	0	0
Медикаментозна композиція	10	9	10	9,7	0,3

Таблиця 4.5

**Зони затримки росту *S. epidermidis*
під впливом досліджуваних препаратів, мм**

Препарат	Повторність			Середнє арифметичне	Статистична похибка
	1-ша	2-га	3-тя		
Кардіоаргінін	0	0	0	0	0
Холісал гель	11	10	11	10,7	0,3
Олія м'яти	12	11	11	11,3	0,3
Метронідазол	0	0	0	0	0
Хлоргексидин	17	18	17	17,3	0,3
Хлорофіліпт	13	13	15	13,7	0,5
Мірамістин	10	9	9	9,3	0,3
Медикаментозна композиція	10	9	11	10	0,5

Таблиця 4.6

**Зони затримки росту *P. aeruginosa*
під впливом досліджуваних препаратів, мм**

Препарат	Повторність			Середнє арифметичне	Статистична похибка
	1-ша	2-га	3-тя		
Кардіоаргінін	0	0	0	0	0
Холісал гель	0	0	0	0	0
Олія м'яти	0	0	0	0	0
Метронідазол	0	0	0	0	0
Хлоргексидин	12	11	13	12	0,5
Хлорофіліпт	0	0	0	0	0
Мірамістин	0	0	0	0	0
Медикаментозна композиція	0	0	0	0	0

Таблиця 4.7

**Зони затримки росту змішаної мікрофлори пародонтальних кишень
під впливом досліджуваних препаратів, мм**

Препарат	Повторність			Середнє арифметичне	Статистична похибка
	1-ша	2-га	3-тя		
Кардіоаргінін	0	0	0	0	0
Холісал гель	8	9	8	8,3	0,5
Олія м'яти	5	5	6	5,3	0,3
Метронідазол	6	5	7	6,3	0,3
Хлоргексидин	15	14	15	14,7	0,5
Хлорофіліпт	11	12	11	11,3	0,5
Мірамістин	16	15	16	15,7	0,3
Медикаментозна композиція	7	7	8	7,3	0,7

Особливості росту тест-штамів окремих мікроорганізмів під дією досліджуваних препаратів представлені в таблицях 4.8–4.12.

Таблиця 4.8

Особливості росту тест-штама *E. coli* під впливом досліджуваних препаратів

Препарат	Контроль середовища	Контроль мікроорганізму	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
Кардіоаргінін	-	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Холісал гель	-	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	МІК/ МБК	-
Олія м'яти	-	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	МІК	МБК	-
Метронідазол	-	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	МІК	МБК
Хлоргексидин	-	+++	МІК	МБК	-	-	-	-	-	-	-	-
Хлорофіліпт	-	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Мірамістин	-	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	МІК
Медикаментозна композиція	-	+++	+++	+++	+++	+++	+++	МІК	МБК	-	-	-

Примітки:

1. * розведення препарату (мкг/мл): 1 – 500; 2 – 250; 3 – 125; 4 – 62,5; 5 – 31,25; 6 – 15,63; 7 – 7,81; 8 – 3,9; 9 – 1,95; 10 – 0,97;
2. ** особливості росту тест-штама мікроорганізму: «+++» – суцільний ріст; «++» – скупчення колоній; «+» – поодинокі колонії; «-» – відсутність росту;
3. *** МІК – мінімальна інгібувальна концентрація; МБК – мінімальна бактерицидна концентрація.

Таблиця 4.9

Особливості росту тест-штама *S. aureus* під впливом досліджуваних препаратів

Препарат	Контроль середовища	Контроль мікроорганізму	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
Кардіоаргінін	-	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Холісал гель	-	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	МІК	МБК	-
Олія м'яти	-	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	МІК	МБК	-	-
Метронідазол	-	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	МІК	МБК
Хлоргексидин	-	+++	МБК	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Хлорофіліпт	-	+++	+++	МІК	+	МБК	-	-	-	-	-	-
Мірамістин	-	+++	+++	+++	+++	+++	++	МІК	МБК	-	-	-
Медикаментозна композиція	-	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	МІК	МБК	-	-

Примітки:

- розведення препарату (мкг/мл): 1 – 500; 2 – 250; 3 – 125; 4 – 62,5; 5 – 31,25; 6 – 15,63; 7 – 7,81; 8 – 3,9; 9 – 1,95; 10 – 0,97;
- ** особливості росту тест-штама мікроорганізму: «+++» – суцільний ріст; «++» – скупчення колоній; «+» – поодинокі колонії; «-» – відсутність росту;
- *** МІК – мінімальна інгібувальна концентрація; МБК – мінімальна бактерицидна концентрація.

Таблиця 4.10

Особливості росту тест-штама *C. albicans* під впливом досліджуваних препаратів

Препарат	Контроль середовища	Контроль мікроорганізму	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
Кардіоаргінін	-	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Холісал гель	-	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	МІК	МБК	-	-
Олія м'яти	-	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++	МІК	МБК
Метронідазол	-	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Хлоргексидин	-	+++	МІК	МБК	-	-	-	-	-	-	-	-
Хлорофіліпт	-	+++	++	+++	++	++	++	МІК	МБК	-	-	-
Мірамістин	-	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Медикаментозна композиція	-	+++	+++	+++	++	МІК	+	МБК	-	-	-	-

Примітки:

- розведення препарату (мкг/мл): 1 – 500; 2 – 250; 3 – 125; 4 – 62,5; 5 – 31,25; 6 – 15,63; 7 – 7,81; 8 – 3,9; 9 – 1,95; 10 – 0,97;
- ** особливості росту тест-штама мікроорганізму: «+++» – суцільний ріст; «++» – скупчення колоній; «+» – поодинокі колонії; «-» – відсутність росту;
- *** МІК – мінімальна інгібувальна концентрація; МБК – мінімальна бактерицидна концентрація.

Таблиця 4.11

Особливості росту тест-штама *S. epidermidis* під впливом досліджуваних препаратів

Препарат	Контроль середовища	Контроль мікроорганізму	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
Кардіоаргінін	-	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Холісал гель	-	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	МІК	МБК	-	-
Олія м'яти	-	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	МІК	МБК	-	-
Метронідазол	-	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	МІК/МБК
Хлоргексидин	-	+++	МІК	МБК	-	-	-	-	-	-	-	-
Хлорофіліпт	-	+++	+++	++	МІК/МБК	-	-	-	-	-	-	-
Мірамістин	-	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	МІК	МБК	-	-
Медикаментозна композиція	-	+++	+++	+++	+++	+++	+++	МІК	МБК	-	-	-

Примітки:

1. розведення препарату (мкг/мл): 1 – 500; 2 – 250; 3 – 125; 4 – 62,5; 5 – 31,25; 6 – 15,63; 7 – 7,81; 8 – 3,9; 9 – 1,95; 10 – 0,97;
2. ** особливості росту тест-штама мікроорганізму: «+++» – суцільний ріст; «++» – скупчення колоній; «+» – поодинокі колонії; «-» – відсутність росту;
3. *** МІК – мінімальна інгібувальна концентрація; МБК – мінімальна бактерицидна концентрація.

Таблиця 4.12

Особливості росту тест-штама *P. aeruginosa* під впливом досліджуваних препаратів

Препарат	Контроль середовища	Контроль мікроорганізму	10*	9	8	7	6	5	4	3	2	1
Кардіоаргінін	_**	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Холісал гель	-	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	МІК/МБК***	-
Олія м'яти	-	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++	МІК	МБК
Метронідазол	-	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Хлоргексидин	-	+++	+++	+++	+++	++	МІК	МБК	-	-	-	-
Хлорофіліпт	-	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Мірамістин	-	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Медикаментозна композиція	-	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	МІК	МБК

Примітки:

- розведення препарату (мкг/мл): 1 – 500; 2 – 250; 3 – 125; 4 – 62,5; 5 – 31,25; 6 – 15,63; 7 – 7,81; 8 – 3,9; 9 – 1,95; 10 – 0,97;
- ** особливості росту тест-штама мікроорганізму: «+++» – суцільний ріст; «++» – скупчення колоній; «+» – поодинокі колонії; «-» – відсутність росту;
- *** МІК – мінімальна інгібувальна концентрація; МБК – мінімальна бактерицидна концентрація.

Аналіз отриманих результатів показав, що окремі компоненти медикаментозної композиції мають слабку антибактеріальну дію. Власне сама медикаментозна композиція проявляла слабку антибактеріальну дію до всіх досліджуваних видів мікроорганізмів, за винятком *P. aeruginosa*. Більш активну антибактеріальну дію проявляли лише 2 препарати порівняння – хлоргексидин та мірамістин. Хлоргексидин проявляв антибактеріальну дію стосовно всіх досліджуваних штамів мікроорганізмів.

На основі отриманих результатів представляється доцільним посилити антибактеріальну дію запропонованої фармакологічної композиції шляхом уведення до її складу хлоргексидину [241]. Також слід враховувати, що в даному дослідженні були використані аеробні мікроорганізми. Як виявилось, вони були нечутливі до метронідазолу. Проте в клінічних умовах мікрофлора пародонтальних кишень переважно представлена анаеробними пародонтопатогенними штамами мікроорганізмів. Тому, з іншого боку, представляється доцільним уведення до складу медикаментозної композиції метронідазолу.

Аналізуючи отримані результати варто наголосити, що дана медикаментозна композиція проявляє найбільший антибактеріальний ефект до грампозитивної мікрофлори та грибів, що є типовими представниками ротової порожнини. Щодо змішаної мікрофлори був незначний антибактеріальний ефект, але активними до них було лише 2 препарати. Хлоргексидин виявився найбільш дієвим до усіх досліджуваних штамів та змішаної мікрофлори, що дає підстави для модернізації медикаментозної композиції з додаванням хлоргексидинумісних препаратів з метою покращення антибактеріального ефекту (рис. 4.1–4.6).



Рис. 4.1. Зони затримки росту тест-культури *Staphylococcus aureus*: 1 – контроль; 2 – кардіоаргінін; 3 – Холісал гель; 4 – олія м'яти; 5 – метронідазол; 6 – мірамістин; 7 – хлорофіліпт; 8 – хлоргексидин; 9 – медикаментозна композиція



Рис. 4.2. Зони затримки росту тест-культури *Staphylococcus epidermidis*: 1 – контроль; 2 – кардіоаргінін; 3 – Холісал гель; 4 – олія м'яти; 5 – метронідазол; 6 – мірамістин; 7 – хлорофіліпт; 8 – хлоргексидин; 9 – медикаментозна композиція



Рис. 4.3. Зони затримки росту тест-культури *Escherihia coli*: 1 – контроль; 2 – кардіоаргінін; 3 – Холісал гель; 4 – олія м'яти; 5 – метронідазол; 6 – мірамістин; 7 – хлорофіліпт; 8 – хлоргексидин; 9 – медикаментозна композиція



Рис. 4.4. Зони затримки росту тест-культури *Candida albicans*: 1 – контроль; 2 – кардіоаргінін; 3 – Холісал гель; 4 – олія м'яти; 5 – метронідазол; 6 – мірамістин; 7 – хлорофіліпт; 8 – хлоргексидин; 9 – медикаментозна композиція



Рис. 4.5. Зони затримки росту тест-культури *Pseudomonas aeruginosa*: 1 – контроль; 2 – кардіоаргінін; 3 – Холісал гель; 4 – олія м'яти; 5 – метронідазол; 6 – мірамістин; 7 – хлорофіліпт; 8 – хлоргексидин; 9 – медикаментозна композиція



Рис. 4.6. Зони затримки росту змішаної мікрофлори пародонтальних кишень: 1 – контроль; 2 – кардіоаргінін; 3 – Холісал гель; 4 – олія м'яти; 5 – метронідазол; 6 – мірамістин; 7 – хлорофіліпт; 8 – хлоргексидин; 9 – медикаментозна композиція

На другому етапі мікробіологічного дослідження було визначено антибактеріальну активність медикаментозної композиції (медикаментозна композиція Х), модифікованої введенням до її складу «Метрогіл Дента» (медикаментозна композиція М). Препаратом порівняння був обраний метрогіл дента.

Таким чином для порівняльного дослідження з визначення чутливості мікрофлори були використані наступні препарати:

- медикаментозна композиція Х (сироп «Кардіоаргінін», гель «Холісал», олія перцевої м'яти – згідно з деклараційним патентом України на корисну модель № 97987 від 10.04.2015 р.);
- медикаментозна композиція М (сироп «Кардіоаргінін», гель «Холісал», олія перцевої м'яти, у яку додатково доданий метрогіл дента);
- «Метрогіл Дента» – стоматологічний гель для ясен – протимікробний препарат для профілактики і комплексного лікування деяких інфекційно-запальних захворювань порожнини рота.

Результати визначення антибактеріальної дії препаратів представлені у таблиці 4.13.

Таблиця 4.13

Визначення антимікробної дії досліджуваних препаратів:

зони затримки росту, мм

Досліджувані препарати	<i>P.</i> <i>aeruginosa</i>	<i>E.</i> <i>coli</i>	<i>C.</i> <i>albicans</i>	<i>S.</i> <i>aureus</i>	<i>S.</i> <i>epidermidis</i>	Змішана мікрофлора
Метрогіл дента	9,3 ± 0,3	11,7 ± 0,3	12,1 ± 0,5	12,1 ± 0,5	13,3 ± 0,5	10,7 ± 0,3
Композиція Х	-	9 ± 0,5	8,3 ± 0,3	8,7 ± 0,7	7,7 ± 0,5	7,7 ± 0,7
Композиція М	10,7 ± 0,3	12,7 ± 0,5	17,3 ± 0,3	14,7 ± 0,3	14,7 ± 0,5	12,7 ± 0,3

Запропонована медикаментозна композиція (медикаментозна композиція X) проявляла слабку антибактеріальну дію до усіх досліджуваних видів мікроорганізмів за винятком *P. aeruginosa* – зони затримки росту в середньому коливались від 7,7 до 9 мм.

Стоматологічний гель для ясен «Метрогіл Дента» (на відміну від чистого препарату метронідазолу) проявив слабку антибактеріальну дію до усіх досліджуваних видів мікроорганізмів. Синьогнійна паличка була найменш чутливою до даного препарату, зони затримки росту не перевищували 10 мм, а середнє значення дорівнювало $(9,3 \pm 0,3)$ мм. *E. coli* була більш чутливою, відсутність росту досягала $(11,7 \pm 0,3)$ мм. Даний препарат мав найбільший антимікробний ефект як до грибів, так і до стафілококів, а максимальні зони пригнічення росту досягали 14 мм в діаметрі. Затримка росту змішаної мікрофлори під дією метрогіл дента в середньому становила $(10,7 \pm 0,3)$ мм. При цьому спостерігали зони зміни типу колонії та її кольору, які досягали 2 см, що можна пояснити пригніченням частини представників мікрофлори.

Досліджувана модифікована медикаментозна композиція проявила найвираженіший протимікробний ефект. Усі мікроорганізми були чутливими до даного комплексу. Псевдомонади, як і в попередніх випадках, проявили найбільшу стійкість до препарату, середнє значення затримки росту дорівнювало $(10,7 \pm 0,3)$ мм. Кишкова паличка була більш чутливою до даної композиції, зони відсутності росту в середньому відповідали значенню $(12,7 \pm 0,5)$ мм. Чутливість стафілококів була краще виражена, ніж у грамнегативних бактерій, відповідно – $(14,7 \pm 0,5)$ мм. Найвища ефективність досліджуваної медикаментозної композиції виявлена на кандидах, протимікробна дія становила – $(17,3 \pm 0,3)$ мм. Змішана мікрофлора була найбільш чутливою до медикаментозної композиції з додаванням метрогіл дента, а зона затримки росту досягала $(12,7 \pm 0,5)$ мм.

Результати статистичної обробки отриманих даних мікробіологічних досліджень представлені у таблицях 4.14–4.19 та на рисунках 4.7–4.12.

Таблиця 4.14

Зони затримки росту *E. coli***під впливом досліджуваних медикаментозних композицій, мм**

Препарат	Повторність			Середнє арифметичне	Статистична похибка
	1-ша	2-га	3-тя		
Метрогіл Дента	12	11	12	11,7	0,3
Медикаментозна композиція Х	10	9	8	9	0,5
Модифікована медикаментозна композиція М	12	14	12	12,7	0,5

Таблиця 4.15

Зони затримки росту *S. aureus***під впливом досліджуваних медикаментозних композицій, мм**

Препарат	Повторність			Середнє арифметичне	Статистична похибка
	1-ша	2-га	3-тя		
Метрогіл Дента	13	11	12	12	0,5
Медикаментозна композиція Х	10	9	7	8,7	0,7
Модифікована медикаментозна композиція М	14	15	15	14,7	0,3

Таблиця 4.16

Зони затримки росту *S. Epidermidis***під впливом досліджуваних медикаментозних композицій, мм**

Препарат	Повторність			Середнє арифметичне	Статистична похибка
	1-ша	2-га	3-тя		
Метрогіл Дента	14	14	12	13,3	0,5
Медикаментозна композиція Х	7	9	9	7,7	0,5
Модифікована медикаментозна композиція М	16	14	14	14,7	0,5

Таблиця 4.17

Зони затримки росту *C. albicans***під впливом досліджуваних медикаментозних композицій, мм**

Препарат	Повторність			Середнє арифметичне	Статистична похибка
	1-ша	2-га	3-тя		
Метрогіл Дента	13	12	14	12	0,5
Медикаментозна композиція Х	8	9	8	8,3	0,3
Модифікована медикаментозна композиція М	17	18	17	17,3	0,3

Таблиця 4.18

Зони затримки росту *P. aeruginosa***під впливом досліджуваних медикаментозних композицій, мм**

Препарат	Повторність			Середнє арифметичне	Статистична похибка
	1-ша	2-га	3-тя		
Метрогіл Дента	9	10	9	9,3	0,3
Медикаментозна композиція Х	-	-	-	-	-
Модифікована медикаментозна композиція М	11	11	10	10,7	0,3

Таблиця 4.19

Зони затримки росту змішаної мікрофлори пародонтальних кишень**під впливом досліджуваних медикаментозних композицій, мм**

Препарат	Повторність			Середнє арифметичне	Статистична похибка
	1-ша	2-га	3-тя		
Метрогіл Дента	10	9	10	10,7	0,3
Медикаментозна композиція Х	6	9	8	7,7	0,7
Модифікована медикаментозна композиція М	14	11	12	12,3	0,7



Рис. 4.7. Зони затримки росту тест-культури *Staphylococcus aureus*:
1 –Метрогіл Дента; 2 – медикаментозна композиція Х; 3 – медикаментозна композиція М



Рис. 4.8. Зони затримки росту тест-культури *Staphylococcus epidermidis*:
1 –Метрогіл Дента; 2 – медикаментозна композиція Х; 3 – медикаментозна композиція М



Рис. 4.9. Зони затримки росту тест-культури *Pseudomonas aeruginosa*:
1 –Метрогіл Дента; 2 – медикаментозна композиція Х; 3 – медикаментозна композиція М



Рис. 4.10. Зони затримки росту тест культури *Candida albicans*:
1 – Метрогіл Дента; 2 – медикаментозна композиція Х; 3 – медикаментозна композиція М



Рис. 4.11. Зони затримки росту тест-культури *Escherihia coli*: 1 – Метрогіл Дента; 2 – медикаментозна композиція Х; 3 – медикаментозна композиція М



Рис. 4.12. Зони затримки росту тест-культури змішаної мікрофлори пародонтальних кишень: 1 – Метрогіл Дента; 2 – медикаментозна композиція Х; 3 – медикаментозна композиція М

На третьому етапі мікробіологічного дослідження протимікробної дії медикаментозної композиції проводилось порівнянням кількісного складу змішаної мікрофлори пародонтальних кишень у хворих з ГП до лікування та через досліджувані періоди (2 тижні та місяць) після початку лікування.

Основою дослідження було визначення кількості мікроорганізмів у кожній досліджуваній пробі. Результати аналізували і порівнювали, визначаючи зміну кількості КУО до лікування, через 2 тижні після початку лікування та через 1 міс. Дослідження проводилось у 3-х повторях.

Результати дослідження та їх обговорення. В результаті дослідження було вивчено антимікробний ефект медикаментозної композиції після початку лікування і зміну кількості КУО змішаної мікрофлори до та після початку лікування. Дослідження проводилось із залученням пацієнтів з генералізованим пародонтитом хронічного перебігу.

До початку лікування у пацієнтів кількість мікрофлори коливалось від $468 \cdot 10^5$ КУО у 3-го пацієнта, $612 \cdot 10^5$ – у 2-го, до $786 \cdot 10^5$ – у 3-го. Після 2-х тижнів лікування спостерігалось зменшення кількості КУО у всіх пацієнтів до 4-го розведення і відмічалась така зміна кількості КУО у пацієнтів: 1-го – $26 \cdot 10^4$; 2-го – $48 \cdot 10^4$; 3-го – $67 \cdot 10^4$.

Через місяць повторно було визначено кількісний склад мікрофлори. Відмічається збільшення кількості мікрофлори до 5-го розведення: у 1-го пацієнта – $226 \cdot 10^5$ КУО; у 2-го – $196 \cdot 10^5$ КУО та у 3-го – $97 \cdot 10^5$ КУО. Також варто зазначити, що колонії змішаної мікрофлори характеризувались меншими розмірами порівняно з попередніми періодами.

Аналізуючи отримані дані, необхідно відзначити зміну кількісного складу мікрофлори пародонтальних кишень в результаті лікування, що підтверджує антимікробні властивості препарату в клінічних умовах (табл. 4.20, рис. 4.13–4.15).

**Кількісний склад змішаної мікрофлори пародонтальних кишень
на прикладі 3-х хворих на ГП**

Клінічний приклад	До початку лікування	Через 2 тижні	Через 1 міс.
1-й	$612 \cdot 10^5$	$26 \cdot 10^4$	$226 \cdot 10^5$
2-й	$786 \cdot 10^5$	$48 \cdot 10^4$	$196 \cdot 10^5$
3-й	$468 \cdot 10^5$	$67 \cdot 10^4$	$97 \cdot 10^5$

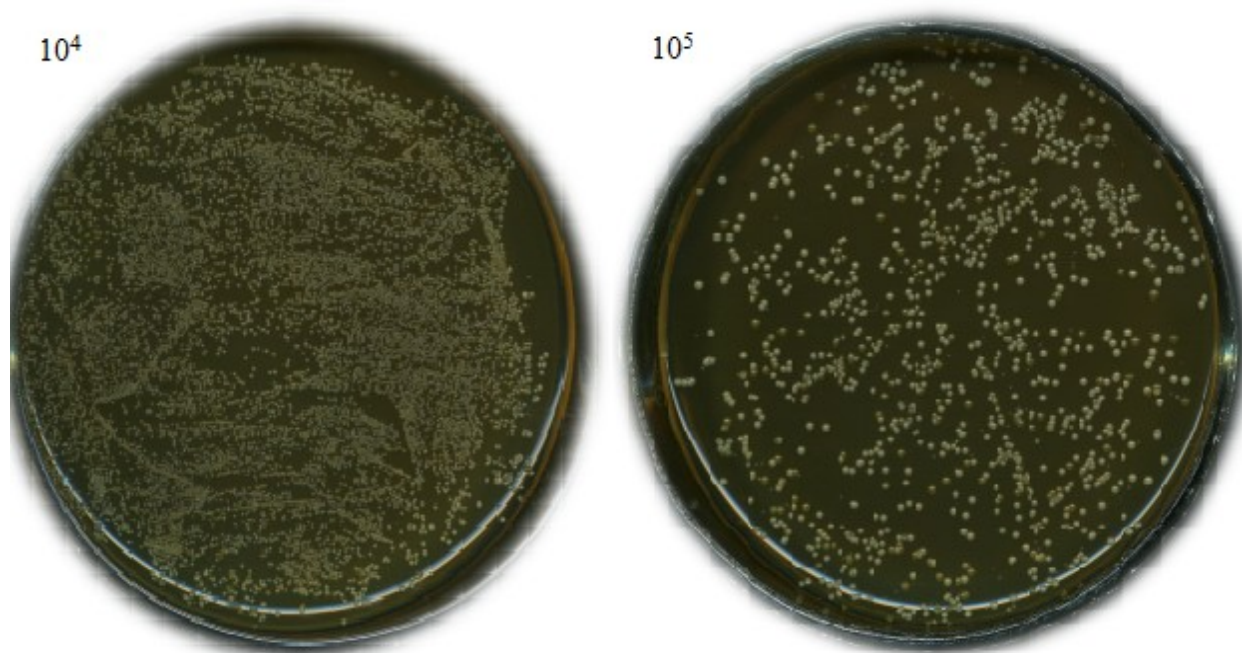


Рис. 4.13. Кількісний склад змішаної мікрофлори пародонтальних кишень у хворих на ГП до початку лікування

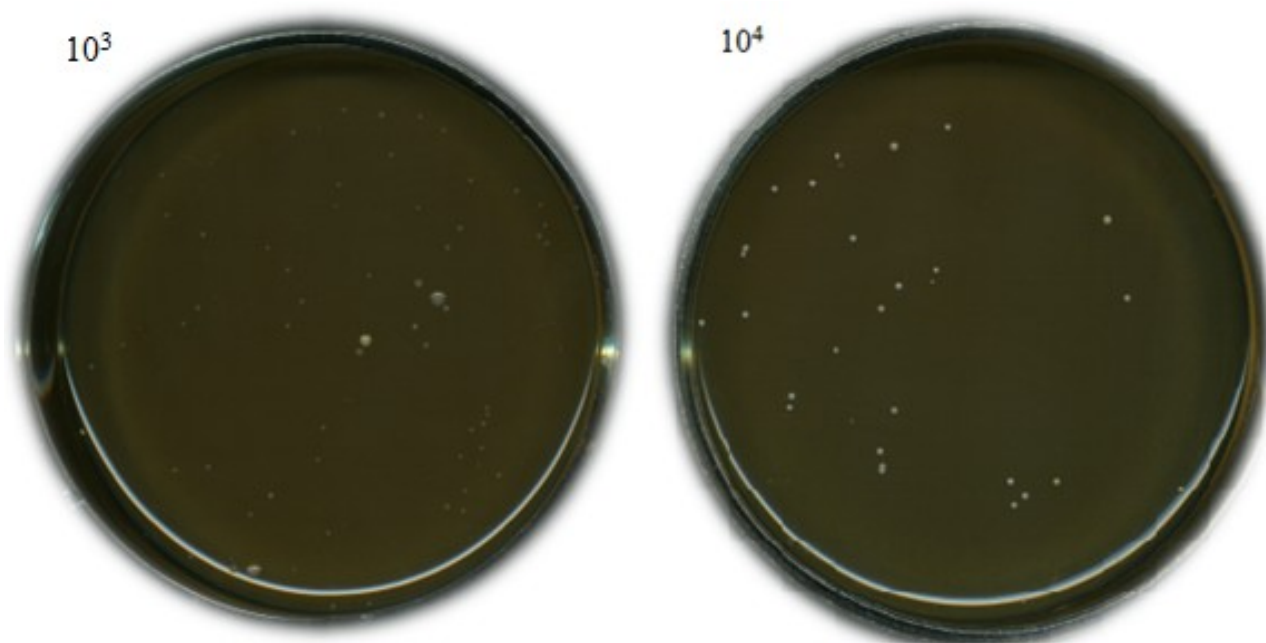


Рис. 4.14. Кількісний склад змішаної мікрофлори пародонтальних кишень у хворих на ГП через 2 тижні після початку лікування

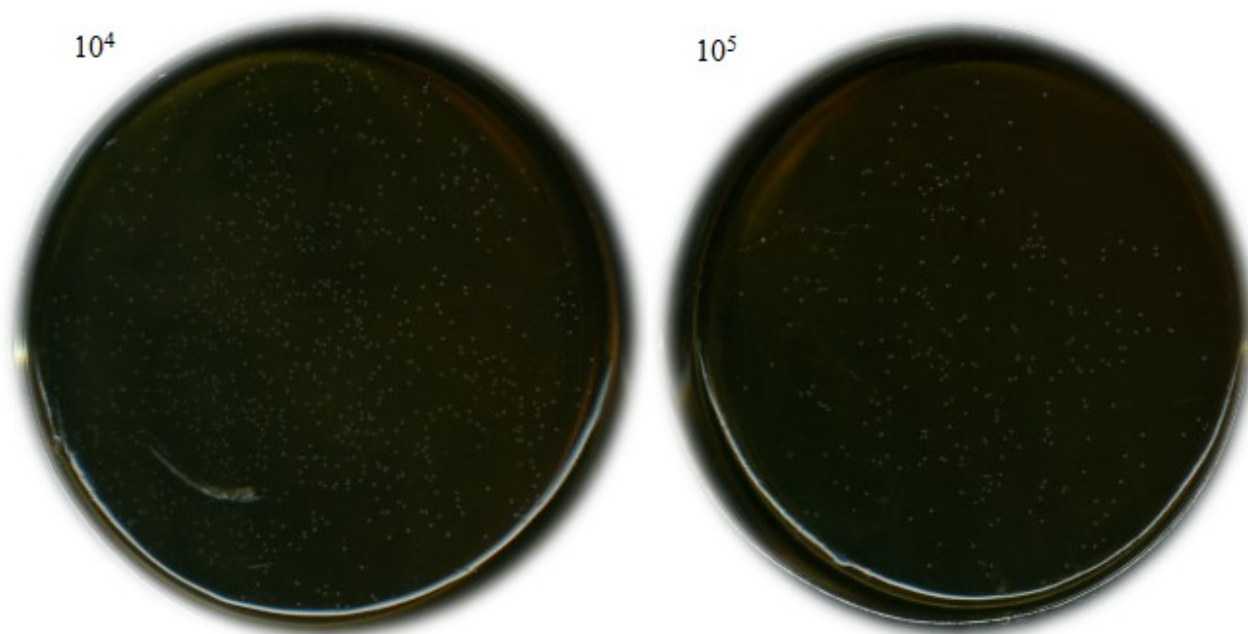


Рис. 4.15. Кількісний склад змішаної мікрофлори пародонтальних кишень у хворих на ГП через місяць після початку лікування

Висновки

1. Уведення до складу медикаментозної композиції стоматологічного гелю «Метрогіл Дента» поліпшило її антибактеріальні властивості. Наявність у складі композиції препарату метронідазолу сприяла більш ефективному клінічному її застосуванню, враховуючи антибактеріальну дію метронідазолу стосовно анаеробних пародонтопатогенних мікроорганізмів.

2. Аналіз отриманих результатів показав, що додаткове уведення до складу запропонованої медикаментозної композиції гелю «Метрогіл Дента» покращує її антибактеріальну активність. Варто відзначити виразну протигрибкову дію композиції, а саме її вплив на дріжджоподібні гриби.

3. Аналізуючи отримані результати, варто відзначити зміну кількісного складу мікрофлори пародонтальних кишень в результаті лікування, що підтверджує антимікробні властивості препарату в клінічних умовах. Змішана мікрофлора пародонтальних кишень була найбільш чутливою до медикаментозної композиції з додаванням гелю «Метрогіл Дента», при цьому зона затримки росту досягала $12,7 \pm 0,5$ мм. Для гелю «Метрогіл Дента» в чистому вигляді зона затримки росту була достовірно меншою становила $10,7 \pm 0,3$ мм ($p < 0,05$).

4. Високий антибактеріальний ефект модифікованої медикаментозної композиції стосовно змішаної мікрофлори пародонтальних кишень дає підстави для її використання в комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит.

Результати розділу викладені в наступних наукових публікаціях [44, 46, 60, 241, 251, 367, 373]:

1. Borysenko A.V. Experimental and clinical substantiation of nitric oxide metabolism correction in the complex therapy of patients with generalized periodontitis / A.V. Borysenko, A.S. Kuvayev, A.V. Viderskaya // Укр. наук.-мед. молодіж. журн. – 2015. – № 4. – С. 108–111.

2. Визначення антибактеріальної дії компонентів медикаментозної композиції з аргініном для лікування хворих із захворюваннями пародонта / А.В. Борисенко, О.С. Куваєв, Г.Л. Лєснухіна, Г.В. Відерська // Вісник проблем біології і медицини. – 2016. – № 2. – С. 306–311.
3. Обґрунтування складу медикаментозної композиції з аргініном для лікування хворих на генералізований пародонтит / А.В. Борисенко, О.С. Куваєв, Г.Л. Лєснухіна, Г.В. Відерська // Новини стоматології. – 2016. – № 3. – С. 8–13.
4. Correction of nitric oxide metabolism in the complextherapy of patients with generalized periodontitis / A.V. Borysenko, A.S. Kuvayev, O.V. Kononova, S.I. Palamarchuk // J. Med. Dentistry. – 2016. – Vol. 6. – P. 84–87.
5. Мікробіологічне обґрунтування застосування медикаментозної композиції з аргініном для лікування хворих із захворюваннями пародонта / О.С. Куваєв, А.В. Борисенко, Г.В. Відерська, Г.Л. Лєснухіна // Укр. наук.-мед. молодіж. журн. – 2016. – № 2. – С. 76–80.
6. Борисенко А.В. Применение препаратов аргинина в комплексной терапии генерализованного пародонтита / А.В. Борисенко, А.С. Куваєв // Стоматолог-практик. – 2016. – № 1. – С. 42–44.
7. Борисенко А.В. Застосування препаратів аргініну в комплексній терапії генералізованого пародонтиту / А.В. Борисенко, О.С. Куваєв, О.В. Кононова // Современ. стоматология. – 2017. – № 1 (85). – С. 36–38.

РОЗДІЛ 5

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ПАРОДОНТОПРОТЕКТОРІВ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ

5.1. Результати клінічного обстеження хворих на генералізований пародонтит до лікування

У хворих на генералізований пародонтит I ступеня хронічного перебігу виявлений тривалий безсимптомний перебіг. Найчастіше – у 83 (93,63 %) пацієнтів був виявлений хронічний симптоматичний катаральний гінгівіт.

Скарги хворих переважно стосувались до таких проявів:

- кровоточивість ясен при чищенні зубів;
- відчуття тяжкості;
- неприємний запах з рота (галітоз);
- свербіж в яснах.

Об'єктивно:

- незначна гіперемія ясен;
- ціанотичний відтінок;
- набряк;
- нещільне прилягання ясенних сосочків до шийок зубів;
- порушення рельєфу ясенного краю;
- втрата сітчастого малюнку поверхні ясен.

Рентгенографічно виявлені прояви остеопорозу міжальвеолярних перетинок, деструкції компактної пластинки, незначного розширення періодонтальної щілини та резорбції кісткової тканини в межах верхньої третини висоти міжальвеолярних перетинок (рис. 5.1).



А



Б

Рис. 5.1. Генералізований пародонтит, I ступінь, хронічний перебіг. Хворий П.А., 43 роки. Історія хвороби № 1/4572. Стан тканин пародонта до лікування (А), ортопантомограма (Б)

У пацієнтів відмічена певна кількість подразників тканин пародонта: гострі краї каріозних зубів, неповноцінні реставрації тощо. У 103 (75,45 %) пацієнтів виявлені прояви травматичної оклюзії.

У пацієнтів основної групи, окрім симптоматичного гінгівіту, виявлені пародонтальні кишень глибиною до $(2,47 \pm 0,15)$ мм; у пацієнтів групи порівняння їх глибина була $(2,54 \pm 0,16)$ мм, з незначною кількістю серозного ексудату.

Патологічна рухомість нижніх фронтальних зубів I ступеня. Гігієна порожнини рота пацієнтів була задовільною: індекс гігієни ОНІ-S у пацієнтів основної групи – $(1,54 \pm 0,08)$ бала, а у пацієнтів групи порівняння становив $(1,46 \pm 0,08)$ бала.

Прояви кровоточивості: індекс кровоточивості (РВІ) у пацієнтів основної групи становив $(1,84 \pm 0,18)$ бала, у групі порівняння – $(1,81 \pm 0,17)$ бала.

У пацієнтів основної групи запалення тканин ясен становило згідно з індексом РМА $(61,3 \pm 2,0)$ %, а у пацієнтів групи порівняння – $(61,7 \pm 2,1)$ %, індекс РІ відповідно $(1,84 \pm 0,44)$ та $(1,86 \pm 0,45)$ бала.

У пацієнтів з генералізованим пародонтитом II ступеня виявлено прояви хронічного симптоматичного катарального гінгівіту:

- гіперемія ясен;
- ціаноз ясен;
- втрата сітчастого малюнку поверхні;
- набряк ясенних сосочків.

Значні прояви травматичної оклюзії з утворенням діастеми і трем, незначне зміщення зубів.

Рентгенографічно:

- остеопороз;
- резорбція альвеолярної кістки в межах половини висоти міжальвеолярних перетинок (рис. 5.2).



А



Б

Рис. 5.2. Генералізований пародонтит, II ступінь, хронічний перебіг. Хворий М.С., 39 років. Історія хвороби № 11171. Стан тканин пародонта до лікування (А), ортопантомограма (Б)

Характерна кровоточивість і рецесія ясен. У пацієнтів основної групи глибина пародонтальних кишень становила $(4,32 \pm 0,27)$ мм, а у пацієнтів групи порівняння – $(4,27 \pm 0,25)$ мм. Пародонтальні кишені містять грануляції і незначну кількість серозно-гнійного ексудату.

Патологічна рухомість нижніх фронтальних зубів I–II ступеня. Гігієна порожнини рота задовільна: значна кількість зубних бляшок, над'ясенного та під'ясенного зубного каменя.

Індекс гігієни ОНІ-S у пацієнтів основної групи становив $(1,72 \pm 0,18)$ бала, у пацієнтів групи порівняння – $(1,76 \pm 0,14)$ бала.

В основній групі індекс кровоточивості РВІ становив $(2,76 \pm 0,76)$ бала, в групі порівняння – $(2,71 \pm 0,72)$ бала.

У пацієнтів основної групи індекс РМА склав $(66,5 \pm 2,75) \%$, а у пацієнтів групи порівняння – $(67,6 \pm 2,65) \%$.

У пацієнтів основної групи пародонтальний індекс (РІ) склав $(3,58 \pm 0,51)$, а у пацієнтів групи порівняння – $(3,67 \pm 0,61)$ бала.

Погіршення гігієнічного стану порожнини рота призводило до погіршення стану тканин пародонта і подальшого прогресування генералізованого пародонтиту: при захворюванні I ступеня індекс ОНІ-S становив $(1,54 \pm 0,08)$ бала, II ступеня – $(1,72 \pm 0,18)$ бала. При генералізованому пародонтиті індекс ОНІ-S утричі менший, ніж при наявності клінічно здорових тканин пародонта.

Відмічено підвищення рівня кровоточивості ясен: індекс РВІ у хворих на генералізований пародонтит I ступеня становив $(1,84 \pm 0,18)$ бала і $(2,76 \pm 0,76)$ бала – II ступеня при генералізованому пародонтиті. Зростав індекс РМА: з $(61,3 \pm 2,0)$ у пацієнтів з генералізованим пародонтитом I ступеня і до $(66,5 \pm 2,75)$ – у пацієнтів з II ступенем захворювання.

Бактеріоскопічним визначенням вмісту пародонтальних кишень у пацієнтів до лікування виявлено значну кількість різноманітної мікрофлори, дріжджоподібних грибів, клітин запалення (нейтрофілів, лімфоцитів, плазмоцитів, макрофагів, тканинних базофілів), епітеліальних клітин з ознаками значних дистрофічних та деструктивних змін (рис. 5.3, 5.4).

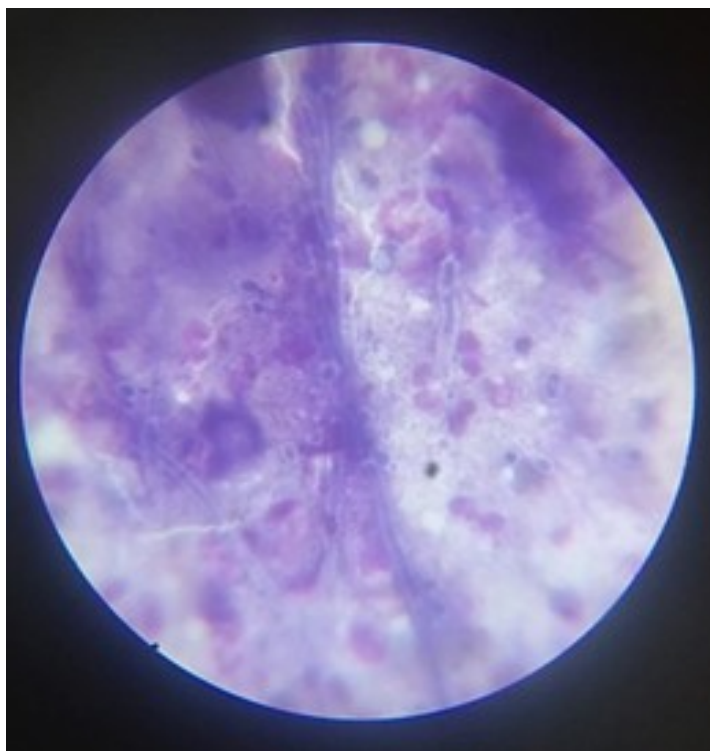


Рис. 5.3. Мікрофлора пародонтальних кишень хворого на генералізований пародонтит до лікування. Дистрофічно змінені епітеліоцити в оточенні великої кількості мікроорганізмів. Забарвлення за Грамом. Зб. x1000

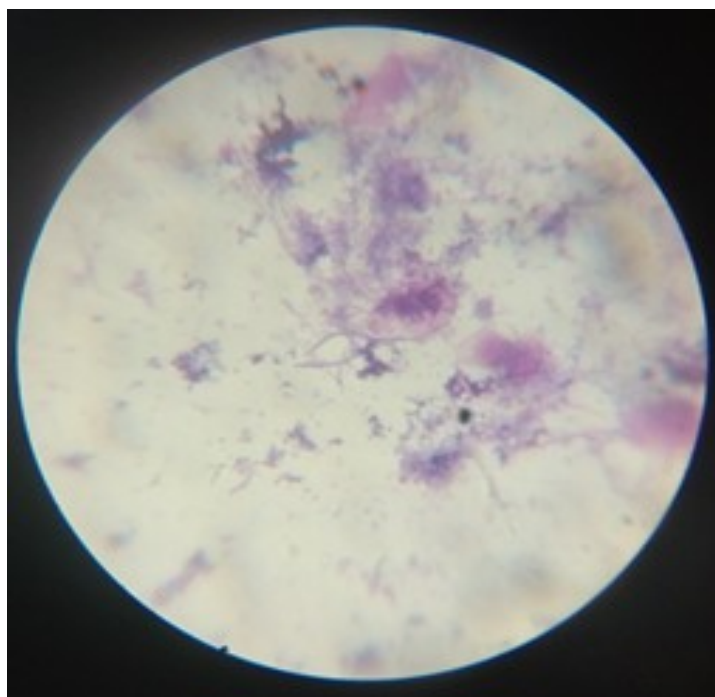


Рис. 5.4. Мікрофлора пародонтальних кишень хворого на генералізований пародонтит до лікування. Масивне скупчення грампозитивних мікроорганізмів та нейтрофілів. Забарвлення за Грамом. Зб. x800

5.2. Безпосередні результати комплексного лікування хворих на генералізований пародонтит

Для проведення клінічного дослідження результатів комплексного лікування пацієнтів з генералізованим пародонти том, залучених у дослідження 110 хворих було розподілено на дві групи – основну та групу порівняння (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Розподіл хворих на генералізований пародонтит основної групи та групи порівняння

Група хворих	Ступінь генералізованого пародонтиту				Кількість хворих	
	I		II			
	n	%	n	%	n	%
Основна, n=70	39	35,45	31	28,18	70	63,63
Порівняння, n=40	26	23,64	14	12,73	40	36,37
Всього	65	59,09	45	40,91	110	100,00

Основну (першу) групу склали 70 (63,63 %) хворих на генералізований пародонтит. Даним пацієнтам під час лікування після професійної гігієни порожнини рота застосовували запропоновану фармакологічну композицію з аргініном (деклараційний патент України на корисну модель № 97987 від 10.04.2015). Її наносили на відповідні ділянки ясен, а також вводили в пародонтальні кишені. Тривалість аплікації – до 30 хв.

Було також рекомендовано проводити аплікації запропонованою фармакологічною композицією 2 рази на день вранці та ввечері після чищення зубів. Тривалість аплікації – до 30 хв. Перші 7 днів – з гелем «Метрогіл Дента», наступні 7 днів, виключаючи цей гель. Курс лікування 14 днів.

Для загального лікування пацієнтам призначали приймати біологічно активну добавку «Аргінін» в капсулах (ТОВ «Еліт фарм», м. Дніпро), по 1–2 капсули 2 рази на день протягом місяця.

Групу порівняння (другу) склали 40 (36,37 %) хворих на генералізований пародонтит, у комплексному лікуванні яких після професійної гігієни порожнини рота застосовували запропоновану фармакологічну композицію без аргініну у вигляді аплікацій та інстиляцій у пародонтальні кишені. Тривалість аплікації – до 30 хв. Було також рекомендовано проводити аплікації запропонованою фармакологічною композицією без аргініну 2 рази на день вранці та ввечері після чищення зубів. Тривалість аплікації – до 30 хв. Перші 7 днів – з гелем «Метрогіл Дента», наступні 7 днів, виключаючи цей гель. Курс лікування 14 днів.

Для загального лікування пацієнтам призначали полівітамінний комплексний препарат «Квадевіт» (виробник «Київський вітамінний завод»), по 1 таблетці 3 рази на день протягом місяця.

Для досягнення задовільного стану тканин пародонта у пацієнтів основної групи з генералізованим пародонтитом І ступеня необхідно було 5,3 відвідувань, у пацієнтів групи порівняння – 8,25 відвідувань.

Для досягнення стабілізації патологічного процесу у пацієнтів з генералізованим пародонтитом II ступеня необхідно було 6,55 відвідувань у пацієнтів основної групи і 9,3 – у пацієнтів групи порівняння (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

**Кількість відвідувань,
необхідна для досягнення стабілізації патологічного процесу ($M \pm m$)**

Група пацієнтів	Стабілізація патологічного процесу при генералізованому пародонтиті, кількість відвідувань	
	I ступеня	II ступеня
Основна, n=40	5,3 $\pm$ 0,35	6,55 $\pm$ 0,28
Порівняння, n=70	8,25 $\pm$ 0,35*	9,3 $\pm$ 0,35*

Примітка. * – дані достовірно відрізняються від даних основної групи.

Ефективність проведеного комплексного лікування характеризувалась покращанням загального самопочуття, зникненням неприємних відчуттів, усуненням неприємного запаху з порожнини рота (галітозу), припиненням болю в яснах та їх кровоточивості. Об'єктивно: слизова оболонка ясен блідо-рожевого кольору, щільна, ясенні сосочки міцно охоплюють шийки зубів.

Поліпшувався гігієнічний стан пацієнтів з генералізованим пародонтитом. Відмічена позитивна динаміка індексу гігієни ОНІ-S у пацієнтів основної групи: зменшення з $(1,54 \pm 0,08)$ до $(0,55 \pm 0,05)$ бала з генералізованим пародонтитом I ступеня і зменшення з $(1,72 \pm 0,18)$ до $(0,81 \pm 0,08)$ бала у пацієнтів з пародонтитом II ступеня. Таким чином, індекс ОНІ-S за генералізованого пародонтиту I ступеня знизився на 74,29 % – з $(1,54 \pm 0,08)$ до $(0,55 \pm 0,05)$ бала. Загалом у пацієнтів основної групи індекс гігієни ОНІ-S знизився в 2,41 раза – з $(1,64 \pm 0,08)$ до $(0,68 \pm 0,05)$ балів. Рівень гігієни порожнини рота відповідав хорошему.

У пацієнтів групи порівняння індекс гігієни ОНІ-S у хворих за генералізованого пародонтиту I ступеня зменшився з $(1,53 \pm 0,09)$ бала до $(0,82 \pm 0,07)$ бала, у пацієнтів з II ступенем знизився з $(1,93 \pm 0,08)$ до $(0,77 \pm 0,06)$ бала. Таким чином, індекс гігієни знизився в 2,18 раза – з $(1,73 \pm 0,08)$ бала до $(0,79 \pm 0,08)$ бала, тобто досягнуто рівень хорошої гігієни порожнини рота. Різниця між значеннями індексу гігієни у пацієнтів основної групи і групи порівняння була статистично недостовірною ($p > 0,05$).

Відмічено зміцнення прикріплення зубів – патологічна рухомість нижніх фронтальних зубів була відсутня. Проба Шиллера–Писарева була негативною у 34 із 39 (87,18 %) пацієнтів за генералізованого пародонтиту I ступеня і у 24 з 31 (77,42 %) пацієнта – з генералізованим пародонтитом II ступеня. Вона була негативною у 58 (82,86 %) пацієнтів з генералізованим пародонтитом основної групи. В групі порівняння проба Шиллера–Писарева була негативною у 13 з 18 (72,22 %) пацієнтів з генералізованим пародонтитом I ступеня і в 11 з 17 (64,71 %) пацієнтів з генералізованим пародонтитом II ступеня. Таким чином, вона була негативною у 24 (65,57 %) пацієнтів групи порівняння.

Згідно з йодним числом Свракова, проба Шиллера–Писарева у пацієнтів з генералізованим пародонтитом основної групи до лікування становила ($2,5 \pm 0,25$), після лікування ($1,4 \pm 0,15$) ($p < 0,05$); у групі порівняння відповідно ($2,8 \pm 0,27$) і після лікування ($1,9 \pm 0,18$) ($p < 0,05$). Різниця між значенням двох груп статистично достовірна ($p < 0,05$).

Відсутність запалення ясен підтверджена зниженням значення індексу РМА. При наявності генералізованого пародонтиту I ступеня індекс РМА знижувався з ($61,3 \pm 2,0$) до ($8,7 \pm 0,77$) %, а II ступеня – він знижувався з ($66,5 \pm 2,75$) до ($12,4 \pm 0,88$) %. Загалом у хворих основної групи індекс РМА знизився у 6,09 разів – з ($63,92 \pm 2,55$) до ($10,55 \pm 0,75$) %. У пацієнтів групи порівняння індекс РМА знизився з ($67,42 \pm 3,67$) до ($14,9 \pm 0,98$) % – у 4,52 разів. Отримані значення індексу РМА у пацієнтів групи порівняння достовірно різняться від значень індексу РМА у пацієнтів основної групи ($p < 0,05$). При генералізованому пародонтиті I ступеня значення індексу РМА у пацієнтів групи порівняння знизилося з ($61,7 \pm 2,1$) до ($14,88 \pm 0,98$) %, при II ступеня захворювання його значення знижувалося з ($65,35 \pm 3,51$) до ($15,67 \pm 1,15$) %. Значення індексу РМА у пацієнтів основної групи та групи порівняння достовірно відрізнялися ($p < 0,05$).

Після комплексного лікування відзначено значне зниження кровоточивості ясен за показниками індексу РВІ. Зокрема, у хворих на генералізований пародонтит основної групи індекс кровоточивості був знижений з ($2,81 \pm 0,19$) до ($0,73 \pm 0,04$) бала. У хворих групи порівняння індекс кровоточивості знижувався з ($2,38 \pm 0,22$) до ($0,91 \pm 0,04$) бала. Між значеннями індексу кровоточивості у пацієнтів обох груп виявлено статистично достовірні відмінності ($p < 0,05$).

При генералізованому пародонтиті I ступеня показник кровоточивості в основній групі знижувався у 2,83 разів ($p < 0,05$) з ($1,84 \pm 0,18$) до ($0,65 \pm 0,03$) бала. У пацієнтів групи порівняння цей показник знижувався в 2,23 разів ($p < 0,001$) – з ($1,81 \pm 0,17$) до ($0,81 \pm 0,03$) бала.

При генералізованому пародонтиті II ступеня показник кровоточивості РВІ у пацієнтів основної групи знижувався в 3,58 раза – з $(2,76 \pm 0,76)$ до $(0,77 \pm 0,04)$ бала. У пацієнтів групи порівняння цей показник знижувався в 2,73 раза – з $(2,71 \pm 0,72)$ до $(0,99 \pm 0,04)$ бала.

До лікування значення пародонтального індексу у пацієнтів з генералізованим пародонтитом I ступеня становило $(1,84 \pm 0,44)$ бала, а II ступеня – $(3,58 \pm 0,51)$ бала. Комплексне лікування хворих сприяло зниженню значень пародонтального індексу; за I ступеня захворювання на 74,14 % – з $(1,84 \pm 0,44)$ до $(0,66 \pm 0,05)$ бала, у хворих з II ступенем на 76,72 % – з $(3,58 \pm 0,51)$ до $(0,83 \pm 0,08)$ бала. Загалом в основній групі пацієнтів зниження пародонтального індексу відбулося у 3,66 раза – з $(2,71 \pm 0,3)$ до $(0,74 \pm 0,07)$ бала.

Результати клінічних досліджень представлені в таблиці 5.3.

Таблиця 5.3

Показники стану тканин пародонта у хворих на генералізований пародонтит у найближчі терміни спостереження ($M \pm m$)

Клініко- лабораторний показник	Термін обстеження	Ступінь генералізованого пародонтиту			
		I		II	
		група дослідження			
		основна	порівняння	основна	порівняння
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>
ОHI-S (бали)	до лікування	1,54 ± 0,08	1,53 ± 0,09	1,72 ± 0,18	1,93 ± 0,08
	після лікування	0,55 ± 0,05*	0,82 ± 0,07	0,81 ± 0,08	0,77 ± 0,06
Проба Шиллера– Писарева (бали)	до лікування	2,5 ± 0,25	2,8 ± 0,27	2,9 ± 0,25	2,8 ± 0,25
	після лікування	1,4 ± 0,15	1,9 ± 0,18	1,5 ± 0,15	2,1 ± 0,15

Продовження таблиці 5.3

1	2	3	4	5	6
РВІ (бали)	до лікування	$1,84 \pm 0,18$	$1,81 \pm 0,17$	$2,76 \pm 0,76$	$2,71 \pm 0,72$
	після лікування	$0,65 \pm 0,03^*$	$0,81 \pm 0,03$	$0,77 \pm 0,04^*$	$0,99 \pm 0,04$
Глибина пародонтальних кишень (мм)	до лікування	$2,47 \pm 0,15$	$2,54 \pm 0,16$	$4,32 \pm 0,27$	$4,27 \pm 0,25$
	після лікування	$1,4 \pm 0,25$	$1,6 \pm 0,25$	$2,4 \pm 0,25$	$2,7 \pm 0,25$
РМА (%)	до лікування	$61,3 \pm 2,0$	$61,7 \pm 2,1$	$66,5 \pm 2,75$	$65,35 \pm 3,51$
	після лікування	$8,7 \pm 0,77^*$	$14,88 \pm 0,98$	$12,4 \pm 0,88^*$	$15,67 \pm 1,15$
РІ (бали)	до лікування	$1,84 \pm 0,44$	$1,86 \pm 0,45$	$3,58 \pm 0,51$	$3,67 \pm 0,61$
	після лікування	$0,66 \pm 0,05^*$	$0,5 \pm 0,01$	$0,83 \pm 0,08^*$	$0,89 \pm 0,06$

Примітка. * – дані основної групи достовірно ($p < 0,05$) відрізняються від даних групи порівняння.

У пацієнтів групи порівняння при захворюванні I ступеня відмічено зниження індексу РІ з ($1,86 \pm 0,45$) до ($0,5 \pm 0,01$) бала. При захворюванні II ступеня пародонтальний індекс був знижений з ($3,67 \pm 0,61$) до ($0,89 \pm 0,06$) бала. Загалом у групі порівняння значення індексу РІ було знижене в 3,94 раза – з ($2,76 \pm 0,48$) до ($0,70 \pm 0,08$) бала. При порівнянні значень пародонтального індексу між пацієнтами різних груп встановлена статистично достовірна їх відмінність ($p < 0,05$).

Проведене лікування сприяло поліпшенню стану гігієни порожнини рота, про що свідчило зменшення індексу гігієни ОНІ-S у пацієнтів основної групи з ($1,64 \pm 0,08$) до ($0,68 \pm 0,05$) бала. В цілому прояви запального процесу зменшувалися: індекс РМА становив після лікування ($10,55 \pm 0,75$) %.

Поліпшувався стан периферичних судин ясен, вакуумна проба за В.І. Кулаженком (1960) збільшувалася. Після проведеного лікування вакуумна гематома утворювалася через $(29,7 \pm 1,2)$ с.

Поліпшувалися показники лабораторних досліджень. Зменшувалася кількість лейкоцитів, що мігрували у порожнину рота. До лікування їх кількість у пацієнтів основної групи становила $(376,3 \pm 34,5)$ клітин у 1 мм^3 змивної рідини, а після лікування знизилась до $(182,5 \pm 35,3)$ клітин у 1 мм^3 змивної рідини. Зростав відсоток живих нейтрофілів з $(65,3 \pm 4,8)$ до $(80,4 \pm 4,6) \%$. Знижувалась кількість клітин злушеного епітелію з $(192,5 \pm 8,7)$ до $(95,7 \pm 7,9)$ клітин у 1 мм^3 змивної рідини. Подібні зміни, але менш виражені, виявлені і в пацієнтів групи порівняння (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

**Показники міграції лейкоцитів у порожнину рота
у хворих на генералізований пародонтит (клітин в 1 мм^3 змивної рідини)**

Група пацієнтів	Період обстеження	Нейтро-фільні гранулоцити	p	З них живих, %	p	Клітини злушеного епітелію	p
Основна	до лікування	$376,3 \pm 34,5$	$p_1 < 0,05$	$65,3 \pm 4,8$	$p_1 < 0,05$	$192,5 \pm 8,7$	$p_1 < 0,05$
	після лікування	$182,5 \pm 35,3$	$p_2 < 0,05$	$80,4 \pm 4,6$		$95,7 \pm 7,9$	$p_2 < 0,05$
Порівняння	до лікування	$374,4 \pm 25,2$	$p_1 < 0,05$	$70,9 \pm 2,8$	$p_1 > 0,05$	$196,2 \pm 8,7$	$p_1 < 0,05$
	після лікування	$246,7 \pm 12,3$		$82,1 \pm 2,6$	$p_2 > 0,05$	$108 \pm 8,4$	

Примітки:

p_1 – показник достовірності відмінності даних в основній та групі порівняння до та після лікування;

p_2 – показник достовірності відмінності між даними основної та групи порівняння після лікування.

До лікування в пародонтальних кишнях виявлена значна кількість різноманітної мікрофлори та різних клітин. Відмічена значна кількість зруйнованих нейтрофільних гранулоцитів – до 68,7 %. У них виявлена невелика кількість неповного фагоцитозу. З інших клітинних елементів виявлені лімфоцити та епітеліальні клітини. У пацієнтів групи порівняння відмічено менш виражене зменшення кількості зруйнованих нейтрофілів та незначне збільшення клітин з фагоцитозом (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

**Цитологічний вміст пародонтальних кишень
у хворих на генералізований пародонтит (% виявлення)**

Клітинні елементи	Група пацієнтів					
	основна			порівняння		
	до лікування	після лікування	P_1	до лікування	після лікування	P_1
Епітеліальні	$8,33 \pm 0,6$	$15,31 \pm 0,9$ $p_2 < 0,05$	$< 0,05$	$5,67 \pm 0,5$	$8,64 \pm 0,8$	$< 0,05$
Нейтрофільні гранулоцити						
– незмінні	$28,67 \pm 1,48$	$39,17 \pm 1,46$ $p_2 < 0,05$	$< 0,05$	$27,33 \pm 1,34$	$33,74 \pm 1,35$	$< 0,05$
– фагоцити	$0,49 \pm 0,12$	$1,88 \pm 0,27$ $p_2 < 0,05$	$< 0,05$	$0,44 \pm 0,11$	$0,92 \pm 0,15$	$< 0,05$
– зруйновані	$62,76 \pm 2,45$	$41,13 \pm 2,18$ $p_2 < 0,05$	$< 0,05$	$60,22 \pm 2,76$	$53,33 \pm 2,67$	$< 0,05$
Лімфоцити	$0,42 \pm 0,14$	$1,52 \pm 0,23$ $p_2 > 0,05$	$< 0,05$	$0,51 \pm 0,18$	$1,23 \pm 0,23$	$< 0,05$
Полібласти	$0,58 \pm 0,16$	$1,51 \pm 0,18$ $p_2 > 0,05$	$< 0,05$	$0,52 \pm 0,15$	$1,22 \pm 0,16$	$< 0,05$

Примітки:

p_1 – показник достовірності відмінності даних в основній та групі порівняння до та після лікування;

p_2 – показник достовірності відмінності між даними основної та групи порівняння після лікування.

Ефективність лікування хворих на генералізований пародонтит представлено в таблиці 5.6. За отриманими даними, стабілізація дистрофічно-запального процесу виявлена у 61 (87,14 %) з 70 хворих основної групи: з генералізованим пародонтитом I ступеня було 35 (50,0 %) пацієнтів, а II ступеня – 26 (37,14 %) пацієнтів. Аналогічні сприятливі результати лікування виявлені у 27 (77,15 %) із 35 хворих групи порівняння: у 14 (40,0 %) хворих з I ступенем і 13 (37,14 %) хворих з II ступенем генералізованого пародонтиту.

Таблиця 5.6

**Ефективність комплексного лікування
хворих на генералізований пародонтит**

Ефективність лікування	Група пацієнтів, n (%)	
	основна	порівняння
I ступінь генералізованого пародонтиту		
Стабілізація	35 (50,0)	14 (40,0)
Поліпшення	4 (5,71)	4 (11,43)
Без змін	0 (0,0)	0 (0,0)
II ступінь генералізованого пародонтиту		
Стабілізація	26 (37,14)	13 (37,15)
Поліпшення	4 (5,71)	2 (5,71)
Без змін	1 (1,44)	2 (5,71)

Бактеріоскопічне дослідження вмісту пародонтальних кишень після лікування показало значне зменшення кількості пародонтопатогенної мікрофлори. Серед клітинних елементів відмічено зменшення кількості клітин запалення зі збільшенням кількості епітеліоцитів (рис. 5.5, 5.6).



Рис. 5.5. Мікрофлора пародонтальних кишень хворого на генералізований пародонтит через 2 тижні після лікування. Зменшення кількості грампозитивних мікроорганізмів та нейтрофілів. Забарвлення за Грамом. Зб. x1000

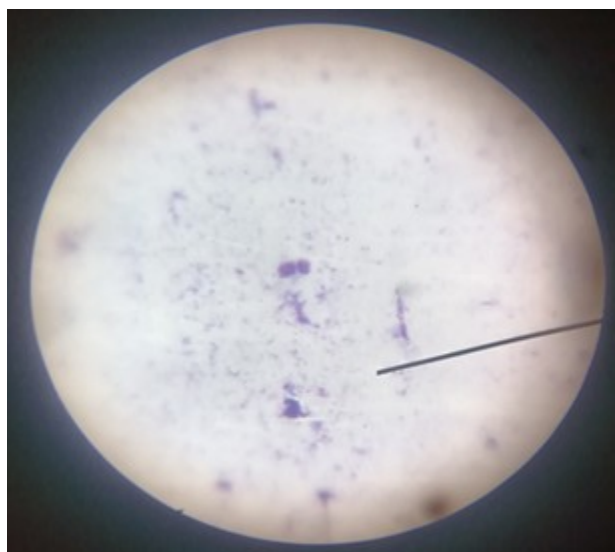


Рис. 5.6. Мікрофлора пародонтальних кишень хворого на генералізований пародонтит через місяць після лікування. Скупчення грампозитивних паличок і коків вмісту пародонтальної кишені. Забарвлення за Грамом. Зб. x1000

Бактеріоскопічне дослідження вмісту пародонтальних кишень у пацієнтів через 12 міс. після лікування показало значне зменшення кількості мікрофлори.

Серед клітинних елементів відмічено зменшення кількості клітин запалення зі збільшенням кількості епітеліоцитів (рис. 5.7).

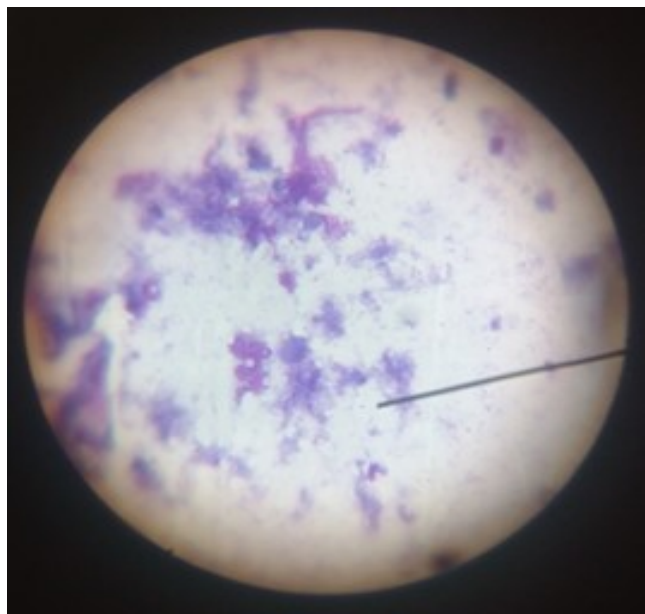


Рис. 5.7. Мікрофлора пародонтальних кишень хворого на генералізований пародонтит через 12 міс. після лікування. Зменшення кількості грампозитивних мікроорганізмів та нейтрофілів. Забарвлення за Грамом. Зб. x1000

Проведене лікування хворих на генералізований пародонтит з використанням препаратів пародонтопротекторів дозволило зменшити прояви запалення та досягти стабілізації деструктивно-запального процесу в пародонті. Відзначена більш рання та виражена нормалізація клінічних та лабораторних показників стану пародонта. Все це свідчить про ефективність застосування препаратів пародонтопротекторів, зокрема препаратів аргініну, для лікування хворих на генералізований пародонтит.

Показана висока терапевтична ефективність запропонованих медикаментозних засобів з вираженою пародонтопротекторною дією. Місцева фармакологічна корекція дистрофічно-запального процесу в пародонті сприяла поліпшенню стану гігієни порожнини рота, ліквідації проявів запалення, покращанню кровопостачання тканин пародонта.

5.3. Віддалені результати комплексного лікування хворих на хронічний генералізований пародонтит

На основі клініко-лабораторних та рентгенографічних досліджень простежено віддалені результати лікування хворих у терміни 6, 12 та 18 міс. Через 6 міс. було обстежено 67 (95,7 %) хворих основної групи, через 12 міс. – 63 (91,4 %) та через 18 міс. – 59 (84,3 %) хворих. Аналогічно в групі порівняння: через 6 міс. обстежено 32 (91,4 %) хворих, через 12 міс. – 30 (85,7 %) хворих і через 18 міс. – 29 (82,9 %) хворих.

Усім пацієнтам було проведено комплексне обстеження аналогічно тому, як і перед лікуванням. Після лікування з використанням запропонованої фармакологічної композиції з аргініном задовільний стан тканин пародонта через 6 міс. відмічений у 59 (88,1 %) з 67 обстежених пацієнтів, через 12 міс. – у 54 (85,7 %) з 63 пацієнтів і через 18 міс. – у 50 (84,7 %) з 59 хворих. Відповідно у групі порівняння задовільні результати лікування виявлені через 6 міс. у 26 (81,3 %) з 32 хворих, через 12 міс. – у 25 (78,1 %) з 32 пацієнтів і через 18 міс. – у 21 (72,4 %) з 29 обстежених пацієнтів.

Через 6 міс. у пацієнтів основної групи відмічали прояви стабілізації дистрофічно-запального процесу у тканинах пародонта: щільна слизова оболонка ясен, відсутність гіперемії ясенних сосочків. Проба Шиллера–Писарева у 59 (88,1 %) з 67 обстежених була слабо жовтою. При генералізованому пародонтиті I ступеня виділення з пародонтальних кишень були мінімальними. Відзначено задовільний гігієнічний стан порожнини рота: індекс гігієни ОНІ-S зменшувався з $(1,64 \pm 0,08)$ до $(0,78 \pm 0,06)$ бала. Рівень запалення залишався приблизно однаковим: індекс РМА через 6 міс. лише незначно підвищився – з $(10,55 \pm 0,75)$ до $(10,55 \pm 0,75)$ % (табл. 5.7). У пацієнтів основної групи з генералізованим пародонтитом II ступеня виявлені зубні відкладення в незначній кількості. Не відзначено збільшення глибини пародонтальних кишень, виділення з них були в незначній кількості. Ефективність проведеного лікування підтвержувалась лабораторними дослідженнями (табл. 5.8). Підвищувалась резистентність судин тканин

пародонта, час утворення вакуумної гематоми становив $(32,5 \pm 3,2)$ с, зберігався рівень міграції лейкоцитів у порожнину рота. Кількість мікрофлори в пародонтальних кишнях була у межах, як відразу після лікування. В незначній кількості були виявлені нейтрофільні гранулоцити, збільшувалась кількість епітеліальних клітин (табл. 5.9).

Таблиця 5.7

Динаміка клініко-лабораторних показників у хворих на генералізований пародонтит через 6 міс. після лікування

Клініко-лабораторний показник	Група пацієнтів							
	основна				порівняння			
	до лікування	після лікування	через 6 міс. після лікування	p ₁	до лікування	після лікування	через 6 міс. після лікування	p ₁
ОНІ-S (бали)	1,64 ± 0,08	0,68 ± 0,05 p ₂ >0,05	0,78 ± 0,06 p ₂ <0,05	<0,05	1,73 ± 0,08	0,79 ± 0,06	0,94 ± 0,06	<0,05
Проба Шиллера–Писарева (бали)	2,5 ± 0,25	1,4 ± 0,15 p ₂ <0,05	1,5 ± 0,15 p ₂ <0,05	<0,05	2,8 ± 0,27	1,9 ± 0,18	2,0 ± 0,18	<0,05
PBI (бали)	2,81 ± 0,19	0,73 ± 0,04 p ₂ <0,05	0,79 ± 0,02 p ₂ <0,05	<0,05	2,38 ± 0,22	0,91 ± 0,04	1,13 ± 0,02	<0,05
Глибина пародонтальних кишень (мм)	2,6 ± 0,37	0,73 ± 0,04 p ₂ >0,05	0,8 ± 0,02 p ₂ >0,05	<0,05	2,7 ± 0,35	1,1 ± 0,02	1,2 ± 0,02	<0,05
PMA (%)	63,92 ± 2,55	10,55 ± 0,75 p ₂ <0,05	11,75 ± 1,15 p ₂ <0,05	<0,05	67,42 ± 3,67	14,9 ± 0,98	15,33 ± 1,25	<0,05
Пародонтальний індекс (бали)	2,71 ± 0,3	0,74 ± 0,07 p ₂ >0,05	0,81 ± 0,07 p ₂ >0,05	<0,05	2,76 ± 0,48	0,70 ± 0,08	1,17 ± 0,08	<0,05
Вакуумна проба за В.І. Кулаженком (с)	10,8 ± 0,5	29,7 ± 1,2 p ₂ <0,05	34,8 ± 2,8 p ₂ <0,05	<0,05	9,8 ± 0,5	20,4 ± 1,1	23,4 ± 1,1	<0,05

Примітки:

p₁ – показник достовірності відмінності даних в основній та групі порівняння до та після лікування;p₂ – показник достовірності відмінності між даними основної та групи порівняння після лікування.

Таблиця 5.8

Міграція лейкоцитів у порожнину рота у хворих на генералізований пародонтит через 6 міс. після лікування(клітин в 1 мм³ змивної рідини)

Група пацієнтів	Період обстеження	Нейтрофільні гранулоцити	p ₁	З них живих (%)	p ₁	Клітини злущеного епітелію	p ₁
Основна	до лікування	356,5 ± 28,5	<0,05	62,5 ± 2,5	<0,05	194,5 ± 7,3	<0,05
	після лікування	192,7 ± 15,7 p ₂ <0,05		85,5 ± 4,7 p ₂ >0,05		67,7 ± 6,5 p ₂ <0,05	
	через 6 міс. після лікування	218,4 ± 15,4 p ₂ >0,05	<0,05	83,7 ± 2,5 p ₂ >0,05	<0,05	67,5 ± 7,5 p ₂ <0,05	<0,05
Порівняння	до лікування	382,7 ± 27,3	<0,05	69,7 ± 3,9	>0,05	194,4 ± 9,7	<0,05
	після лікування	257,3 ± 14,7		83,7 ± 2,6		117,6 ± 8,6	
	через 6 міс. після лікування	267,4 ± 14,5	<0,05	78,3 ± 3,6	>0,05	109,6 ± 8,9	<0,05

Примітки:

p₁ – показник достовірності відмінності даних в основній та групі порівняння до та після лікування;p₂ – показник достовірності відмінності між даними основної та групи порівняння після лікування.

Таблиця 5.9

**Динаміка цитологічного вмісту пародонтальних кишень у хворих на генералізований пародонтит
через 6 міс. після лікування (% виявлення)**

Клітинні елементи	Група пацієнтів							
	основна				порівняння			
	до лікування	після лікування	через 6 міс. після лікування	p ₁	до лікування	після лікування	через 6 міс. після лікування	p ₁
Епітеліальні	7,46 ± 0,6	13,91 ± 0,9 p ₂ <0,05	13,37 ± 0,9 p ₂ <0,05	<0,05	4,56 ± 0,5	6,09 ± 0,8	8,89 ± 0,8	<0,05
Нейтрофільні гранулоцити:								
– незмінені	28,44 ± 1,67	39,78 ± 1,75 p ₂ <0,05	38,33 ± 1,45 p ₂ <0,05	<0,05	29,55 ± 1,33	33,67 ± 1,235	30,33 ± 1,25	<0,05
– фагоцити	0,43 ± 0,12	1,81 ± 0,28 p ₂ <0,05	1,65 ± 0,27 p ₂ <0,05	<0,05	0,47 ± 0,12	0,93 ± 0,14	0,81 ± 0,14	<0,05
– зруйновані	62,33 ± 2,55	41,67 ± 2,15 p ₂ <0,05	40,96 ± 2,18 p ₂ <0,05	<0,05	60,22 ± 2,73	53,75 ± 2,67	55,33 ± 2,77	<0,05
Лімфоцити	0,44 ± 0,16	1,38 ± 0,21 p ₂ >0,05	1,34 ± 0,22 p ₂ >0,05	<0,05	0,51 ± 0,17	1,16 ± 0,22	1,13 ± 0,21	<0,05
Полібласти	0,58 ± 0,16	1,43 ± 0,16 p ₂ >0,05	1,33 ± 0,16 p ₂ >0,05	<0,05	0,52 ± 0,15	1,14 ± 0,16	1,19 ± 0,15	<0,05

Примітки:

p₁ – показник достовірності відмінності даних в основній та групі порівняння до та після лікування;

p₂ – показник достовірності відмінності між даними основної та групи порівняння після лікування.

Ефективність проведеного лікування у пацієнтів групи порівняння підтверджена задовільними клінічними, рентгенологічними та лабораторними даними у 26 (81,25 %) з 32 хворих. Подальше незначне прогресування генералізованого пародонтиту виявлено у 2 (6,25 %) пацієнтів. В таблицях 5.7–5.9 представлені клініко-лабораторні показники у хворих групи порівняння. Їх можна розцінити як задовільні, проте вони дещо нижчі, ніж у хворих основної групи. Через наявність певного прогресування дистрофічно-запального процесу виникає необхідність диспансеризації хворих через 6–8 міс. після курсу лікування.

Через 12 міс. після проведеного лікування було обстежено 63 (91,4 %) пацієнтів основної та 30 (85,7 %) пацієнтів групи порівняння. В основній групі у 51 (80,95 %) хворого відмічена відсутність неприємних суб'єктивних симптомів у тканинах пародонта. Під час огляду виявлена щільність ясен, відсутність гіперемії маргінальних ясен.

Відсутність запалення підтверджено пробою Шиллера–Писарева, яка була слабо жовтою у 21 (33,33 %) пацієнта. Зберігався задовільний стан гігієни порожнини рота: індекс гігієни ОНІ-S становив $(0,88 \pm 0,06)$ бала. Запалення ясен було менше виражене: індекс РМА через 12 міс. становив $(12,33 \pm 1,15)$ %.

У 8 (12,70 %) пацієнтів виявлена незначна кількість зубних відкладень. Зменшувався рівень патологічної рухомості зубів. На досягнутому відразу після лікування рівні зберігалась втрата прикріплення і глибина пародонтальних кишень. Відмічено зменшення явищ остеопорозу в альвеолярній кістці. Зберігався рівень висоти міжальвеолярних перетинок.

Результати проведеного комплексного клініко-лабораторного обстеження вказують на стабілізацію дистрофічно-запального процесу в пародонті у пацієнтів основної групи (табл. 5.10).

Таблиця 5.10

Динаміка клініко-лабораторних показників у хворих на генералізований пародонтит через 12 міс. після лікування

Клініко-лабораторний показник	Група пацієнтів							
	основна				порівняння			
	до лікування	після лікування	через 12 міс. після лікування	p ₁	до лікування	після лікування	через 12 міс. після лікування	p ₁
ОНІ-S (бали)	1,64 ± 0,08	0,68 ± 0,05 p ₂ >0,05	0,85 ± 0,06 p ₂ <0,05	<0,05	1,73 ± 0,08	0,79 ± 0,06	1,19 ± 0,06	<0,05
Проба Шиллера–Писарева (бали)	2,5 ± 0,25	1,4 ± 0,15 p ₂ <0,05	1,6 ± 0,15 p ₂ <0,05	<0,05	2,8 ± 0,27	1,9 ± 0,18	2,3 ± 0,18	<0,05
PBI (бали)	2,81 ± 0,19	0,73 ± 0,04 p ₂ <0,05	0,84 ± 0,02 p ₂ <0,05	<0,05	2,38 ± 0,22	0,91 ± 0,04	1,35 ± 0,02	<0,05
Глибина пародонтальних кишень (мм)	2,6 ± 0,37	0,73 ± 0,04 p ₂ >0,05	0,9 ± 0,02 p ₂ >0,05	<0,05	2,7 ± 0,35	1,1 ± 0,02	1,4 ± 0,02	<0,05
РМА (%)	63,92 ± 2,55	10,55 ± 0,75 p ₂ <0,05	13,5 ± 1,15 p ₂ <0,05	<0,05	67,42 ± 3,67	14,9 ± 0,98	17,88 ± 1,25	<0,05
Пародонтальний індекс (бали)	2,71 ± 0,3	0,74 ± 0,07 p ₂ >0,05	0,82 ± 0,07 p ₂ >0,05	<0,05	2,76 ± 0,48	0,70 ± 0,08	1,31 ± 0,08	<0,05
Вакуумна проба за В.І. Кулаженком (с)	10,8 ± 0,5	29,7 ± 1,2 p ₂ <0,05	33,3±2,8 p ₂ <0,05	<0,05	9,8 ± 0,5	20,4 ± 1,1	24,7 ± 1,1	<0,05

Примітки:

p₁ – показник достовірності відмінності даних в основній та групі порівняння до та після лікування;

p₂ – показник достовірності відмінності між даними основної та групи порівняння після лікування.

Досягнута клінічна ефективність лікування була підтверджена даними функціональних проб та лабораторних досліджень. Зберігалась досягнута після лікування стійкість капілярів ясен: вакуумна гематома утворювалась через $(31,6 \pm 1,3)$ с. Кількість нейтрофільних гранулоцитів, що мігрували у порожнину рота, зберігалась на рівні як безпосередньо після лікування (табл. 5.11). У цитологічному вмісті пародонтальних кишень переважали незмінені нейтрофільні гранулоцити, полібласти та епітеліальні клітини (табл. 5.12). Зменшувалась кількість мікрофлори у пародонтальних кишнях більше, ніж у групі порівняння. Серед мікрофлори переважали коки, змішана мікрофлора, у незначній кількості – дріжджоподібні гриби.

Таблиця 5.11

**Динаміка міграції лейкоцитів у порожнину рота у хворих на генералізований пародонтит
через 12 міс. після лікування (клітин в 1 мм³ змивної рідини)**

Група пацієнтів	Час обстеження	Нейтрофільні гранулоцити	p ₁	З них живих (%)	p ₁	Клітини злущеного епітелію	p ₁
Основна	до лікування	356,5 ± 28,5	<0,05	62,5 ± 2,5	<0,05	194,5 ± 7,3	<0,05
	після лікування	192,7 ± 15,7 p ₂ <0,05		85,5 ± 4,7 p ₂ >0,05		67,7 ± 6,5 p ₂ <0,05	
	через 12 міс. після лікування	217,7 ± 21,8 p ₂ >0,05	<0,05	82,5 ± 3,6 p ₂ >0,05	<0,05	74,3 ± 7,2 p ₂ <0,05	<0,05
Порівняння	до лікування	382,7 ± 27,3	<0,05	69,7 ± 3,9	>0,05	194,4 ± 9,7	<0,05
	після лікування	257,3 ± 14,7		83,7 ± 2,6		117,6 ± 8,6	
	через 12 міс. після лікування	288,7 ± 16,4	<0,05	82,6 ± 3,5	>0,05	96,3 ± 9,2	<0,05

Примітки:

p₁ – показник достовірності відмінності даних в основній та групі порівняння до та після лікування;

p₂ – показник достовірності відмінності між даними основної та групи порівняння після лікування.

Таблиця 5.12

**Динаміка цитологічного вмісту пародонтальних кишень у хворих на генералізований пародонтит
через 12 міс. після лікування (% виявлення)**

Клітинні елементи	Група пацієнтів							
	основна				порівняння			
	до лікування	після лікування	через 12 міс. після лікування	p ₁	до лікування	після лікування	через 12 міс. після лікування	p ₁
Епітеліальні	7,46 ± 0,6	13,91 ± 0,9 p ₂ <0,05	13,33 ± 0,9 p ₂ <0,05	<0,05	4,56 ± 0,5	6,09 ± 0,8	8,25 ± 0,8	<0,05
Нейтрофільні гранулоцити:								
– незмінені	28,44 ± 1,67	39,78 ± 1,75 p ₂ <0,05	37,67 ± 1,35 p ₂ <0,05	<0,05	29,55 ± 1,33	33,67 ± 1,23 5	29,33 ± 1,25	<0,05
– фагоцити	0,43 ± 0,12	1,81 ± 0,28 p ₂ <0,05	1,64 ± 0,26 p ₂ <0,05	<0,05	0,47 ± 0,12	0,93 ± 0,14	0,76 ± 0,14	<0,05
– зруйновані	62,33 ± 2,55	41,67 ± 2,15 p ₂ <0,05	41,96 ± 2,18 p ₂ <0,05	<0,05	60,22 ± 2,73	53,75 ± 2,67	58,67 ± 2,77	<0,05
Лімфоцити	0,44 ± 0,16	1,38 ± 0,21 p ₂ >0,05	1,39 ± 0,21 p ₂ >0,05	<0,05	0,51 ± 0,17	1,16 ± 0,22	1,13 ± 0,21	<0,05
Полібласти	0,58 ± 0,16	1,43 ± 0,16 p ₂ >0,05	1,41 ± 0,16 p ₂ >0,05	<0,05	0,52 ± 0,15	1,14 ± 0,16	0,98 ± 0,14	<0,05

Примітки:

p₁ – показник достовірності відмінності даних в основній та групі порівняння до та після лікування;

p₂ – показник достовірності відмінності між даними основної та групи порівняння після лікування.

У групі порівняння задовільні клінічні, рентгенологічні та лабораторні результати лікування виявлені у 22 (73,3 %) із 30 хворих. Відзначено подальше прогресування генералізованого пародонтиту у 4 (13,3 %) пацієнтів. У таблицях 5.10–5.12 представлені клініко-лабораторні показники у пацієнтів групи порівняння. Вони були задовільні, проте нижчі, ніж у пацієнтів основної групи. Ці дані свідчать про сприятливі результати комплексного лікування хворих на генералізований пародонтит з використанням запропонованої фармакологічної композиції з аргініном.

Через 18 міс. після лікування було обстежено 59 (84,3 %) пацієнтів основної та 29 (82,9 %) пацієнтів групи порівняння. У 48 (81,36 %) пацієнтів основної та у 21 (72,41 %) групи порівняння виявлений задовільний стан тканин пародонта. Об'єктивно: слизова ясен щільна, гіперемія маргінальних ясен була відсутня у 52 (88,14 %) пацієнтів основної та у 23 (79,1 %) пацієнтів групи порівняння.

Запалення ясен слабо виражене: проба Шиллера–Писарева негативна у 44 (74,58 %) пацієнтів основної та у 19 (65,52 %) групи порівняння. Зберігався досягнутий задовільний гігієнічний стан порожнини рота: індекс гігієни становив ($0,85 \pm 0,27$). Зменшувався рівень запалення ясен: індекс РМА через 18 міс. становив ($13,67 \pm 1,15$) % (табл. 5.13).

Таблиця 5.13

Динаміка клініко-лабораторних показників у хворих на генералізований пародонтит через 18 міс. після лікування

Клініко-лабораторний показник	Група пацієнтів							
	основна				порівняння			
	до лікування	після лікування	через 18 міс. після лікування	p ₁	до лікування	після лікування	через 18 міс. після лікування	p ₁
ОНІ-S (бали)	1,64 ± 0,08	0,68 ± 0,05 p ₂ >0,05	0,84 ± 0,28 p ₂ <0,05	<0,05	1,73 ± 0,08	0,79 ± 0,06	1,19 ± 0,06	<0,05
Проба Шиллера–Писарева (бали)	2,5 ± 0,25	1,4 ± 0,15 p ₂ <0,05	1,67 ± 0,16 p ₂ <0,05	<0,05	2,8 ± 0,27	1,9 ± 0,18	2,3 ± 0,18	<0,05
РВІ (бали)	2,81 ± 0,19	0,73 ± 0,04 p ₂ <0,05	0,85 ± 0,02 p ₂ <0,05	<0,05	2,38 ± 0,22	0,91 ± 0,04	1,34 ± 0,02	<0,05
Глибина пародонтальних кишень (мм)	2,6 ± 0,37	0,73 ± 0,04 p ₂ >0,05	0,9 ± 0,02 p ₂ >0,05	<0,05	2,7 ± 0,35	1,1 ± 0,02	1,4 ± 0,02	<0,05
РМА (%)	63,92 ± 2,55	10,55 ± 0,75 p ₂ <0,05	13,95 ± 1,15 p ₂ <0,05	<0,05	67,42 ± 3,6 7	14,9 ± 0,98	17,67 ± 1,25	<0,05
Пародонтальний індекс (бали)	2,71 ± 0,3	0,74 ± 0,07 p ₂ >0,05	0,83 ± 0,07 p ₂ >0,05	<0,05	2,76 ± 0,48	0,70 ± 0,08	1,25 ± 0,08	<0,05
Вакуумна проба за В.І. Кулаженком (с)	10,8 ± 0,5	29,7 ± 1,2 p ₂ <0,05	29,33 ± 2,5 p ₂ <0,05	<0,05	9,8 ± 0,5	20,4 ± 1,1	23,3 ± 1,1	<0,05

Примітки:

p₁ – показник достовірності відмінності даних в основній та групі порівняння до та після лікування;

p₂ – показник достовірності відмінності між даними основної та групи порівняння після лікування.

Відмічалась незначна кількість зубних відкладень – у 26 (44,07 %) пацієнтів основної та у 17 (58,62 %) пацієнтів групи порівняння. Залишались на рівні, досягнутому після лікування, патологічна рухомість зубів, втрата прикріплення та глибина пародонтальних кишень у 44 (74,58 %) основної та 16 (55,17 %) пацієнтів групи порівняння. Менш вираженим був остеопороз кістки альвеолярного відростка щелеп, зберігалась висота міжальвеолярних перетинок.

Після лікування зберігалась досягнута стійкість капілярів ясен: вакуумна гематома утворювалась через $(27,25 \pm 2,5)$ с. Кількість нейтрофільних гранулоцитів, що мігрували у порожнину рота, у 47 (83,05 %) пацієнтів основної та 21 (72,41 %) пацієнтів групи порівняння була на рівні, досягнутому після лікування. У вмісті пародонтальних кишень загальна кількість клітин була менша, переважали незмінні нейтрофільні гранулоцити та епітеліальні клітини. Дещо зростала кількість мікрофлори, серед якої переважали коки, змішана мікрофлора, незначна кількість дріжджоподібних грибів.

Отримані дані клініко-лабораторних обстежень свідчать про стабілізацію дистрофічно-запального процесу в пародонті у даної категорії хворих (табл. 5.14–5.15) та про виражений сприятливий вплив застосування препаратів аргініну у лікуванні хворих на генералізований пародонтит.

Таблиця 5.14

**Динаміка міграції лейкоцитів у порожнину рота у хворих на генералізований пародонтит
через 18 міс. після лікування (клітин в 1 мм³ змивної рідини)**

Група пацієнтів	період обстеження	Нейтрофільні гранулоцити	p ₁	З них живих (%)	p ₁	Клітини злушеного епітелію	p ₁
Основна	до лікування	356,5 ± 28,5	<0,05	62,5 ± 2,5	<0,05	194,5 ± 7,3	<0,05
	після лікування	192,7 ± 15,7 p ₂ <0,05		85,5 ± 4,7 p ₂ >0,05		67,7 ± 6,5 p ₂ <0,05	
	через 18 міс. після лікування	231,6 ± 24,7 p ₂ >0,05	<0,05	81,6 ± 3,5 p ₂ >0,05	<0,05	78,4 ± 8,6 p ₂ <0,05	<0,05
Порівняння	до лікування	382,7 ± 27,3	<0,05	69,7 ± 3,9	>0,05	194,4 ± 9,7	<0,05
	після лікування	257,3 ± 14,7		83,7 ± 2,6		117,6 ± 8,6	
	через 18 міс. після лікування	286,6 ± 18,5	<0,05	78,2 ± 3,6	>0,05	115,7 ± 9,8	<0,05

Примітки:

p₁ – показник достовірності відмінності даних в основній та групі порівняння до та після лікування;

p₂ – показник достовірності відмінності між даними основної та групи порівняння після лікування.

Таблиця 5.15

**Динаміка цитологічного вмісту пародонтальних кишень у хворих на генералізований пародонтит
через 18 міс. після лікування (% виявлення)**

Клініко- лабораторні показники	Група пацієнтів							
	основна				порівняння			
	до лікування	після лікування	через 18 міс. після лікування	p ₁	до лікування	після лікування	через 18 міс. після лікування	p ₁
Епітеліальні	7,46 ± 0,6	13,91 ± 0,9 p ₂ <0,05	15,76 ± 0,9 p ₂ <0,05	<0,05	4,56 ± 0,5	6,09 ± 0,8	8,78 ± 0,8	<0,05
Нейтрофільні гранулоцити:								
– незмінені	28,44 ± 1,67	39,78 ± 1,75 p ₂ <0,05	38,33 ± 1,25 p ₂ <0,05	<0,05	29,55 ± 1,33	33,67 ± 1,235	30,33 ± 1,25	<0,05
– фагоцити	0,43 ± 0,12	1,81 ± 0,28 p ₂ <0,05	1,67 ± 0,26 p ₂ <0,05	<0,05	0,47 ± 0,12	0,93 ± 0,14	0,71 ± 0,14	<0,05
– зруйновані	62,33 ± 2,55	41,67 ± 2,15 p ₂ <0,05	40,33 ± 2,18 p ₂ <0,05	<0,05	60,22 ± 2,73	53,75 ± 2,67	58,33 ± 2,77	<0,05
Лімфоцити	0,44 ± 0,16	1,38 ± 0,21 p ₂ >0,05	1,35 ± 0,21 p ₂ >0,05	<0,05	0,51 ± 0,17	1,16 ± 0,22	1,17 ± 0,21	<0,05
Полібласти	0,58 ± 0,16	1,43 ± 0,16 p ₂ >0,05	1,34 ± 0,16 p ₂ >0,05	<0,05	0,52 ± 0,15	1,14 ± 0,16	0,98 ± 0,13	<0,05

Примітки:

p₁ – показник достовірності відмінності даних в основній та групі порівняння до та після лікування;

p₂ – показник достовірності відмінності між даними основної та групи порівняння після лікування.

Висновки

Отримані результати клініко-лабораторних методів свідчать про стабілізацію дистрофічно-запального процесу в пародонті у даної категорії хворих (див. табл. 5.14–5.15) та про виражений сприятливий вплив застосування препаратів аргініну в лікуванні хворих на генералізований пародонтит.

Для ілюстрації отриманих клінічних безпосередніх та віддалених результатів лікування наводимо виписки з історії хвороб пацієнтів з генералізованим пародонтитом.

Клінічний випадок 1

Хворий П., 50 років, історія хвороби № 010870

Дата: 25.04.16.

Скарги на болючість, відчуття зуду в яснах, рухомість зубів, кровоточивість ясен під час чищення зубів, наявність зубного нальоту та каменя, неприємний запах з рота (галітоз).

Розвиток захворювання. Вважає себе хворим упродовж останніх 2–3-х років. За допомогою до стоматолога раніше звертався з приводу карієсу та його ускладнень, лікування ясен не проводилось. Чищення зубів нерегулярне, зубною щіткою з щетиною середньої жорсткості. Загальний стан задовільний, системних захворювань не відмічає.

Об'єктивно. Слизова оболонка ясен у ділянці фронтальних зубів набрякла з ціанотичним відтінком (рис. 5.8). На всіх зубах виявлена значна кількість м'якого зубного нальоту. На язикових поверхнях нижніх фронтальних зубів – відкладення зубного каменя у помірній кількості. Патологічна рухомість верхніх фронтальних зубів першого ступеня. При зондуванні виявлені пародонтальні кишені в ділянці нижніх фронтальних зубів глибиною 3–5 мм. Виділення з пародонтальних кишень – в незначній кількості серозного характеру. Шийки зубів оголені на 1–2 мм. Інші ділянки слизової оболонки порожнини рота – без патологічних змін. Спостерігається травматична оклюзія.



Рис. 5.8. Генералізований пародонтит, II ступінь, хронічний перебіг. Ясенні сосочки набряклі, з ціанотичним відтінком. Шийки зубів оголені. Помірні відкладення зубного нальоту та каменя на язиковій та вестибулярній поверхні нижніх та верхніх фронтальних зубів (Хворий П., до лікування)

При індексній оцінці стану пародонта виявлено:

- індекс РМА=44,04 % (середнього ступеня запалення);
- індекс ОНІ-S=1,33 (середнє значення, задовільна гігієна);
- індекс РВІ=1,78 (помірна кровоточивість).

Рентгенографія. На ортопантограмі відмічено порушення цілісності компактної пластинки, незначний остеопороз та резорбція верхівок міжальвеолярних перегородок в межах 1/2 їх висоти (рис. 5.9).

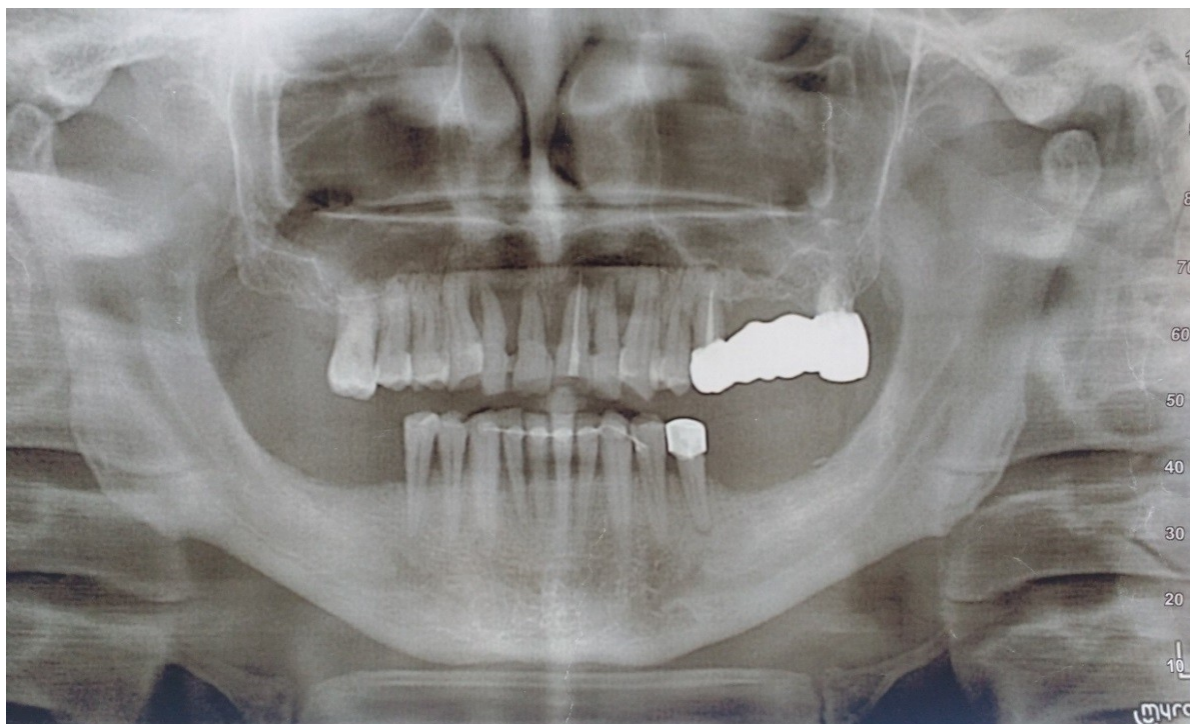


Рис. 5.9. Ортопантомограма хворого П. до лікування. Діагноз: генералізований пародонтит, II ступінь, хронічний перебіг

Лікування. Навчання пацієнта навичкам раціональної гігієни порожнини рота. Проведена професійна гігієна порожнини рота з використанням скалера «WoodpeckerUDS-E» та повітряно-абразивною системою «AirFlow» з порошком амінокислоти «Гліцин». Полірування поверхонь зубів. Проведено шинування фронтальної групи зубів верхньої та нижньої щелеп з вибіркоvim пришліфовуванням зубів. Аплікації на ясна гелю «Аргінін».

Вдома було рекомендовано проводити аплікації запропонованою фармакологічною композицією 2 рази на день вранці та ввечері після чищення зубів. Тривалість аплікації – до 30 хв. Перші 7 днів – з гелем «Метрогіл Дента», наступні 7 днів, виключаючи цей гель. Курс лікування 14 днів.

Пацієнту надані рекомендації стосовно добору засобів гігієни порожнини рота: зубна паста «Пародонтакс», зубні нитки, зубні «йоршики», зубний ополіскувач «Пародонтакс».

Рекомендована консультація та лікування у хірурга-стоматолога та ортопед-стоматолога.

Дата: 8.05.16 (через два тижні). Стан пацієнта задовільний, скарги відсутні, незначна кровоточивість ясен під час чищення зубів (рис. 5.10).



Рис. 5.10. Генералізований пародонтит, II ступінь, хронічний перебіг. Ясенні сосочки менш набряклі, з ціанотичним відтінком. Шийки зубів оголені. Кровоточивість ясен під час чищення зубів значно зменшилась (Хворий П., після лікування в динаміці через два тижні)

Об'єктивно. Ясна в ділянці нижніх фронтальних зубів дещо набряклі. Проведений огляд порожнини рота. Контроль гігієни порожнини рота.

При індексній оцінці стану пародонта виявлено:

- індекс РМА=21,42 % (легкого ступеня запалення);
- індекс ОНІ-S=0,50 (середнє значення, задовільна гігієна);
- індекс РВІ=0,57 (незначна кровоточивість).

Лікування. Корекція гігієни порожнини рота з поліруванням поверхонь зубів. Аплікація на ясна в ділянці фронтальних зубів гелю «Аргінін». Рекомендації пацієнту: гігієнічний догляд за порожниною рота обраними гігієнічними засобами.

Дата: 28.05.16 (через місяць). Після проведеного курсу лікування. Скарг не пред'являє. Слизова оболонка ясен блідо-рожевого кольору, щільна, не кровоточить, виділень із пародонтальних кишень немає.

Проведений огляд порожнини рота. Контроль гігієни порожнини рота.

При індексній оцінці стану пародонта виявлено:

- індекс РМА=2,38 % (легкого ступеня запалення);
- індекс ОНІ-S=0,16 (низьке значення, добра гігієна);
- індекс РВІ=0,07 (кровоточивість відсутня).

Надано рекомендації по гігієні порожнини рота (рис. 5.11, 5.12).



Рис. 5.11. Генералізований пародонтит, II ступінь, хронічний перебіг. Ясенні сосочки менш набряклі, з ціанотичним відтінком. Шийки зубів оголені. Кровоточивість ясен під час чищення зубів відсутня (Хворий П., після лікування в динаміці через місяць)

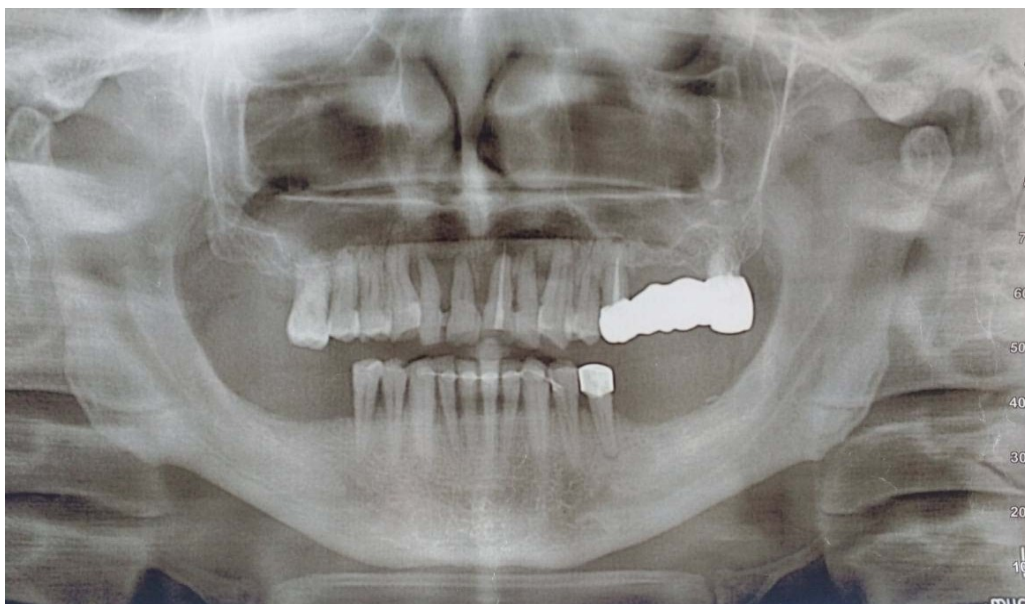


Рис. 5.12. Ортопантомограма хворого П. через місяць після лікування. Діагноз: генералізований пародонтит, II ступінь, хронічний перебіг

Дата: 27.04.17. Контрольний огляд через 12 міс. Хворий скарг не пред'являє.

Об'єктивно. Ясна блідо-рожевого кольору, не кровоточать. Незначні м'які зубні відкладення у ділянці нижніх фронтальних зубів. Зуби нерухомі. Відмічається стійка ремісія (рис. 5.13, 5.14).



Рис. 5.13. Стійка ремісія генералізованого пародонтиту. Ясна блідо-рожевого кольору, щільні, не кровоточать (Хворий П., через 12 міс. після лікування)

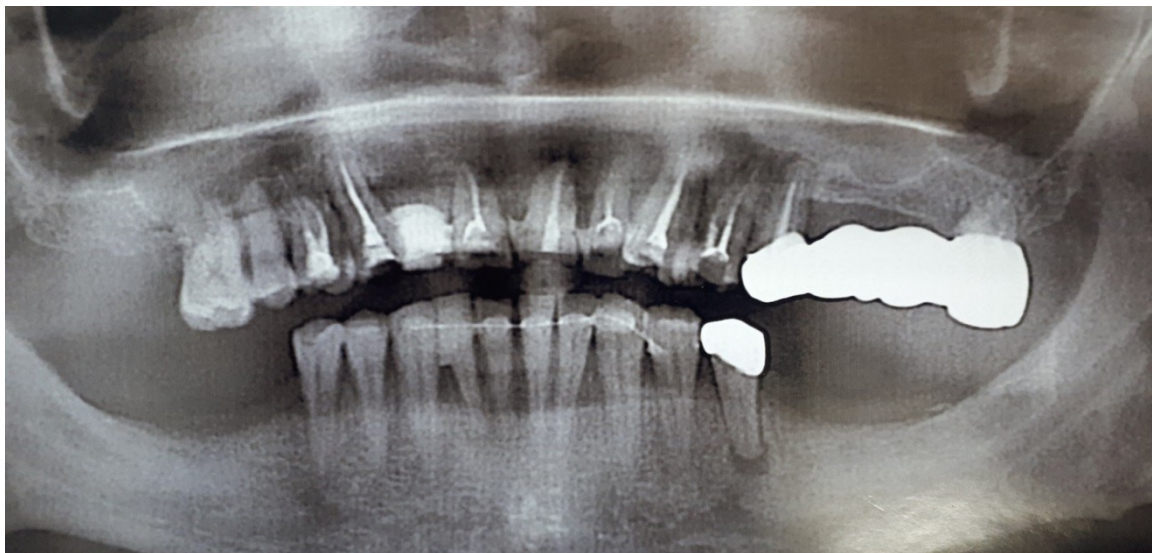


Рис. 5.14. Ортопантомограма хворого П. через 12 міс. після лікування
Діагноз: генералізований пародонтит, II ступінь, хронічний перебіг

Проведений огляд порожнини рота. Контроль гігієни порожнини рота.

При індексній оцінці стану пародонта виявлено:

- індекс РМА=11,90 % (легкого ступеня запалення);
- індекс ОНІ-S=0,33 (низьке значення, добра гігієна);
- індекс РВІ=0,17 (незначна кровоточивість).

Клінічний випадок 2

Хворий Р., 37 років, історія хвороби № 577327.

Дата: 07.05.2016.

Скарги: на печію, дискомфорт у яснах; кровоточивість ясен під час чищення зубів; іноді кровоточивість при вживанні твердої їжі.

Розвиток захворювання. Вважає себе хворим упродовж останніх 2–3 років. Раніше за допомогою до стоматолога не звертався, лікування не проводилось. Загальний стан задовільний, системних захворювань не відмічає.

Об'єктивно. Слизова оболонка ясен у ділянці фронтальних зубів набрякла, з ціанотичним відтінком. На всіх зубах виявлена значна кількість м'якого зубного нальоту. На язикових поверхнях нижніх фронтальних зубів – відкладення зубного каменя у помірній кількості. Патологічна рухомість

нижніх фронтальних зубів відсутня. При зондуванні виявлені пародонтальні кишені в ділянці нижніх фронтальних зубів глибиною 0,5–1 мм. Виділення з пародонтальних кишень – в незначній кількості серозного характеру. Шийки зубів оголені на 0,3–0,4 мм. Інші ділянки слизової оболонки порожнини рота без патологічних змін. Прикус ортогнатичний (рис. 5.15).



Рис. 5.15. Генералізований пародонтит, I ступінь, хронічний перебіг. Ясенні сосочки набряклі, з ціанотичним відтінком. Шийки зубів оголені. Помірні відкладення зубного каменя на язиковій поверхні нижніх фронтальних зубів (Хворий Р., до лікування)

При індексній оцінці стану пародонта виявлено:

- індекс РМА=44,04 % (середнього ступеня запалення);
- індекс ОНІ-S=1,33 (середнє значення, задовільна гігієна);
- індекс РВІ=1,78 (помірна кровоточивість).

Рентгенографія. На ортопантограмі відмічено порушення цілісності компактної пластинки, незначний остеопороз та резорбція верхівок міжальвеолярних перегородок в межах 1/3 їх висоти (рис. 5.16).



Рис. 5.16. Ортопантомограма хворого Р. до лікування. Діагноз: генералізований пародонтит, I ступінь, хронічний перебіг

Лікування. Навчання пацієнта навичкам раціональної гігієни порожнини рота. Проведена професійна гігієна порожнини рота з використанням скалера «Woodpecker UDS-E» та повітряно-образивною системою «AirFlow» з порошком амінокислоти «Гліцин». Полірування поверхонь зубів. Аплікації на ясна гелю «Аргнін».

Вдома було рекомендовано проводити аплікації запропонованою фармакологічною композицією 2 рази на день вранці та ввечері після чищення зубів. Тривалість аплікації – до 30 хв. Перші 7 днів – з гелем «Метрогіл Дента», наступні 7 днів, виключаючи цей гель. Курс лікування 14 днів.

Пацієнту надані рекомендації стосовно добору засобів гігієни порожнини рота: зубна паста «Пародонтакс», зубні нитки, зубні «йоршики», зубний ополіскувач «Пародонтакс».

Дата: 21.05.16 (через два тижні). Стан пацієнта задовільний, скарги відсутні, незначна кровоточивість ясен під час чищення зубів (рис. 5.17).



Рис. 5.17. Генералізований пародонтит, I ступінь, хронічний перебіг. Ясенні сосочки набряклі, з ціанотичним відтінком. Шийки зубів оголені (Хворий Р., через два тижні після лікування)

Об'єктивно. Ясна в ділянці нижніх фронтальних зубів дещо набряклі.

Проведений огляд порожнини рота. Контроль гігієни порожнини рота.

При індексній оцінці стану пародонта виявлено:

- індекс РМА=21,42 % (легкого ступеня запалення);
- індекс ОНІ-S=0,50 (середнє значення, задовільна гігієна);
- індекс РВІ=0,57 (незначна кровоточивість).

Лікування. Корекція гігієни порожнини рота з поліруванням поверхонь зубів. Аплікація на ясна в ділянці фронтальних зубів гелю «Аргінін». Рекомендації пацієнту: гігієнічний догляд за порожниною рота обраними гігієнічними засобами.

Дата: 10.05.2016 (через місяць)

Об'єктивно. Ясна в ділянці нижніх фронтальних зубів дещо набряклі.

Проведений огляд порожнини рота. Контроль гігієни порожнини рота та професійна гігієна порожнини рота.

При індексній оцінці стану пародонта виявлено:

- індекс РМА=2,38 % (легке запалення);
- індекс ОНІ-S=0,16 (низьке значення, добра гігієна);
- індекс РВІ=0,07 (легке запалення).

Лікування. Корекція гігієни порожнини рота з поліруванням поверхонь зубів. Аплікація на ясна в ділянці фронтальних зубів гелю «Аргінін». Рекомендації пацієнту: гігієнічний догляд за порожниною рота обраними гігієнічними засобами (рис. 5.18).



Рис. 5.18. Генералізований пародонтит, I ступінь, хронічний перебіг. Стан пацієнта задовільний, скарги відсутні, незначна кровоточивість ясен під час чищення зубів (Хворий Р., через місяць після лікування)

Дата: 07.05.2017 (через 12 міс.)

Контрольний огляд через 12 міс. Хворий скарг не пред'являє.

Об'єктивно. Ясна блідо-рожевого кольору, не кровоточать. Відмічаються незначні м'які зубні відкладення у ділянці нижніх фронтальних зубів. Зуби нерухомі.

Проведений огляд порожнини рота. Контроль гігієни порожнини рота. Відмічається стійка ремісія.

При індексній оцінці стану пародонта виявлено:

- індекс РМА=11,90 % (легкого ступеня запалення);
- індекс ОНІ-S=0,33 (низьке значення, добра гігієна);
- індекс РВІ=0,17 (незначна кровоточивість) (рис. 5.19).



Рис. 5.19. Стійка ремісія генералізованого пародонтиту Ясна блідо-рожевого кольору, щільні, не кровоточать (Хворий Р., через 12 міс. після лікування)

РОЗДІЛ 6

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ КРОВОТОКУ ЯСЕН ЗА ДОПОМОГОЮ ЛАЗЕРНОЇ ФЛОУМЕТРІЇ

Лазерну доплерівську флоуметрію здійснювали за допомогою комп'ютеризованого лазерного доплерівського флоуметра ЛАКК-02 (НПП «Лазма», Москва) за загальноприйнятою методикою [11, 175, 178–181, 259]. Вона була проведена у 70 хворих на генералізований пародонтит основної групи та 40 групи порівняння.

При проведенні даного дослідження в осіб контрольної групи були визначені певні гемодинамічні типи мікроциркуляції: нормоциркуляторний, гіперемічний, спастичний, застійно-стазичний [183]. Критерії наведено в таблиці 6.1.

Таблиця 6.1

Критерії гемодинамічних типів мікроциркуляції за В.И. Маколкиным (2004) [215]

Тип мікроциркуляції	Показник мікроциркуляції, пф. од.	Резервний капілярний кровотік 1, %
Гіперемічний	>6,5	<200
Нормоциркуляторний	4,5–6,5	200–300
Спастичний	<4,5	>300
Застійно-стазичний	<4,5–6,5	<200

Нормоциркуляторний ГТМ (рис. 6.1) характеризується початковою величиною ПМ=4,5–6,5 пф. од., при нормореактивному типі реакції на артеріальну оклюзію, РКК1=200–300 %.

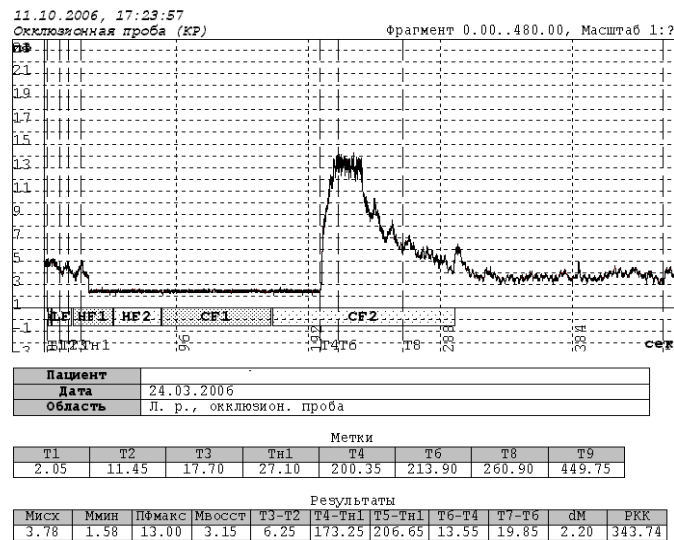


Рис. 6.1. Нормоциркуляторный тип мікроциркуляції

Гіперемічний ГТМ (рис. 6.2) характеризується збільшенням притоку крові в МЦР з початковим значенням ПМ>6,5 пф. од. в ОП – тип реакції на артеріальну оклюзію гіперреактивний (зниження ПМ більше, ніж на 3,2 пф. од.). РКК1 завжди знижений <200 %.

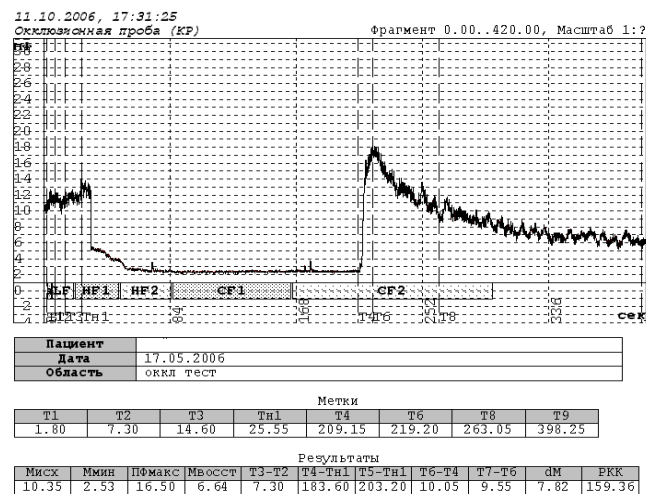


Рис. 6.2. Гіперемічний тип мікроциркуляції

Спастичний ГТМ (рис. 6.3) характеризується зниженням притоку крові в МЦР за рахунок спазму прекапілярних сфінктерів. Початковий ПМ знижений <4,5 пф. од., а при ОП тип кровотоку на артеріальну оклюзію – ареактивний (зниження ПМ під час оклюзії менш ніж на 1,5 пф. од.); РКК1>300 %.

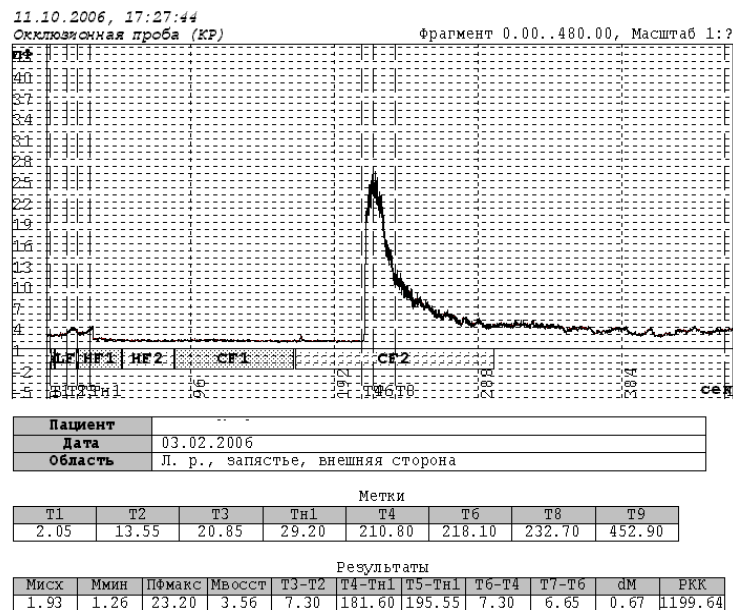


Рис. 6.3. Спастичний тип мікроциркуляції

Застійно-стазичний ГТМ (рис. 6.4) відзначається при зниженні швидкості і стазу кровотоку на рівні капілярної ланки, а також на рівні посткапілярної ланки – венул і посткапілярів. При цьому ПМ <4,5–6,5 пф. од., ступінь зниження ПМ залежить від вираженості явищ стазу крові та реологічних порушень (агрегація елементів крові, сладж-феномен); РКК1 <200 %. Тип кровотоку на артеріальну оклюзію – ареактивний. Цей тип мікроциркуляції відмічається при парезі судин притоку і порушенні відтоку.

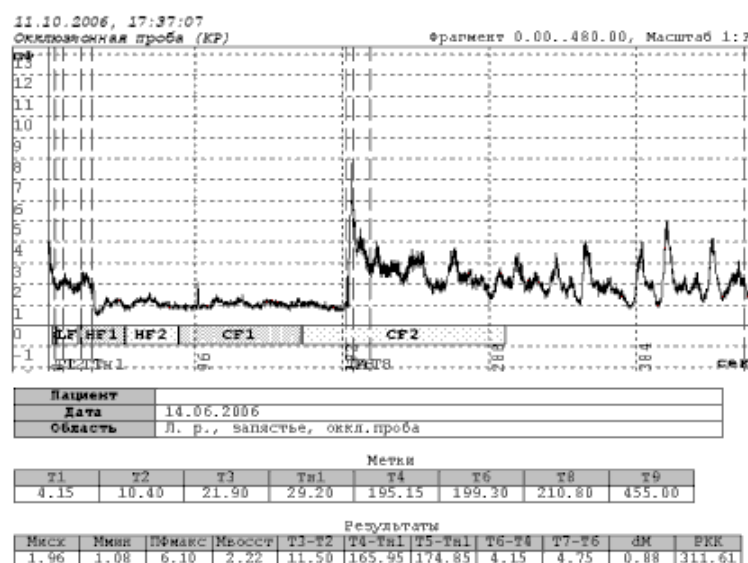


Рис. 6.4. Застійно-стазичний тип мікроциркуляції

У подальшому визначали наступні показники [325]:

Ас – амплітуда серцевих флаксмоцій – коливання стінки капілярів, зумовлені скороченням серця формують пік в діапазоні частот синхронним пульсовим коливанням;

Аd – амплітуда дихальних флаксмоцій – в інтервалі частот респіраторної функції коливання стінки капілярів формують дихальний пік;

Ам – амплітуда міогенних флаксмоцій та Аn амплітуда нейрогенних флаксмоцій – міогенна і нейрогенна активність прекапілярних вазомоторов виявляється максимальними частотами в діапазонах 0,02–0,16 Гц;

Ае – амплітуда ендотеліальних флаксмоцій – найбільш повільні коливання в системі МЦ, які синхронні і залежать від активності ендотеліоцитів, внаслідок секреції ними різноманітних з'єднань, зокрема «молекули століття» – NO (рис. 6.5–6.6).

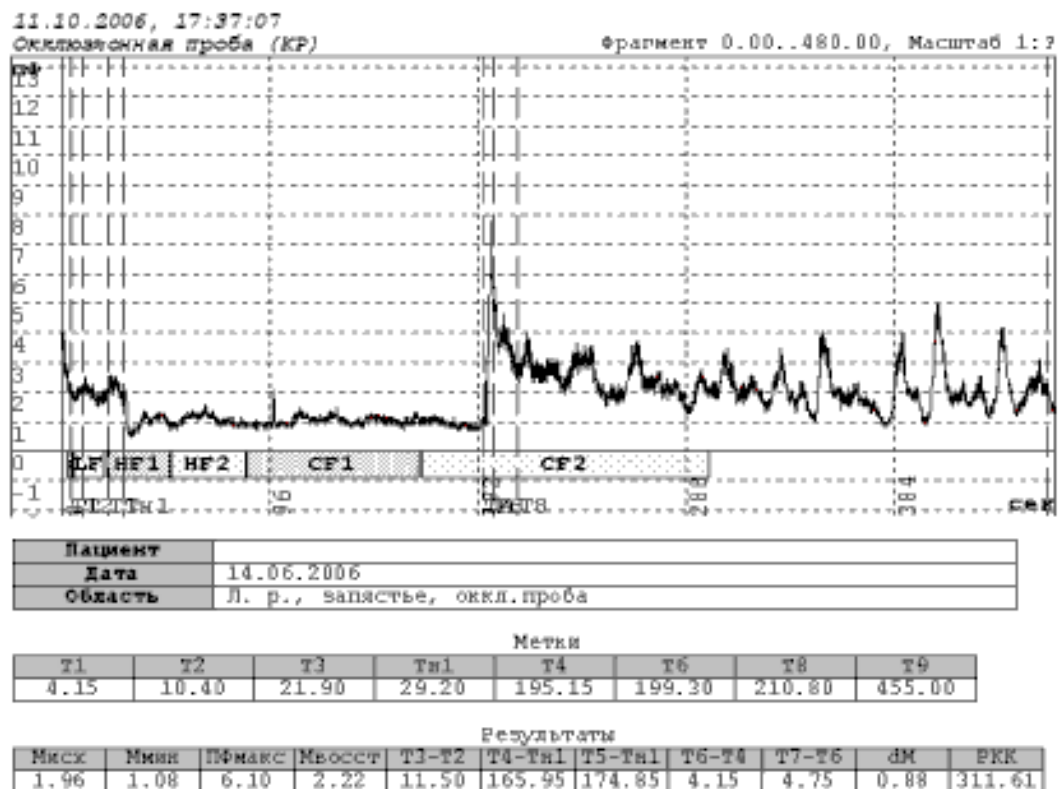


Рис. 6.5. Вейвлет-перетворення графічно відображує залежність амплітуд цих видів коливань від їх частот

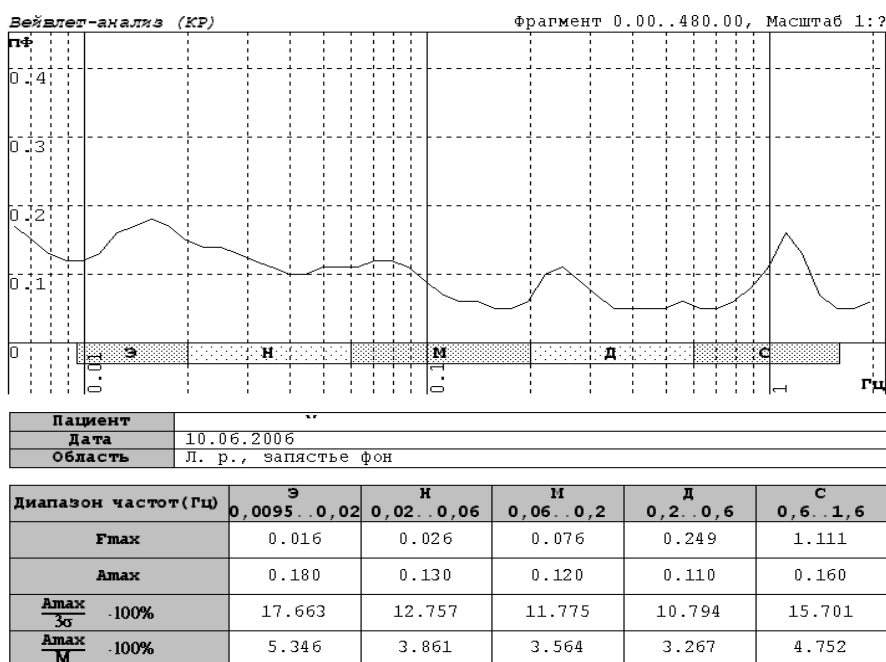


Рис. 6.6. Вейвлет-аналіз ЛДФ здорового волонтера

Для виявлення рівня показника мікроциркуляції у яснах хворих на генералізований пародонтит було проведено порівняльне дослідження показника мікроциркуляції у хворих основної групи та осіб з клінічно здоровими тканинами пародонта аналогічного віку (22 особи, контрольна група). Показники мікроциркуляції визначали в ділянці вільних ясен фронтальних зубів, премолярів і молярів.

При реєстрації показника мікроциркуляції фонового запису у хворих на генералізований пародонтит основної групи достовірних відмінностей рівня мікроциркуляції на лівому передпліччі не було отримано. Резерв капілярного кровотоку був достовірно більшим у пацієнтів контрольної групи з клінічно здоровим пародонтом – 203,7 проти 168,5 % в основній групі хворих на генералізований пародонтит ($p < 0,01$). Це може бути зумовлено наявністю ендотеліальної дисфункції у хворих на генералізований пародонтит.

При реєстрації показника мікроциркуляції у хворих на генералізований пародонтит відмічено його зниження порівняно з клінічно здоровим пародонтом. Рівень показника мікроциркуляції в ділянці ясен фронтальних зубів ПМф верхньої щелепи зліва становив у здорових ($25,8 \pm 6,5$) проти

($20,5 \pm 3,1$) пф. од. ($p < 0,05$) у хворих на ГП. Рівень показника мікроциркуляції в ділянці ясен премолярів ПМп становив у клінічно здорових ($28,1 \pm 7,1$) проти ($19,6 \pm 4,2$) пф. од. ($p < 0,05$) у хворих на ГП. Рівень показника мікроциркуляції в ділянці ясен молярів ПМм становив ($21,5 \pm 9,2$) проти ($17,9 \pm 4,3$) пф. од. ($p < 0,05$) у хворих на ГП (табл. 6.2).

Таблиця 6.2

Показники мікроциркуляції в ділянці вільних ясен, пф. од.

Щелепа	Показник	Контроль (здорові) n=22	З генералізованим пародонтитом, n=70	p
Верхня зліва	ПМф	$25,8 \pm 6,5$	$20,5 \pm 3,1$	$<0,05$
	ПМп	$28,1 \pm 7,1$	$19,6 \pm 4,2$	$<0,05$
	ПМм	$21,5 \pm 9,2$	$17,9 \pm 4,3$	$<0,05$
Верхня справа	ПМф	$25,1 \pm 7,5$	$21,8 \pm 2,7$	$<0,05$
	ПМп	$27,5 \pm 5,5$	$20,8 \pm 3,4$	$<0,05$
	ПМм	$22,8 \pm 7,2$	$18,5 \pm 2,4$	$<0,05$
Нижня зліва	ПМф	$21,5 \pm 5,8$	$16,5 \pm 5,2$	$<0,05$
	ПМп	$20,8 \pm 6,7$	$15,7 \pm 5,4$	$<0,05$
	ПМм	$23,9 \pm 5,6$	$19,7 \pm 3,6$	$<0,05$
Нижня справа	ПМф	$21,2 \pm 3,0$	$16,8 \pm 3,8$	$<0,05$
	ПМп	$20,9 \pm 5,4$	$16,8 \pm 3,8$	$<0,05$
	ПМм	$24,1 \pm 4,3$	$17,4 \pm 4,1$	$<0,05$

Примітки:

ПМф – рівень показника мікроциркуляції в ділянці ясен фронтальних зубів (1 і 2 різці та ікла);

ПМп – рівень показника мікроциркуляції в ділянці ясен премолярів (5 і 4 зуби-премоляри);

ПМм – рівень показника мікроциркуляції в ділянці ясен молярів ясен (6, 7, 8 зуби-моляри).

Аналогічно з правого боку верхньої щелепи рівень показника мікроциркуляції в ділянці ясен фронтальних зубів ПМф становив у клінічно здорових ($25,1 \pm 7,5$) проти ($21,8 \pm 2,7$) пф. од. ($p < 0,05$). Рівень показника мікроциркуляції в ділянці ясен премолярів ПМп становив у здорових ($27,5 \pm 5,5$) проти ($20,8 \pm 3,4$) пф. од. ($p < 0,05$) у хворих на ГП. Рівень показника

мікроциркуляції в ділянці ясен молярів ПМм становив у клінічно здорових ($22,8 \pm 7,2$) проти ($18,5 \pm 2,4$) пф. од. ($p < 0,05$) у хворих на ГП (див. табл. 6.2).

Відмічено вищі значення рівня ПМф в ділянці ясен фронтальних зубів нижньої щелепи зліва у клінічно здорових ($21,5 \pm 5,8$) проти ($16,5 \pm 5,2$) пф. од. ($p < 0,05$) у хворих на ГП. Рівень показника мікроциркуляції в ділянці ясен премолярів ПМп становив у клінічно здорових ($20,8 \pm 6,7$) проти ($15,7 \pm 5,4$) пф. од. ($p < 0,05$) у хворих на ГП. Рівень показника мікроциркуляції в ділянці ясен молярів ПМм становив у клінічно здорових ($23,9 \pm 5,6$) проти ($19,7 \pm 3,6$) пф. од. ($p < 0,05$) у хворих на ГП (див. табл. 6.2).

Аналогічно з правого боку нижньої щелепи рівень показника мікроциркуляції в ділянці ясен фронтальних зубів ПМф становив у клінічно здорових ($21,2 \pm 3,0$) проти ($16,8 \pm 3,8$) пф. од. ($p < 0,05$) у хворих на ГП. Рівень показника мікроциркуляції в ділянці ясен премолярів ПМп становив у клінічно здорових ($20,9 \pm 5,4$) проти ($15,2 \pm 6,1$) пф. од. ($p < 0,05$) у хворих на ГП. Рівень показника мікроциркуляції в ділянці ясен молярів ПМм становив у клінічно здорових ($24,1 \pm 4,3$) проти ($17,4 \pm 4,1$) пф. од. ($p < 0,05$) у хворих на ГП (див. табл. 6.2).

Зменшення показника мікроциркуляції у хворих на генералізований пародонтит вірогідно пов'язано з погіршенням розслаблення гладеньких міоцитів судин. Можливо цьому сприяє сповільнений вихід Ca^{2+} з гладком'язових клітин судин за рахунок зменшення утворення АТФ в мітохондріях в умовах гіпоксії при генералізованому пародонтиті. При цьому є переважання продукції прозапальних цитокінів (ендотеліну 1, тромбоксану, а також, ймовірно, Р-селектину та ін.). Їх дія пов'язана з виникненням локального спазму, що клінічно проявляється змінами слизової оболонки ясен внаслідок наявності хронічного запалення в пародонті. Вірогідною причиною таких змін можна вважати погіршення продукції оксиду азоту внаслідок зменшення продукції ацетилхоліну, гіперполяризуючого фактора та інших вазодилаторів. Зменшення кількості M1 та M2 рецепторів ендотеліоцитів, L-аргініну, зменшення цГМФ, збільшення концентрації внутрішньоклітинного кальцію.

Після проведеного комплексного лікування із застосуванням запропонованої фармакологічної композиції з аргініном (Деклараційний патент України на корисну модель № 97987 від 10.04.2015) відмічено значне поліпшення показників мікроциркуляції ясен (табл. 6.3, рис. 6.7–6.15).

Таблиця 6.3

**Показники мікроциркуляції в ділянці вільних ясен
у пацієнтів основної групи після лікування, пф. од.**

Щелепа	Показник	Контроль (здорові), n=22	З генералізованим пародонтитом, n=70		p
			до лікування	після лікування	
Верхня зліва	ПМф	25,8 ± 6,5	20,5 ± 3,1	27,1 ± 4,2	<0,05
	ПМп	28,1 ± 7,1	19,6 ± 4,2	26,4 ± 3,8	<0,05
	ПМм	21,5 ± 9,2	17,9 ± 4,3	25,4 ± 3,8	<0,05
Верхня справа	ПМф	25,1 ± 7,5	21,8 ± 2,7	27,4 ± 3,5	<0,05
	ПМп	27,5 ± 5,5	20,8 ± 3,4	25,9 ± 5,1	<0,05
	ПМм	22,8 ± 7,2	18,5 ± 2,4	26,2 ± 4,1	<0,05
Нижня зліва	ПМф	21,5 ± 5,8	16,5 ± 5,2	24,7 ± 4,1	<0,05
	ПМп	20,8 ± 6,7	15,7 ± 5,4	23,4 ± 4,5	>0,05
	ПМм	23,9 ± 5,6	19,7 ± 3,6	26,1 ± 2,8	<0,05
Нижня справа	ПМф	21,2 ± 3,0	16,8 ± 3,8	24,7 ± 6,2	<0,05
	ПМп	20,9 ± 5,4	16,8 ± 3,8	22,3 ± 2,8	<0,05
	ПМм	24,1 ± 4,3	17,4 ± 4,1	25,5 ± 3,5	<0,05

Примітки:

ПМф – рівень показника мікроциркуляції в ділянці ясен фронтальних зубів (1 і 2 різці та ікла);

ПМп – рівень показника мікроциркуляції в ділянці ясен премолярів (5 і 4 зуби-премоляри);

ПМм – рівень показника мікроциркуляції в ділянці ясен молярів ясен (6, 7, 8 зуби-моляри).



Рис. 6.7. Показники мікроциркуляції в ділянці вільних ясен премолярів нижньої щелепи зліва у хворого на генералізований пародонтит основної групи до лікування

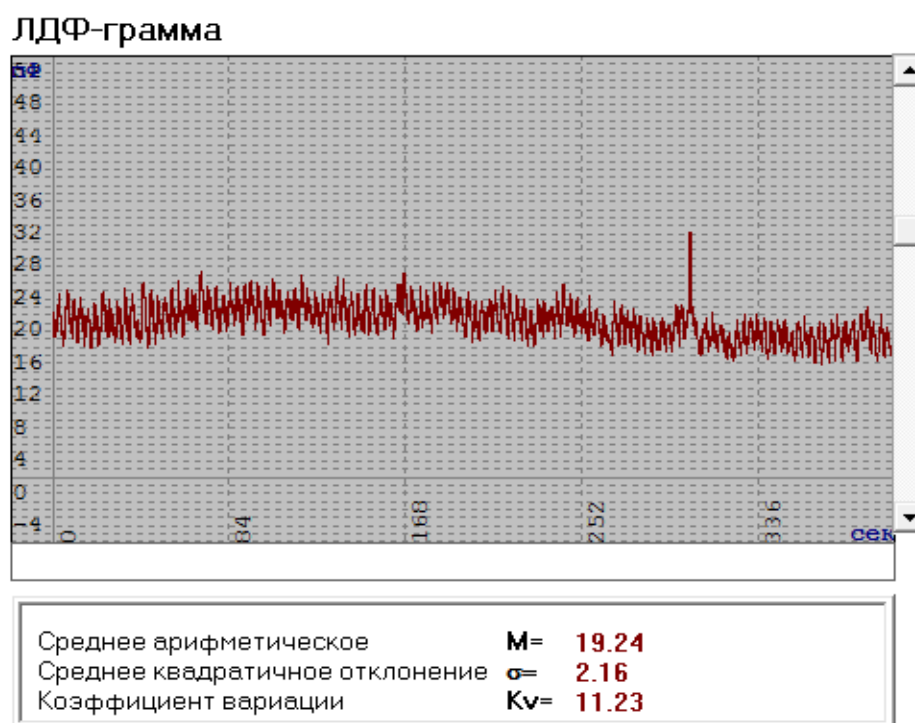


Рис. 6.8. Показники мікроциркуляції в ділянці вільних ясен премолярів нижньої щелепи зліва у хворого на генералізований пародонтит основної групи після лікування

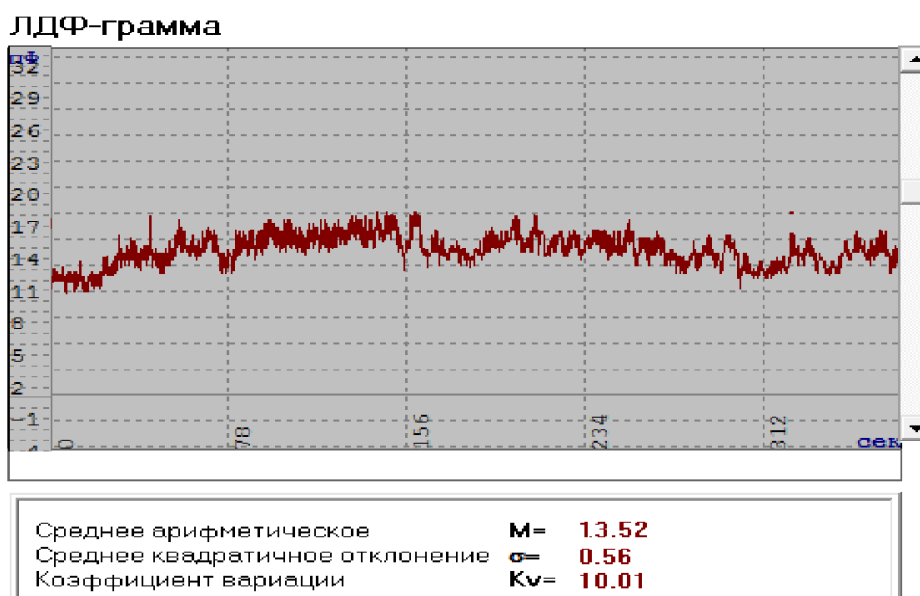


Рис. 6.9. Показники мікроциркуляції в ділянці вільних ясен премолярів нижньої щелепи зліва у хворого на генералізований пародонтит групи порівняння до лікування



Рис. 6.10. Показники мікроциркуляції в ділянці вільних ясен премолярів нижньої щелепи зліва у хворого на генералізований пародонтит групи порівняння після лікування

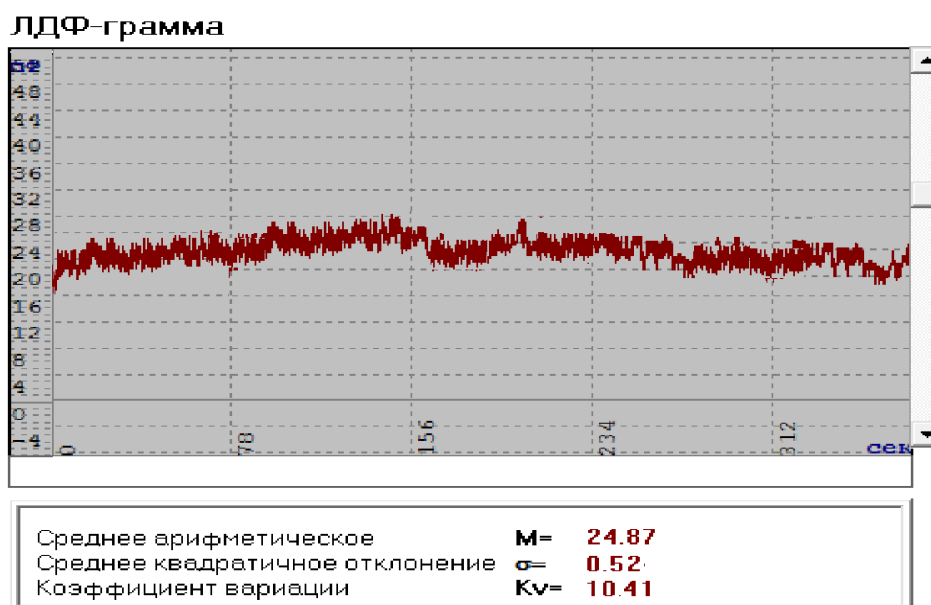


Рис. 6.11. Показники мікроциркуляції в ділянці вільних ясен премолярів нижньої щелепи зліва у пацієнта з клінічно здоровим пародонтом контрольної групи

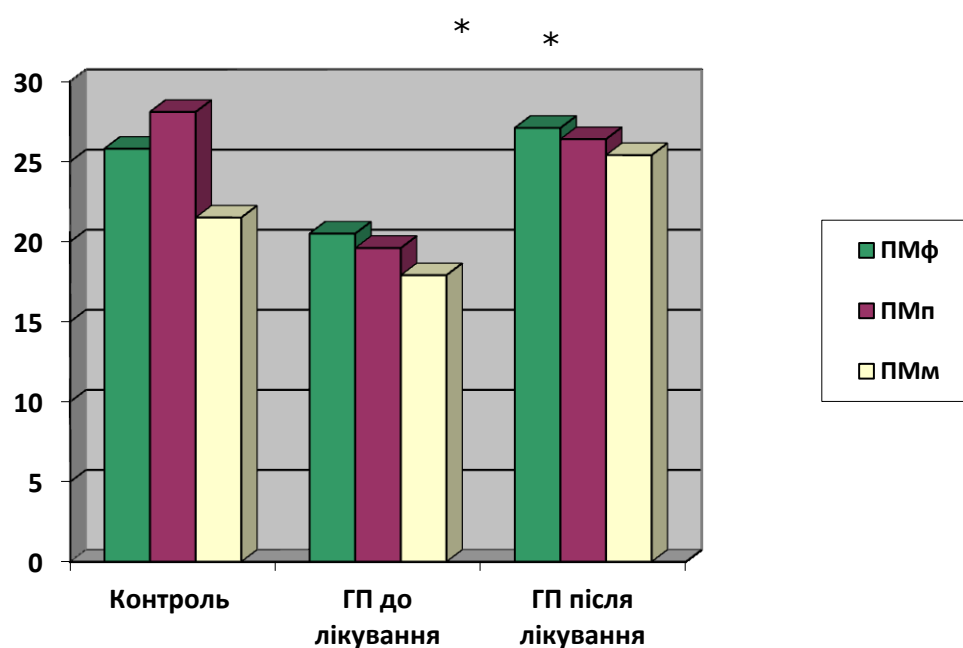


Рис. 6.12. Показники мікроциркуляції в ділянці вільних ясен верхньої щелепи зліва у хворих на генералізований пародонтит основної групи після лікування

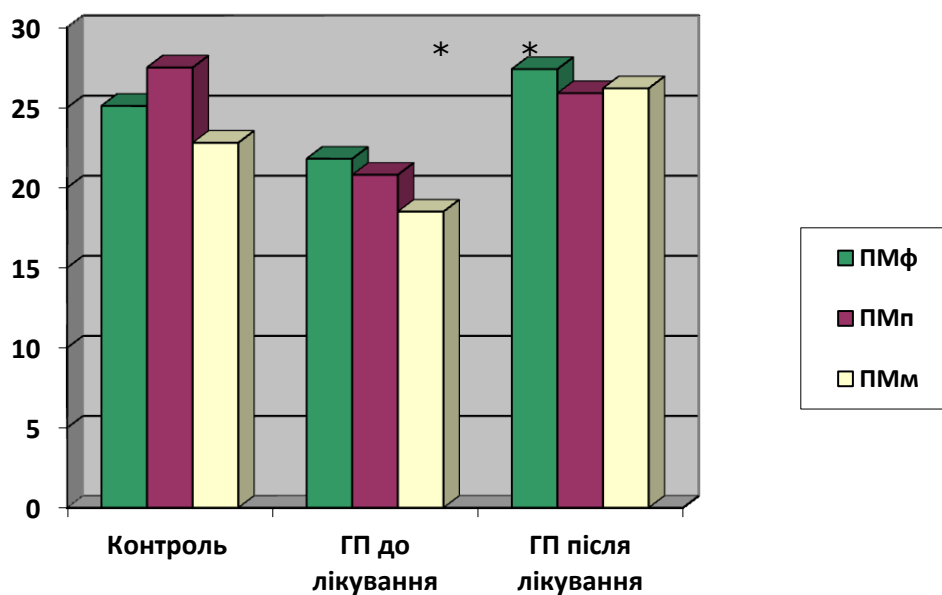


Рис. 6.13. Показники мікроциркуляції в ділянці вільних ясен верхньої щелепи справа у хворих на генералізований пародонтит основної групи після лікування

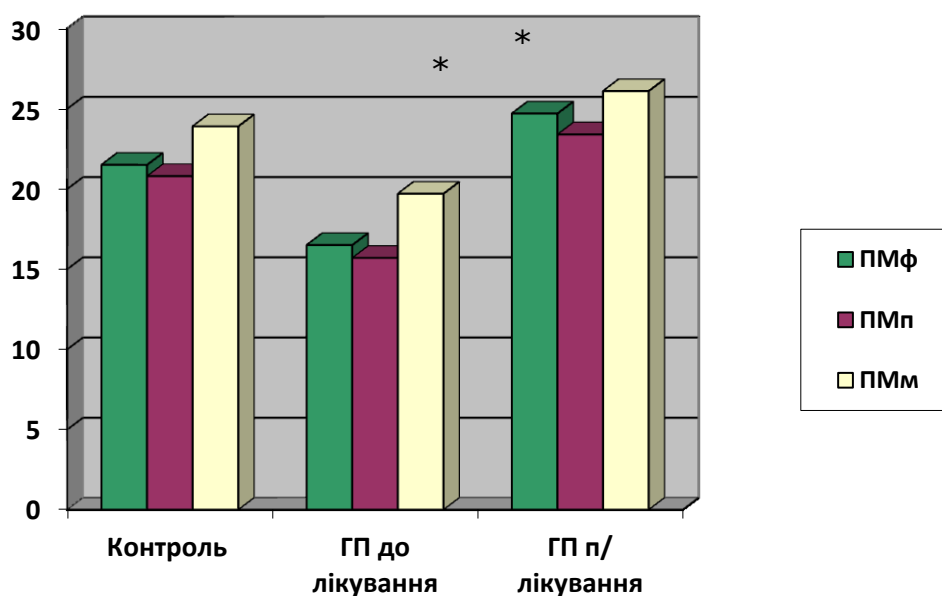


Рис. 6.14. Показники мікроциркуляції в ділянці вільних ясен нижньої щелепи зліва у хворих на генералізований пародонтит основної групи після лікування

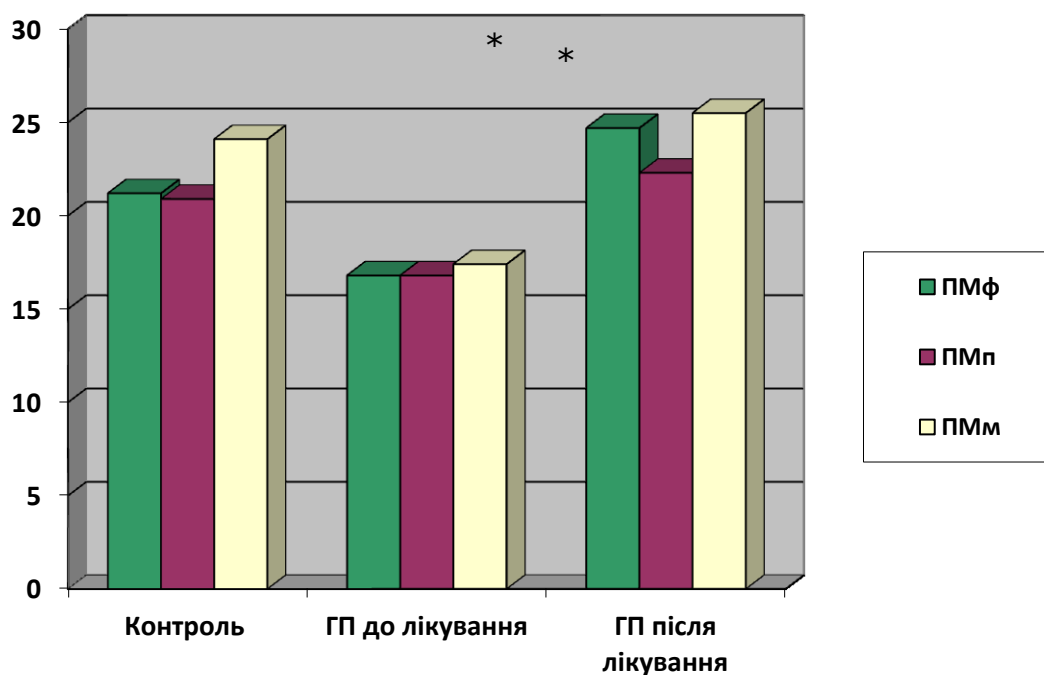


Рис. 6.15. Показники мікроциркуляції в ділянці вільних ясен нижньої щелепи справа у хворих на генералізований пародонтит основної групи після лікування

На верхній щелепі зліва показники мікроциркуляції в ділянці ясен фронтальних зубів верхньої щелепи ПМф становили $(27,1 \pm 4,2)$ проти $(20,5 \pm 3,1)$ пф. од. ($p < 0,05$) до лікування; в ділянці ясен премоларів ПМп становив $(26,4 \pm 3,8)$ проти $(19,6 \pm 4,2)$ пф. од. ($p < 0,05$) і в ділянці ясен молярів ПМм становив $(25,4 \pm 3,8)$ проти $(17,9 \pm 4,3)$ пф. од. ($p < 0,05$).

На верхній щелепі справа показники мікроциркуляції в ділянці ясен фронтальних зубів верхньої щелепи ПМф становили $(27,4 \pm 3,5)$ проти $(21,8 \pm 2,7)$ пф. од. ($p < 0,05$); в ділянці ясен премоларів ПМп становив $(25,9 \pm 5,1)$ проти $(20,8 \pm 3,4)$ пф. од. ($p < 0,05$) і в ділянці ясен молярів ПМм становив $(26,2 \pm 4,1)$ проти $(18,5 \pm 2,4)$ пф. од. ($p < 0,05$).

На нижній щелепі зліва показники мікроциркуляції в ділянці ясен фронтальних зубів нижньої щелепи ПМф становили $(24,7 \pm 4,1)$ проти

($16,5 \pm 5,2$) пф. од. ($p < 0,05$), в ділянці ясен премолярів ПМп становив ($23,4 \pm 4,5$) проти ($15,7 \pm 5,4$) пф. од. ($p > 0,05$) і в ділянці ясен молярів ПМм становив ($26,1 \pm 2,8$) проти ($19,7 \pm 3,6$) пф. од. ($p < 0,05$).

На нижній щелепі справа показники мікроциркуляції в ділянці ясен фронтальних зубів нижньої щелепи ПМф становили ($24,7 \pm 6,2$) проти ($16,8 \pm 3,8$) пф. од. ($p < 0,05$), в ділянці ясен премолярів ПМп становив ($22,3 \pm 2,8$) проти ($15,2 \pm 6,1$) пф. од. ($p < 0,05$) і в ділянці ясен молярів ПМм становив ($25,5 \pm 3,5$) проти ($17,4 \pm 4,1$) пф. од. ($p < 0,05$).

Сприятливий результат лікування можна пояснити розширенням прекапілярних сфінктерів. Воно зумовлене, з одного боку – зменшенням міотонусу капілярів, з іншого – посиленням ендотеліальних флаксмоцій, завдяки збільшенню утворення оксиду азоту в слизовій оболонці порожнини рота в процесі лікування L-аргініном. Останній є субстратом для ферменту NO-синтази, що каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах. Препарат активує гуанілатциклазу і підвищує рівень цГМФ в ендотелії судин, зменшує активацію і адгезію лейкоцитів та тромбоцитів до ендотелію судин, пригнічує синтез VCAM-1 та VCAM-2 – протеїнів адгезії. Одночасно пригнічується синтез асиметричного диметиларгініну – потужного ендогенного стимулятора оксидантного стресу.

Таким чином, плейотропний ефект аргініну, який входить до складу запропонованої медикаментозної композиції, забезпечує збільшення рівня мікроциркуляції у яснах хворих на генералізований пародонтит.

Наводимо деякі приклади ЛДФ у пацієнтів з генералізованим пародонтитом до лікування медикаментозною композицією з L-аргініном.

Після проведеного комплексного лікування із застосуванням запропонованої фармакологічної композиції з аргініном (патент України на корисну модель № 97987 від 10.04.2015) відзначено значне поліпшення амплітуди ендотеліальних флаксмоцій ясен (табл. 6.4, рис. 6.16–6.19).

**Показники амплітуди ендотеліальних флаксмоцій
за даними вейвлет-аналізу при реєстрації ЛДФ в ділянці вільних ясен у
пацієнтів основної групи після лікування**

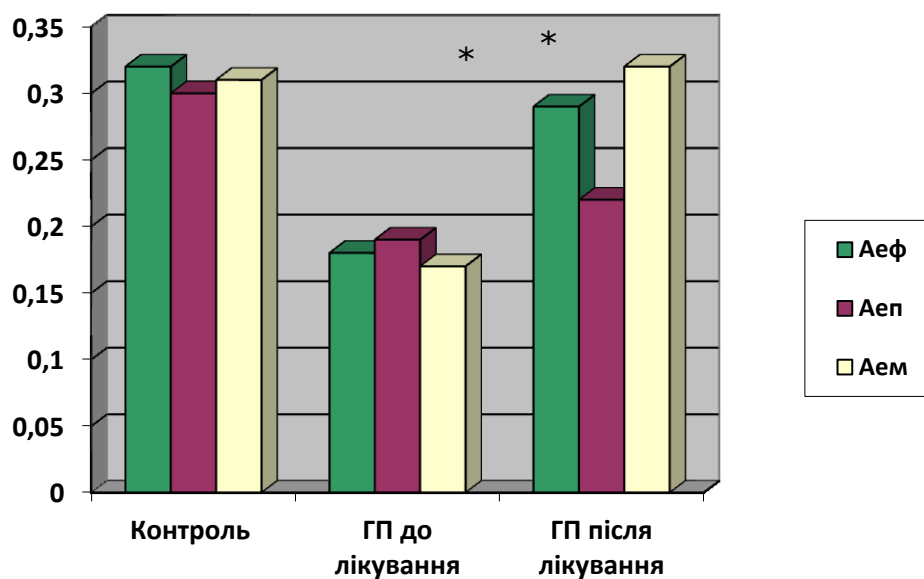
Щелепа	Показник	Контроль (здорові), n=22	З генералізованим пародонтитом, n=70		p
			до лікування	після лікування	
Верхня зліва	Аеф	0,32 ± 0,48	0,18 ± 0,14	0,29 ± 0,15	<0,05
	Аеп	0,30 ± 0,25	0,19 ± 0,12	0,22 ± 0,17	<0,05
	Аем	0,31 ± 0,27	0,17 ± 0,11	0,32 ± 0,48	<0,05
Верхня справа	Аеф	0,32 ± 0,34	0,18 ± 0,13	0,30 ± 0,16	<0,05
	Аеп	0,31 ± 0,20	0,20 ± 0,15	0,27 ± 0,14	<0,05
	Аем	0,33 ± 0,25	0,19 ± 0,11	0,32 ± 0,21	<0,05
Нижня зліва	Аеф	0,31 ± 0,25	0,21 ± 0,14	0,32 ± 0,20	<0,05
	Аеп	0,30 ± 0,13	0,17 ± 0,10	0,26 ± 0,18	>0,05
	Аем	0,30 ± 0,16	0,16 ± 0,11	0,31 ± 0,17	<0,05
Нижня справа	Аеф	0,31 ± 0,24	0,22 ± 0,15	0,30 ± 0,17	<0,05
	Аеп	0,30 ± 0,16	0,18 ± 0,10	0,24 ± 0,15	<0,05
	Аем	0,32 ± 0,18	0,19 ± 0,11	0,33 ± 0,25	<0,05

Примітки:

Аеф – рівень амплітуди ендотеліальних флаксмоцій в ділянці ясен фронтальних зубів (1 і 2 різці та ікла);

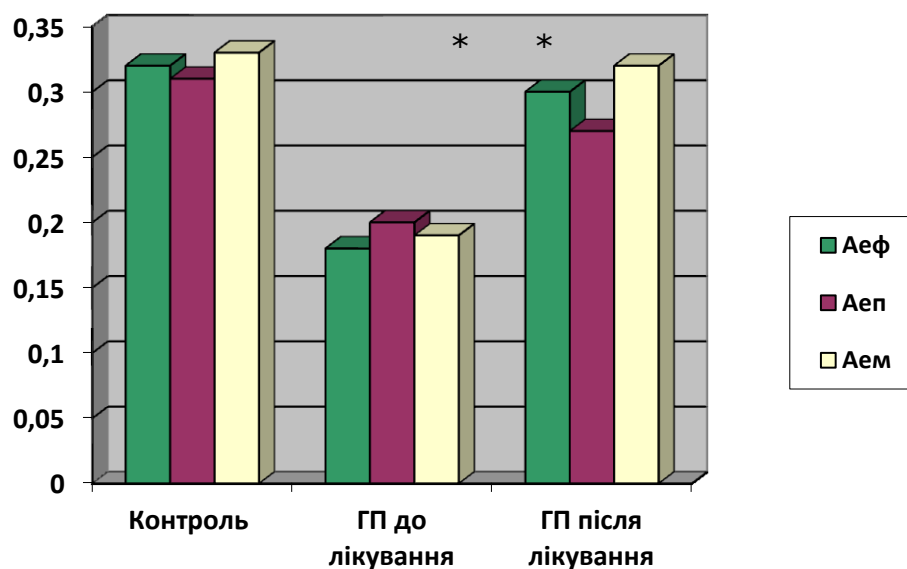
Аеп – рівень амплітуди ендотеліальних флаксмоцій в ділянці ясен премолярів (5 і 4 зуби-премоляри);

Аем – рівень амплітуди ендотеліальних флаксмоцій в ділянці ясен молярів (6, 7, 8 зуби-моляри).



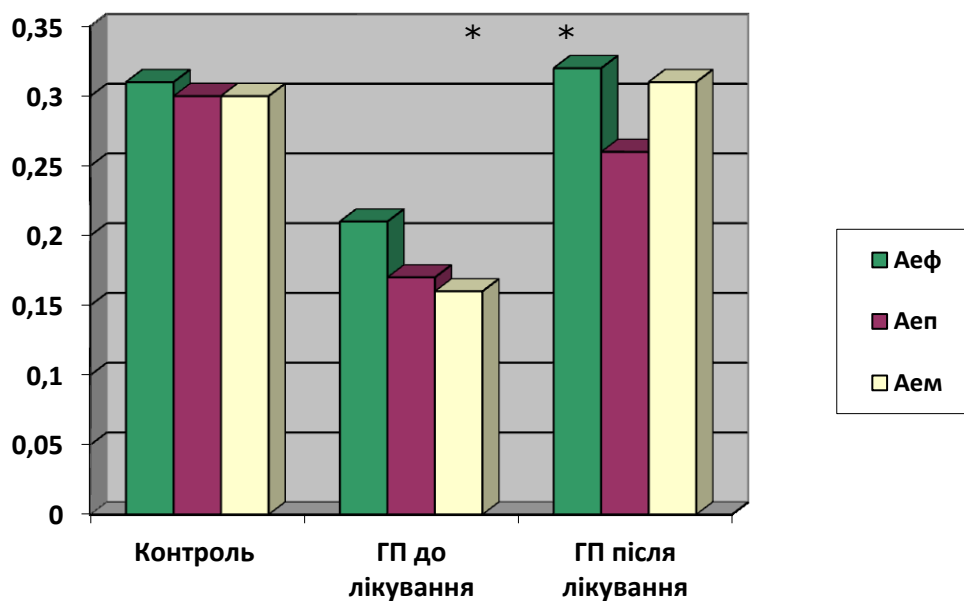
Примітка. $*p < 0,05$ – в динаміці лікування.

Рис. 6.16. Показники амплітуди ендотеліальних флаксмоцій за даними вейвлет-аналізу при реєстрації ЛДФ в ділянці вільних ясен верхньої щелепи зліва у хворих на генералізований пародонтит основної групи після лікування



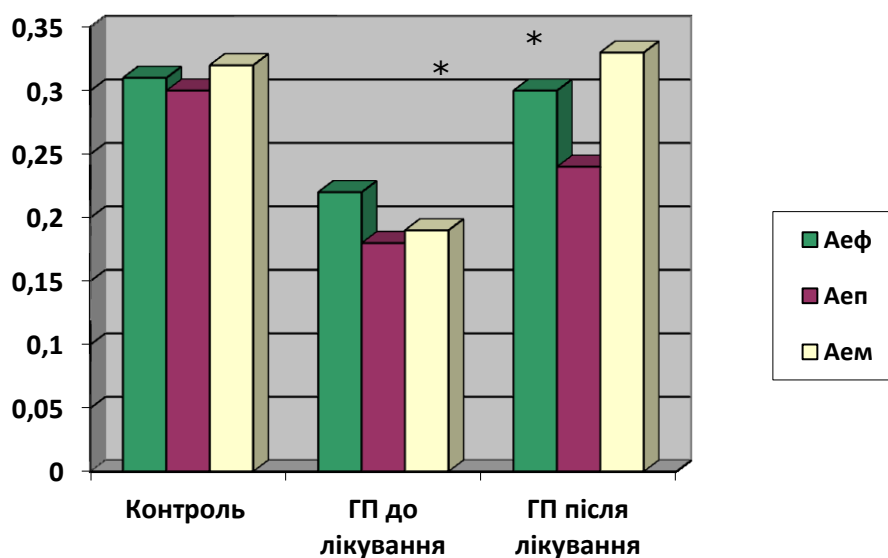
Примітка. $*p < 0,05$ – в динаміці лікування.

Рис. 6.17. Показники амплітуди ендотеліальних флаксмоцій за даними вейвлет-аналізу при реєстрації ЛДФ в ділянці вільних ясен верхньої щелепи справа у хворих на генералізований пародонтит основної групи після лікування



Примітка. * $p < 0,05$ – в динаміці лікування.

Рис. 6.18. Показники амплітуди ендотеліальних флаксмоцій за даними вейвлет-аналізу при реєстрації ЛДФ в ділянці вільних ясен нижньої щелепи зліва у хворих на генералізований пародонтит основної групи після лікування



Примітка. * $p < 0,05$ – в динаміці лікування.

Рис. 6.19. Показники амплітуди ендотеліальних флаксмоцій за даними вейвлет-аналізу при реєстрації ЛДФ в ділянці вільних ясен нижньої щелепи справа у хворих на генералізований пародонтит основної групи після лікування

Таким чином, після проведеного лікування хворих на генералізований пародонтит основної групи запропонованою медикаментозною композицією з препаратом L-аргінін відзначено достовірне збільшення показника Ae (максимальної амплітуди ендотеліальних флаксмоцій). Це вказує на покращення ендотеліальної функції у вільних яснах пародонта практично в усіх обстежених ділянках слизової оболонки ясен верхньої та нижньої щелеп (різців та ікол, премолярів та молярів).

Аналогічне дослідження було проведено і в пацієнтів групи порівняння, у яких застосовували місцеве лікування медикаментозною композицією без аргініну. У пацієнтів даної групи відмічено тенденцію до незначного підвищення рівня мікроциркуляції в динаміці лікування (табл. 6.5, рис. 6.20–6.23).

Таблиця 6.5

**Показники мікроциркуляції в ділянці вільних ясен
у пацієнтів групи порівняння після лікування, пф. од.**

Щелепа	Показник	Контроль (здорові), n=22	З генералізованим пародонтитом, n=40		p
			до лікування	після лікування	
1	2	3	4	5	6
Верхня зліва	ПМф	25,8 ± 6,5	21,3 ± 4,1	23,1 ± 5,0	<0,05
	ПМп	28,1 ± 7,1	20,5 ± 6,2	22,0 ± 7,1	<0,05
	ПМм	21,5 ± 9,2	19,1 ± 3,8	21,2 ± 4,8	<0,05
Верхня справа	ПМф	25,1 ± 7,5	20,8 ± 3,9	22,7 ± 5,1	<0,05
	ПМп	27,5 ± 5,5	21,2 ± 5,4	22,5 ± 6,2	<0,05
	ПМм	22,8 ± 7,2	18,5 ± 6,4	19,7 ± 5,3	<0,05

Продовження таблиці 6.5

1	2	3	4	5	6
Нижня зліва	ПМф	$21,5 \pm 5,8$	$17,1 \pm 4,5$	$20,1 \pm 4,8$	$<0,05$
	ПМп	$20,8 \pm 6,7$	$16,3 \pm 3,9$	$18,2 \pm 3,8$	$<0,05$
	ПМм	$23,9 \pm 5,6$	$19,5 \pm 5,1$	$22,8 \pm 5,1$	$<0,05$
Нижня справа	ПМф	$21,2 \pm 3,0$	$17,5 \pm 4,8$	$19,2 \pm 3,6$	$<0,05$
	ПМп	$20,9 \pm 5,4$	$15,9 \pm 5,2$	$18,3 \pm 3,2$	$<0,05$
	ПМм	$24,1 \pm 4,3$	$18,2 \pm 3,7$	$20,1 \pm 3,8$	$<0,05$

Примітки:

ПМф – рівень показника мікроциркуляції в ділянці ясен фронтальних зубів (1 і 2 різці та ікла);

ПМп – рівень показника мікроциркуляції в ділянці ясен премолярів (5 і 4 зуби-премоляри);

ПМм – рівень показника мікроциркуляції в ділянці ясен молярів ясен (6, 7, 8 зуби-моляри).

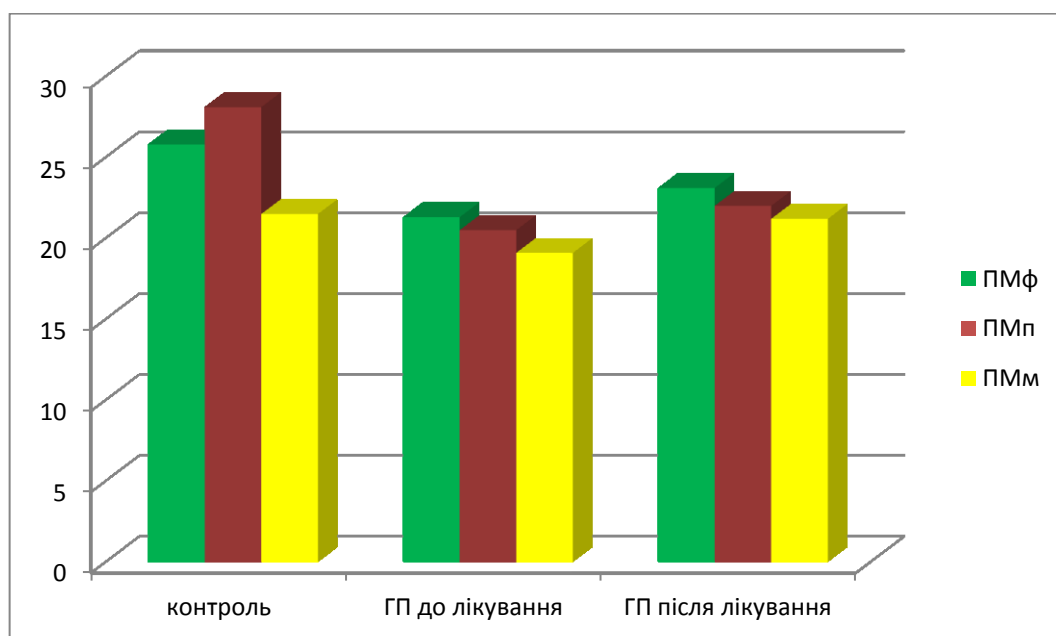


Рис. 6.20. Показники мікроциркуляції в ділянці вільних ясен верхньої щелепи зліва у хворих на генералізований пародонтит групи порівняння після лікування

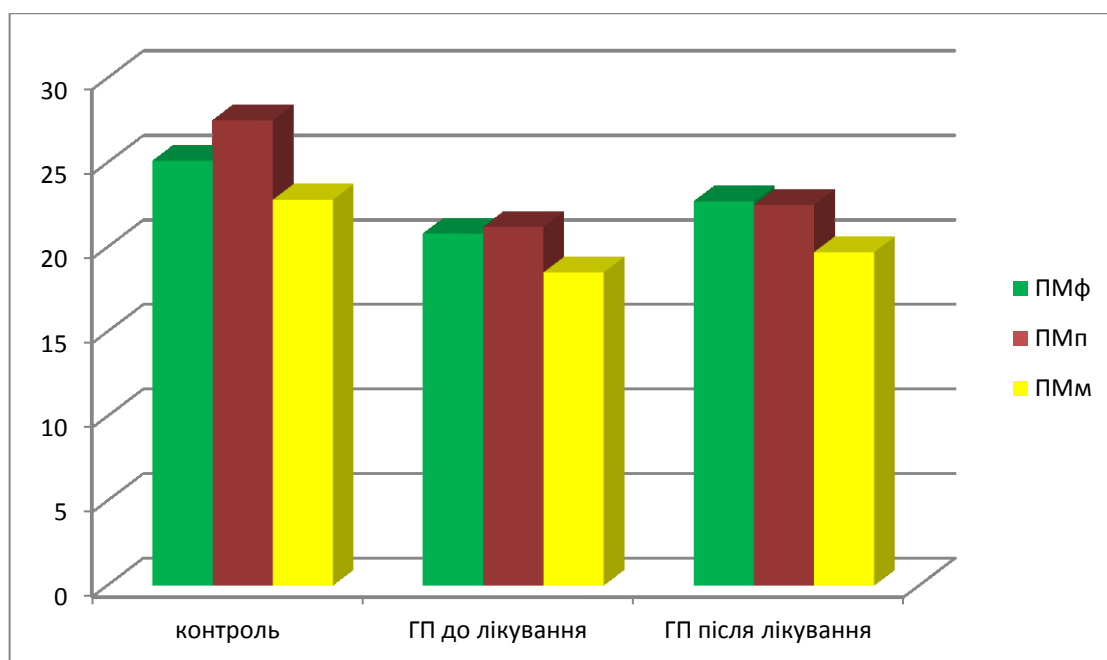
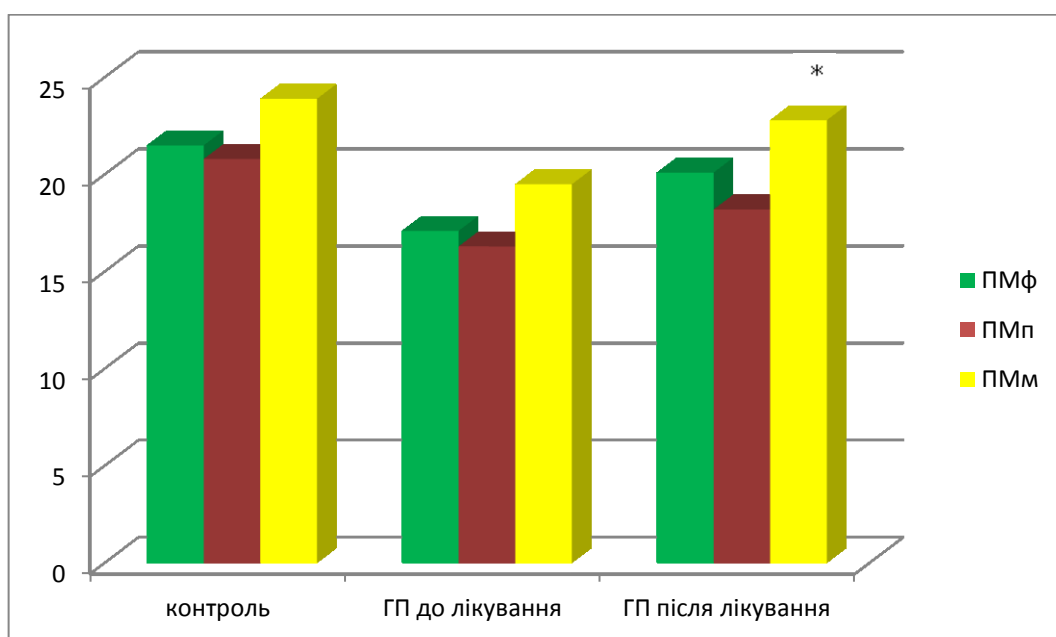


Рис. 6.21. Показники мікроциркуляції в ділянці вільних ясен верхньої щелепи справа у хворих на генералізований пародонтит групи порівняння після лікування



Примітка. * $p < 0,05$ – при порівнянні з показником мікроциркуляції до лікування.

Рис. 6.22. Показники мікроциркуляції в ділянці вільних ясен нижньої щелепи зліва у хворих на генералізований пародонтит групи порівняння після лікування

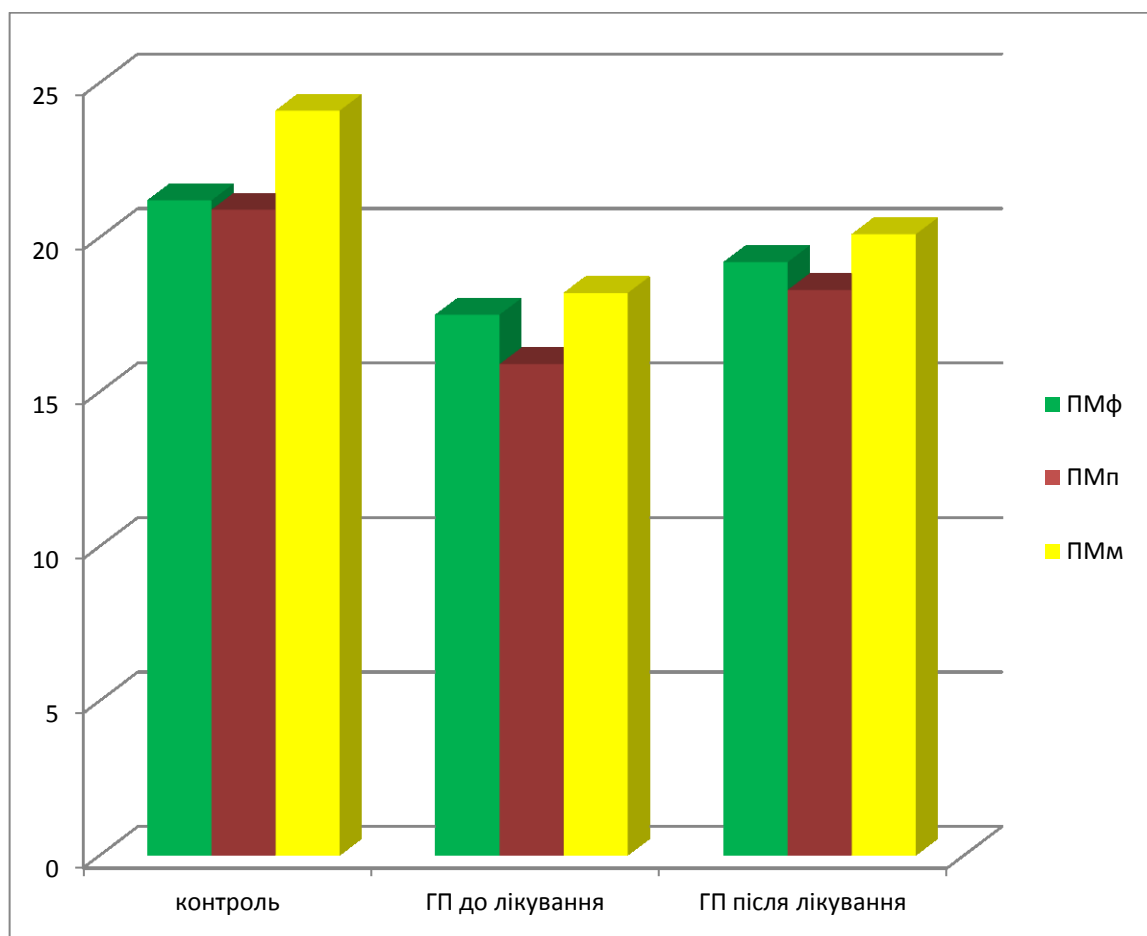


Рис. 6.23. Показники мікроциркуляції в ділянці вільних ясен нижньої щелепи справа у хворих на генералізований пародонтит групи порівняння після лікування

Після проведеного комплексного лікування хворих на генералізований пародонтит групи порівняння також відмічено значне поліпшення амплітуди ендотеліальних флаксмоцій ясен (табл. 6.6, рис. 6.24–6.27).

**Показники амплітуди ендотеліальних флаксмоцій
за даними вейвлет-аналізу при реєстрації ЛДФ в ділянці вільних ясен у
пацієнтів групи порівняння після лікування**

Щелепа	Показник	Контроль (здорові), n=22	З генералізованим пародонтитом, n=40		p
			до лікування	після лікування	
Верхня зліва	Аеф	$0,32 \pm 0,48$	$0,17 \pm 0,10$	$0,20 \pm 0,10$	$<0,05$
	Аеп	$0,30 \pm 0,25$	$0,19 \pm 0,13$	$0,22 \pm 0,15$	$<0,05$
	Аем	$0,31 \pm 0,27$	$0,18 \pm 0,11$	$0,21 \pm 0,14$	$<0,05$
Верхня справа	Аеф	$0,32 \pm 0,34$	$0,17 \pm 0,12$	$0,21 \pm 0,11$	$<0,05$
	Аеп	$0,31 \pm 0,20$	$0,20 \pm 0,10$	$0,22 \pm 0,13$	$<0,05$
	Аем	$0,33 \pm 0,25$	$0,19 \pm 0,12$	$0,23 \pm 0,18$	$<0,05$
Нижня зліва	Аеф	$0,31 \pm 0,25$	$0,16 \pm 0,10$	$0,19 \pm 0,11$	$<0,05$
	Аеп	$0,30 \pm 0,13$	$0,18 \pm 0,11$	$0,21 \pm 0,14$	$>0,05$
	Аем	$0,30 \pm 0,16$	$0,19 \pm 0,12$	$0,22 \pm 0,13$	$<0,05$
Нижня справа	Аеф	$0,31 \pm 0,24$	$0,21 \pm 0,15$	$0,23 \pm 0,15$	$<0,05$
	Аеп	$0,30 \pm 0,16$	$0,18 \pm 0,12$	$0,21 \pm 0,10$	$<0,05$
	Аем	$0,32 \pm 0,18$	$0,20 \pm 0,11$	$0,24 \pm 0,13$	$<0,05$

Примітки:

Аеф – рівень амплітуди ендотеліальних флаксмоцій в ділянці ясен фронтальних зубів (1 і 2 різці та ікла);

Аеп – рівень амплітуди ендотеліальних флаксмоцій в ділянці ясен премолярів (5 і 4 зуби-премоляри);

Аем – рівень амплітуди ендотеліальних флаксмоцій в ділянці ясен молярів (6, 7, 8 зуби-моляри).

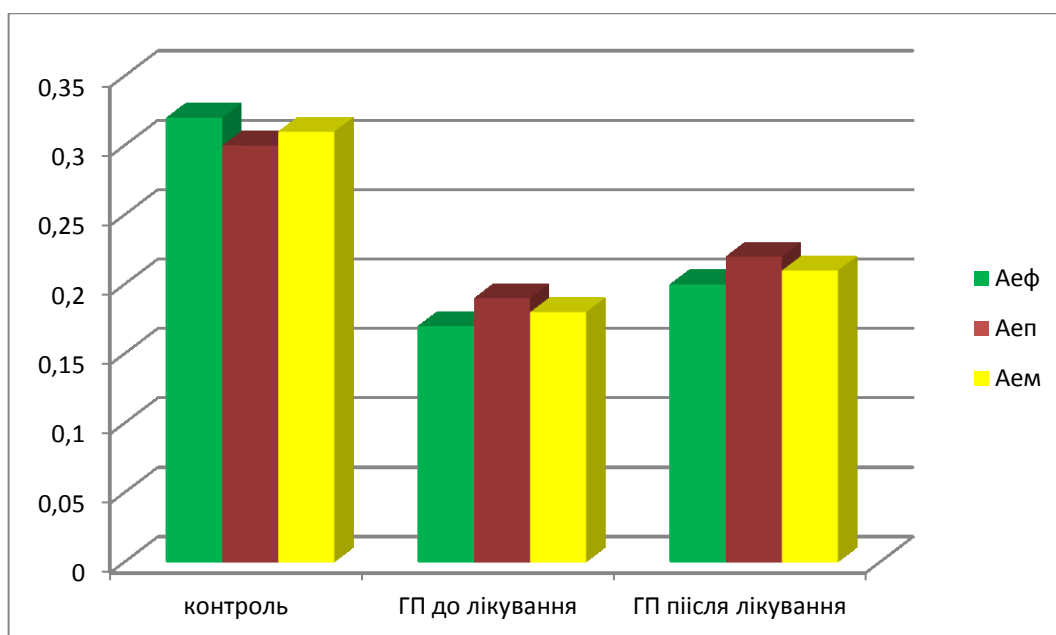


Рис. 6.24. Показники амплітуди ендотеліальних флаксмоцій за даними вейвлет-аналізу при реєстрації ЛДФ в ділянці вільних ясен верхньої щелепи зліва у хворих на генералізований пародонтит групи порівняння після лікування

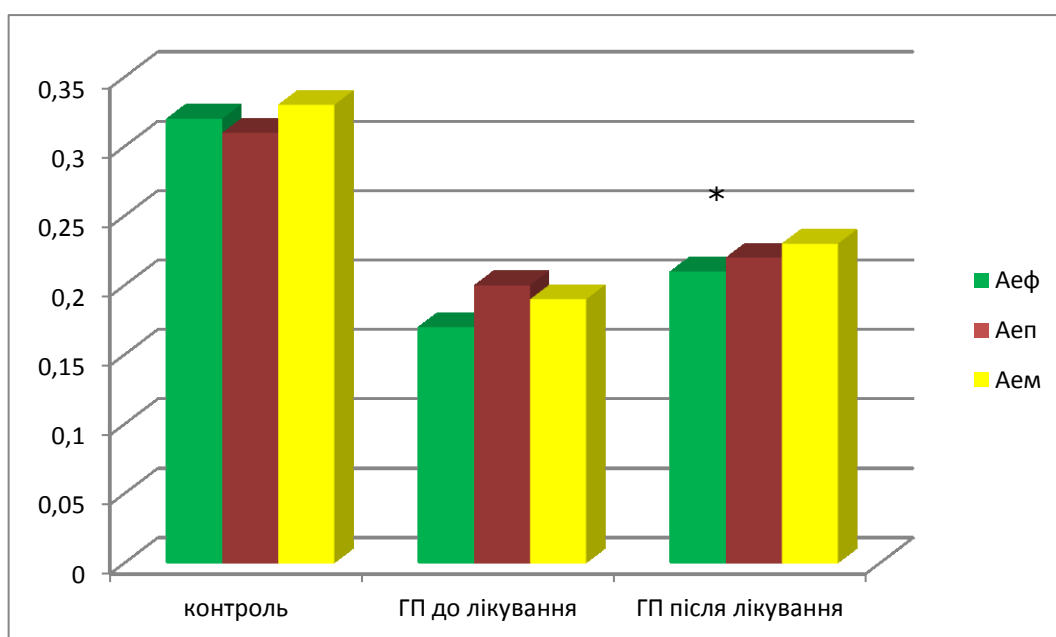


Рис. 6.25. Показники амплітуди ендотеліальних флаксмоцій за даними вейвлет-аналізу при реєстрації ЛДФ в ділянці вільних ясен верхньої щелепи справа у хворих на генералізований пародонтит групи порівняння після лікування

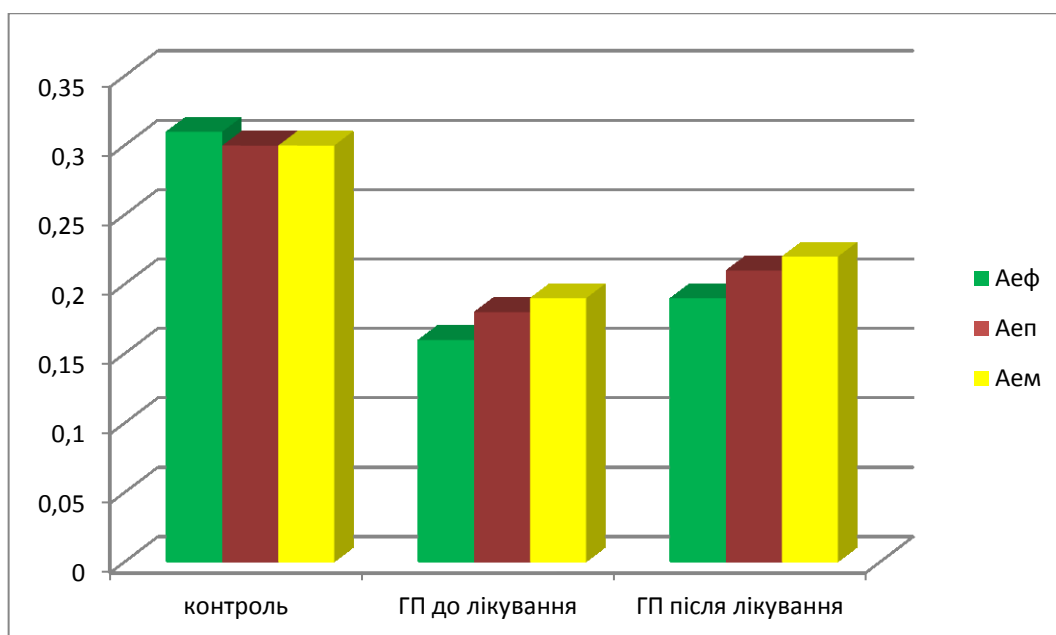


Рис. 6.26. Показники амплітуди ендотеліальних флаксмоцій за даними вейвлет-аналізу при реєстрації ЛДФ в ділянці вільних ясен нижньої щелепи зліва у хворих на генералізований пародонтит групи порівняння після лікування

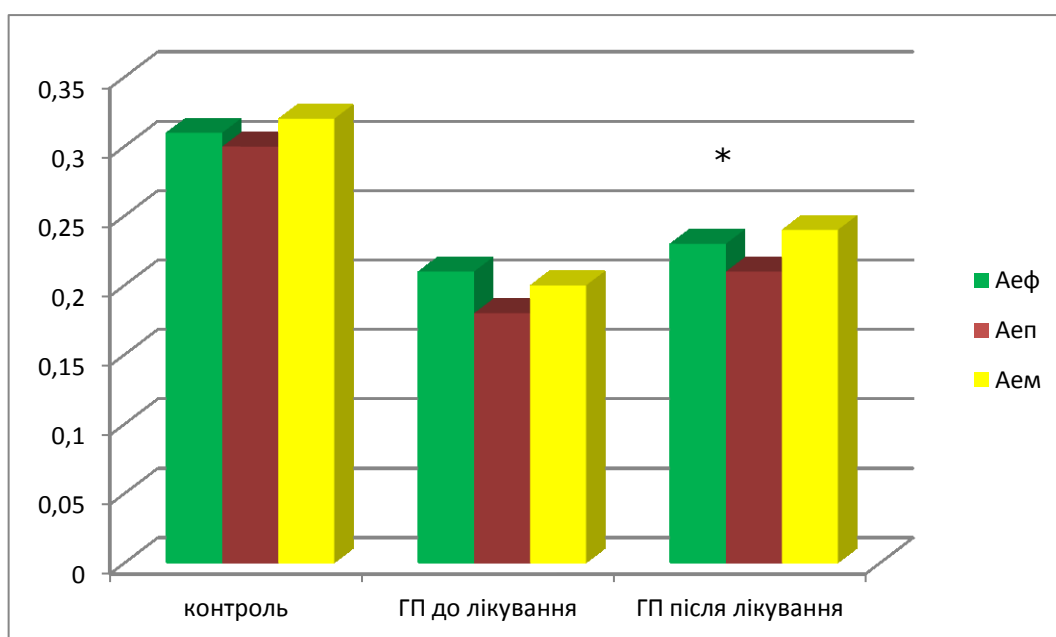


Рис. 6.27. Показники амплітуди ендотеліальних флаксмоцій за даними вейвлет-аналізу при реєстрації ЛДФ в ділянці вільних ясен нижньої щелепи справа у хворих на генералізований пародонтит групи порівняння після лікування

Таким чином, достовірні зміни в динаміці лікування медикаментозною композицією без аргініну у хворих на генералізований пародонтит групи порівняння отримані лише в зоні вільних ясен з правого боку в ділянці молярів верхньої та нижньої щелеп. В інших ділянках отримана лише тенденція до покращення показника Ae (максимальної амплітуди ендотеліальних флаксмоцій), який свідчить про покращення ендотеліальної функції.

Висновки

Застосування медикаментозної композиції з аргініном в комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит забезпечує покращення (збільшення) рівня мікроциркуляції у яснах хворих на всіх обстежених ділянках верхньої та нижньої щелеп. Одночасно відмічено значне поліпшення амплітуди ендотеліальних флаксмоцій у вільних яснах пародонта практично в усіх обстежених ділянках слизової оболонки ясен верхньої та нижньої щелеп.

У хворих на генералізований пародонтит групи порівняння достовірні зміни в динаміці лікування медикаментозною композицією без аргініну отримані лише в зоні вільних ясен з правого боку в ділянці молярів верхньої та нижньої щелеп. В інших ділянках отримана лише тенденція до покращення показника Ae (максимальної амплітуди ендотеліальних флаксмоцій), який свідчить про покращення ендотеліальної функції. Таким чином, отримані дані свідчать, що медикаментозна композиція без аргініну поступається в ефективності медикаментозній композиції, що містить L-аргінін.

Результати розділу викладені в наступній науковій публікації [45]:

1. Борисенко А.В. Оцінка ефективності застосування препаратів аргініну у комплексній терапії генералізованого пародонтиту за допомогою лазерної доплерівської флоуметрії / А.В. Борисенко, О.С. Куваєв, Г.В. Відерська // Сучасна стоматологія. – 2019. – № 3 (97). – С. 28–31.

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Захворювання пародонта, а саме – генералізований пародонтит, у структурі стоматологічних захворювань посідають одне з провідних місць. Головні принципи та підходи в лікуванні генералізованого пародонтиту визначаються багаточисленністю факторів патогенезу. Тому пошуки патогенетично спрямованих методів лікування тривають. Зважаючи на це, проблема раціонального лікування захворювань пародонта і, особливо, генералізованого пародонтиту, є актуальною [74, 109, 143, 229].

Для комплексного лікування хворих на генералізований пародонтит традиційно використовують антибактеріальні (антисептики, антибіотики, протигрибкові і антипротозойні) препарати, протеолітичні ферменти та інгібітори протеолізу, нестероїдні протизапальні, імуномодулятори, препарати кальцію, антирезорбенти тощо [74, 81, 109, 127, 143, 229, 276, 354–356]. Велика кількість різних препаратів для лікування захворювань пародонта (як запальних, так і дистрофічно-запальних) свідчить як про складність захворювання, так і недостатню їх ефективність.

Сучасні принципи лікування захворювань пародонта базуються на впливі на основні ланки їх патогенезу. Відомо, що в розвитку генералізованого пародонтиту суттєву роль відіграють порушення регіонарного кровообігу, у тому числі мікроциркуляції. У зв'язку з цим обґрунтовано необхідність патогенетичного використання в комплексному лікуванні вазотропних медикаментозних препаратів і фізіотерапевтичних методів [102, 125]. Серед цих препаратів привертає увагу роль оксиду азоту (NO) у розвитку різних патологічних процесів [33, 52, 217]. Він бере участь у фундаментальних біологічних процесах: кровообігу і нормалізації артеріального тиску, діяльності центральної і вегетативної нервових систем, обмінних процесах, активації імунітету тощо [91, 92].

Показано, що одним із важливих механізмів розвитку захворювань пародонта є прояви NO-залежної ендотеліальної дисфункції [64, 245, 273].

Таким чином, було показано, що важливими ланками розвитку генералізованого пародонтиту є оксидативний стрес, порушення метаболізму оксиду азоту та гемомікроциркуляції. Важливе місце в цих процесах відіграє оксид азоту. Все це викликає необхідність корекції даних механізмів впливу оксиду азоту на патогенез генералізованого пародонтиту в комплексному лікуванні цього розповсюдженого захворювання.

Дисертаційна робота присвячена вирішенню актуального завдання стоматології – підвищенню ефективності лікування хворих із захворюваннями пародонта шляхом експериментального обґрунтування використання амінокислоти «Аргінін» для лікування захворювань пародонта і розробки можливих форм медикаментозних препаратів, що містять даний компонент.

З метою впливу на ці важливі процеси метаболізму в тканинах пародонта в комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит для клінічного використання була запропонована фармакологічна композиція (Куваєв О.С. Фармакологічна композиція для лікування і профілактики захворювань пародонта. Деклараційний патент України на корисну модель № 97987 від 10.04.2015), яка містить «Кардіоаргінін» (сироп), стоматологічний гель «Холісал», ефірну олію м'яти перцевої та гель «Метрогіл Дента».

Оксид азоту належить до ендогенних регуляторів клітинних функцій метаболічних процесів в різних клітинах і тканинах організму людини. Його фізіологічна дія варіює від модуляції судинної системи – до регуляції імунних процесів, контролю нейрональних функцій, участі в процесі апоптозу тощо [6, 49, 277, 379]. Оксид азоту стимулює синтез ендотеліального фактора росту, підтримуючи нормальну структуру судинної стінки [217, 220, 221]. Таким чином, оксид азоту чинить різнобічні ефекти, що поліпшують перебіг внутрішньоклітинного метаболізму, включаючи зв'язування вільних радикалів кисню.

Для обґрунтування клінічного застосування були проведені експериментальні дослідження лікувально-профілактичної дії запропонованої медикаментозної композиції у вигляді орального мукозо-адгезивного полівалентного гелю на моделі експериментального пародонтиту. З цією метою моделювали експериментальний пародонтит у щурів на фоні кишкового дисбіозу.

При моделюванні експериментального пародонтиту в сироватці крові щурів зростає рівень біохімічних маркерів запалення: малонового діальдегіду та активності еластази. Аплікації на слизову оболонку порожнини рота запропонованої медикаментозної композиції гелю «Аргінін» практично нормалізують рівень даних маркерів запалення.

В сироватці крові щурів визначали деякі показники, які характеризують стан процесів перекисного окиснення ліпідів: активність каталази та антиоксидантно-прооксидантний індекс. Було виявлено, що в щурів, у яких моделювали експериментальний пародонтит, достовірно знижується рівень каталази та антиоксидантно-прооксидантний індекс. Аплікації на слизову оболонку порожнини рота запропонованої медикаментозної композиції гелю «Аргінін» практично нормалізують рівень даних показників. Проведені експериментальні дослідження показали, що оральні аплікації запропонованої медикаментозної композиції гелю «Аргінін» здатні надавати відчутну загальносоматичну дію, що засвідчує зниження в сироватці крові маркерів запалення та підвищення рівня показників антиоксидантної системи.

При моделюванні експериментального пародонтиту в сироватці крові щурів зростає рівень біохімічних маркерів запалення: МДА зростає на 15 %, а активність еластази – на 53 %. Аплікації на слизову оболонку порожнини рота запропонованої медикаментозної композиції гелю «Аргінін» практично нормалізують рівень даних маркерів запалення.

При дисбіозі на тлі експериментального пародонтиту в яснах достовірно зростає активність уреаз, що свідчить про збільшення мікробного обсіменіння ясен. Різке (майже в 3,75 раза) зниження активності лізоциму свідчить про

значне послаблення неспецифічного імунітету. В результаті цього ступінь дисбіозу в яснах зростає в 5,4 раза. Аплікації на слизову оболонку порожнини рота запропонованої медикаментозної композиції гелю «Аргінін» практично нормалізували рівень активності уреаз, в 2,5 раза підвищили активність лізоциму і в 3,55 раза знизили (практично до норми) ступінь дисбіозу у яснах.

Визначення показників перекисного окислення в гомогенатах ясен щурів показало, що у щурів з експериментальним пародонтитом достовірно знижується в яснах активність каталази та антиоксидантно-прооксидантний індекс. Аплікації на слизову оболонку порожнини рота мукозо-адгезивним гелем «Аргінін» практично нормалізували рівень показників перекисного окислення.

Проведене визначення в яснах вмісту гіалуронової кислоти і ступеня резорбції альвеолярного відростка показало, що у щурів з дисбіозом та експериментальним пародонтитом вміст гіалуронової кислоти має тенденцію до зниження, а ступінь резорбції альвеолярного відростка достовірно зростає. Аплікації на слизову оболонку порожнини рота мукозо-адгезивним гелем «Аргінін» практично нормалізували вміст гіалуронової кислоти та гальмували процеси резорбції альвеолярного відростка.

Гістологічне дослідження тканин ясен щурів першої (контрольної) групи, які отримували звичний раціон у віварії, не виявило в них патологічних змін. У тварин, у яких моделювали експериментальний пародонтит на фоні дисбіозу та високожирового раціону, в епітелії ясен відмічали порушення зроговіння (кератинізації) епітеліоцитів в усіх шарах епітелію. В підлеглій сполучній тканині відмічений набряк і значна лімфоїдна інфільтрація.

Щури 3-ї (основної) групи, починаючи з першого дня дослідження після моделювання експериментального пародонтиту, отримували аплікації на слизову оболонку порожнини рота запропонованим мукозо-адгезивним гелем «Аргінін» в дозуванні 0,3 мл на щура. Аплікація на ясна запропонованої композиції гальмує розвиток патологічних змін ясен. В епітелії ясен відмічені лише незначні порушення диференціації епітеліоцитів. У сполучній тканині

власної пластинки ясен відмічена незначна лімфоїдна інфільтрація, що є характерним для нормального (у разі відсутності запалення) стану ясен.

Препарати, що містять аргінін, мають певну протизапальну дію. Проведені експериментальні патогістологічні дослідження показали, що аплікації на слизову оболонку порожнини рота запропонованої медикаментозної композиції, що містить аргінін, майже повністю усувають в пародонті дисбіоз, запалення і рецесію тканин. Це свідчить про наявність у запропонованої медикаментозної композиції, що містить амінокислоту «Аргінін», пародонтопротекторної дії.

Мікрофлора зубної бляшки, пародонтальних кишень є одним із основних механізмів розвитку та прогресування захворювань пародонта [14, 387]. Дію пародонтопатогенних мікроорганізмів розглядають як ініціальний фактор виникнення захворювань пародонта [36, 275].

Враховуючи це, було важливим визначити антибактеріальні властивості запропонованої медикаментозної композиції.

Метою мікробіологічного дослідження було визначення антибактеріальної дії окремих компонентів та запропонованої медикаментозної композиції в цілому на стандартні штами мікроорганізмів та змішану мікрофлору пародонтальних кишень у хворих на генералізований пародонтит.

Для визначення антибактеріальної дії було обрано стандартні референтні тестові штами мікроорганізмів та змішану мікрофлору з пародонтальних кишень. Використовували метод дифузії в агар (метод «колодязів»).

Мікробіологічні дослідження виконані в три етапи. На першому було проведено порівняльне мікробіологічне дослідження антибактеріальної дії окремих компонентів запропонованої медикаментозної композиції. На другому було визначено антибактеріальну дію запропонованої медикаментозної композиції. На третьому етапі мікробіологічного дослідження протимікробної дії медикаментозної композиції проводилось порівняння кількісного складу змішаної мікрофлори пародонтальних кишень у хворих з ГП до лікування та через досліджувані періоди (2 тижні та місяць) після початку лікування.

Було виявлено, що ці препарати проявляли різну антибактеріальну активність щодо стандартних тест-культур мікроорганізмів та змішаної мікрофлори пародонтальних кишень. Власне сама медикаментозна композиція проявляла слабку антибактеріальну дію до всіх досліджуваних видів мікроорганізмів, за винятком *P. aeruginosa*.

Аналізуючи отримані результати, можна сказати, що дана медикаментозна композиція, проявляє найбільший антибактеріальний ефект до грампозитивної мікрофлори та грибів, що є типовими представниками ротової порожнини. Досліджувана модифікована медикаментозна композиція проявила найвираженіший протимікробний ефект. Усі мікроорганізми були чутливими до даного комплексу.

Таким чином, введення до складу медикаментозної композиції стоматологічного гелю «Метрогіл Дента» поліщило її антибактеріальні властивості. Наявність у складі композиції препарату метронідазолу сприяла більш ефективному клінічному її застосуванню, враховуючи антибактеріальну дію метронідазолу стосовно анаеробних пародонтопатогенних мікроорганізмів.

Аналізуючи отримані дані, варто відзначити зміну кількісного складу мікрофлори в результаті лікування, що підтверджує антимікробні властивості препарату у клінічних умовах.

Високий антибактеріальний ефект модифікованої медикаментозної композиції стосовно змішаної мікрофлори пародонтальних кишень дає підстави для її використання в комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит.

Для визначення ефективності запропонованої фармакологічної лікувально-профілактичної медикаментозної композиції та вирішення поставлених завдань було проведено клініко-лабораторне обстеження та лікування 110 хворих на генералізований пародонтит I–II ступеня, хронічного перебігу.

Серед загальної кількості обстежених пацієнтів було 69 (62,73 %) жінок і 41 (37,27 %) чоловік. Вік обстежених хворих коливався від 25 до 60 років.

Усіх пацієнтів було розподілено на дві порівнянні за віком та діагнозом захворювання групи.

Першу (основну) групу склали 70 пацієнтів, яким у комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту, після професійної гігієни порожнини рота, застосовували запропоновану фармакологічну композицію з аргініном (деклараційний патент України на корисну модель № 97987 від 10.04.2015 р.) у вигляді аплікацій та інстиляцій у пародонтальні кишені. Тривалість аплікації – до 30 хв. Вдома було рекомендовано проводити аплікації запропонованою фармакологічною композицією з аргініном 2 рази на день вранці та ввечері після чищення зубів. Тривалість аплікації – до 30 хв. Перші 7 днів з гелем «Метрогіл Дента», а наступні 7 днів, виключаючи цей гель. Курс лікування 14 днів.

Для загального лікування пацієнтам призначали приймати біологічно активну добавку «Аргінін» в капсулах (ООО «Еліт фарм», м. Дніпро), по 1–2 капсули 2 рази на день протягом місяця.

Другу групу (порівняння) склали 40 пацієнтів, яким у комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту, після професійної гігієни порожнини рота застосовували запропоновану фармакологічну композицію без аргініну у вигляді аплікацій та інстиляцій у пародонтальні кишені. Тривалість аплікації – до 30 хв. Вдома було рекомендовано проводити аплікації запропонованою фармакологічною композицією без аргініну 2 рази на день вранці та ввечері після чищення зубів. Тривалість аплікації – до 30 хв. Перші 7 днів – з гелем «Метрогіл Дента», а наступні 7 днів, виключаючи цей гель. Курс лікування 14 днів.

Для загального лікування пацієнтам призначали полівітамінний комплексний препарат «Квадевіт» («Київський вітамінний завод»), по 1 таблетці 3 рази на день протягом місяця.

В усіх пацієнтів до та після лікування було проведене комплексне обстеження стану тканин пародонта. Для вивчення поширеності патологічного процесу в тканинах пародонта застосовували ряд індексів: папілярно-маргінально-альвеолярний індекс за С. Parma (1960), індекс кровоточивості, індекс Грін-Вермільйона тощо.

Вивчення ефективності проведеного комплексного лікування показало, що поліпшувався гігієнічний стан ротової порожнини у пацієнтів з генералізованим пародонтитом. Відмічена позитивна динаміка індексу гігієни ОНІ-S у пацієнтів основної групи: зменшення з $(1,54 \pm 0,08)$ бала до $(0,55 \pm 0,05)$ бала з I ступенем генералізованого пародонтиту і зменшення з $(1,72 \pm 0,18)$ до $(0,81 \pm 0,08)$ бала у пацієнтів з II ступенем пародонтиту. Таким чином, індекс ОНІ-S при генералізованому пародонтиті I ступеня знизився на 74,29 % – з $(1,54 \pm 0,08)$ до $(0,55 \pm 0,05)$ балів. Загалом у пацієнтів основної групи індекс гігієни ОНІ-S знизився в 2,41 рази – з $(1,64 \pm 0,08)$ до $(0,68 \pm 0,05)$ бала. Рівень гігієни порожнини рота відповідав хорошему.

У пацієнтів групи порівняння індекс гігієни ОНІ-S у хворих з генералізованим пародонтитом I ступеня зменшився з $(1,53 \pm 0,09)$ до $(0,82 \pm 0,07)$ бала, у пацієнтів з II ступеня знизився з $(1,93 \pm 0,08)$ до $(0,77 \pm 0,06)$ бала. Таким чином, індекс гігієни знизився в 2,18 рази – з $(1,73 \pm 0,08)$ до $(0,79 \pm 0,08)$ балів – рівень хорошої гігієни порожнини рота. Різниця між значеннями індексу гігієни у пацієнтів основної групи і групи порівняння була статистично недостовірною ($p > 0,05$).

Поліпшувалися показники лабораторних досліджень. Зменшувалася кількість лейкоцитів, що мігрували у порожнину рота. До лікування їх кількість у пацієнтів основної групи зменшується з $(376,3 \pm 34,5)$ клітин у 1 мм^3 змивної рідини до $(182,5 \pm 35,3)$ клітин у 1 мм^3 змивної рідини. Зростає відсоток живих нейтрофілів з $(65,3 \pm 4,8)$ до $(80,4 \pm 4,6)$ %. Знижувалася кількість клітин злуценого епітелію з $(192,5 \pm 8,7)$ до $(95,7 \pm 7,9)$ клітин у 1 мм^3 змивної рідини. Подібні зміни, але менш виражені, виявлені і в пацієнтів групи порівняння.

Вивчення ефективності лікування хворих на генералізований пародонтит показало стабілізацію дистрофічно-запального процесу у 61 (87,14 %) із 70 хворих основної групи: з генералізованим пародонтитом I ступеня було 35 (50,0 %) пацієнтів, а з II ступеня – 26 (37,14 %) пацієнтів. Аналогічні сприятливі результати лікування виявлені у 27 (77,15 %) з 35 хворих групи порівняння: 14 (40,0 %) хворих з генералізованим пародонтитом I ступеня і 13 (37,14 %) хворих – з II ступеня.

На основі клініко-лабораторних та рентгенографічних досліджень просаналізовано віддалені результати лікування хворих у терміни 6, 12 та 18 міс. Через 6 міс. було обстежено 67 (95,7 %) хворих основної групи, через 12 міс. – 63 (91,4 %) та через 18 міс. – 59 (84,3 %) хворих. Аналогічно в групі порівняння: через 6 міс. обстежено 32 (91,4 %) хворих, через 12 міс. – 30 (85,7 %) і через 18 міс. – 29 (82,9 %) хворих. Всім пацієнтам було проведено комплексне обстеження, як і перед лікуванням. Після лікування з використанням запропонованої фармакологічної композиції з аргініном задовільний стан тканин пародонта через 6 міс. відмічений у 59 (88,1 %) із 67 обстежених пацієнтів, через 12 міс. – у 54 (85,7 %) із 63 пацієнтів і через 18 міс. – у 50 (84,7 %) із 59 хворих. Відповідно в групі порівняння задовільні результати лікування виявлені через 6 міс. у 26 (81,3 %) із 32 хворих, через 12 міс. – у 25 (78,1 %) із 32 пацієнтів і через 18 міс. – у 21 (72,4 %) з 29 обстежених пацієнтів.

Ефективність проведеного лікування підтверджувалась лабораторними дослідженнями. Підвищувалася резистентність судин тканин пародонта, час утворення вакуумної гематоми становив $(32,5 \pm 3,2)$ с, зберігався рівень міграції лейкоцитів у порожнину рота. Кількість мікрофлори в пародонтальних кишнях була в межах, як відразу після лікування. В незначній кількості були виявлені нейтрофільні гранулоцити, збільшувалась кількість епітеліальних клітин.

Ефективність проведеного лікування пацієнтів групи порівняння підтверджена задовільними клінічними, рентгенологічними та лабораторними даними у 26 (81,25 %) з 32 хворих. Подальше незначне прогресування

генералізованого пародонтиту виявлено у 2 (6,25 %) пацієнтів. Клініко-лабораторні показники у хворих групи порівняння можна вважати задовільними, проте вони дещо нижчі, ніж у хворих основної групи.

Досягнута клінічна ефективність лікування була підтверджена даними функціональних проб та лабораторних досліджень. Зберігалася досягнута після лікування стійкість капілярів ясен: вакуумна гематома утворювалася через $(31,6 \pm 1,3)$ с. Кількість нейтрофільних гранулоцитів, що мігрували у порожнину рота, зберігалася на рівні як безпосередньо після лікування. У цитологічному вмісті пародонтальних кишень переважали незмінні нейтрофільні гранулоцити, полібласти та епітеліальні клітини. Зменшувалася кількість мікрофлори у пародонтальних кишнях більше, ніж у групі порівняння. Серед мікрофлори переважали коки, змішана мікрофлора, в незначній кількості – дріжджоподібні гриби.

Отримані дані клініко-лабораторних обстежень свідчать про стабілізацію дистрофічно-запального процесу у пародонті даної категорії хворих та про виражений сприятливий вплив застосування препаратів аргініну у лікуванні хворих на генералізований пародонтит.

Після проведеного комплексного лікування із застосуванням запропонованої фармакологічної композиції з аргініном (Деклараційний патент України на корисну модель № 97987 від 10.04.2015) відмічено значне поліпшення показників мікроциркуляції ясен. Дослідження кровотоку ясен проводилось за допомогою лазерної флоуметрії.

Сприятливий результат лікування можна пояснити розширенням прекапілярних сфінктерів. Воно зумовлене, з одного боку – зменшенням міотонусу капілярів, з іншого – посиленням ендотеліальних флаксмоцій, завдяки збільшенню утворення оксиду азоту в слизовій оболонці порожнини рота в процесі лікування L-аргініном. Останній є субстратом для ферменту NO-синтази, що каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах.

Таким чином, плейотропний ефект аргініну, який входить до складу запропонованої медикаментозної композиції, забезпечує збільшення рівня мікроциркуляції у яснах хворих на генералізований пародонтит.

Дані, отримані в результаті проведених клініко-лабораторних досліджень, їх аналіз та зіставлення в різні терміни динамічного спостереження в клініці дозволяють зробити ряд узагальнень та висновків. Основні з них наведено у висновках та практичних рекомендаціях дисертаційної роботи.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального науково-практичного завдання сучасної стоматології – підвищення ефективності лікування захворювань пародонта шляхом експериментального обґрунтування використання аргініну і розробки можливих форм медикаментозних препаратів, що містять даний компонент.

1. Проведеними експериментальними та клінічними дослідженнями обґрунтовано рецептуру медикаментозної композиції з аргініном, яку дозволено МОЗ України для застосування у комплексному лікуванні хворих із захворюваннями тканин пародонта. Отримано Деклараційний патент України на корисну модель № 97987 від 10.04.2015 року.

2. Експериментальними дослідженнями на моделі пародонтиту показано, що аплікації медикаментозною композицією справляють виражену протизапальну дію: зменшують підвищений при запаленні рівень еластази до $(29,7 \pm 3,3)$ мк-кат/кг та вміст МДА до $(15,3 \pm 0,9)$ мкмоль/кг; проявляють антиоксидантні властивості шляхом збільшення активності каталази, таким чином підвищуючи антиоксидантно-прооксидантний індекс.

3. В умовах експерименту на тваринах за допомогою патогістологічного дослідження вивчено лікувально-профілактичну дію запропонованої медикаментозної композиції на тканини пародонта (ясна) при моделюванні у тварин експериментального пародонтиту та встановлено її пародонтопротекторну дію.

4. Мікробіологічними дослідженнями доведено виражену антибактеріальну активність медикаментозної композиції з аргініном як на референтні тестові штами мікроорганізмів, так і на змішану мікробну флору пародонтальних кишень у хворих на генералізований пародонтит I-II ступеню. Порівняльні мікробіологічні дослідження показали, що антимікробна дія може бути порівняна з дією таких антибактеріальних препаратів, як 0,01 % розчин

мірамістину, 1 % розчин хлорофіліпту, поступаючись 0,05 % розчину хлоргексидину.

5. Результати клініко-лабораторних досліджень підтвердили високу ефективність застосування медикаментозної композиції в комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит: стабілізація дистрофічно-запального процесу в пародонті відмічена у 93,3 % пацієнтів основної групи та 41,67 % пацієнтів групи порівняння. У віддалені терміни спостережень (12 міс.) стабілізація патологічного процесу у пацієнтів основної групи відмічена у 50 (84,7 %) з 59 пацієнтів основної групи порівняно з 21 (72,41 %) з 29 пацієнтів групи порівняння.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для клінічного застосування запропоновано експериментально обґрунтовану медикаментозну композицію, яка не має гострої та хронічної токсичності, не виявляє негативного впливу на гематологічні показники і не має токсичної дії при тривалому застосуванні, є нешкідливою, не має шкірно-подразнювальної і сенсibiliзуювальної дії, не викликає морфологічних змін внутрішніх органів.

2. На даний препарат оформлено нормативно-технічну документацію і отримано дозвіл МОЗ України на його застосування в якості лікувально-профілактичного засобу та зареєстровано Деклараційний патент України на корисну модель №97987, Куваєв О.С. Фармакологічна композиція для лікування і профілактики захворювань пародонта від 10.04.2015р.

3. Методика лікування полягає в тому, що після професійної гігієни порожнини рота застосовується запропонована медикаментозна композиція з аргініном у вигляді аплікацій на ясна та інстиляцій у пародонтальні кишені, тривалість аплікації - до 30 хв. Пацієнтам рекомендовано проводити вдома аплікації цією ж композицією двічі на день - вранці та ввечері після чищення зубів, тривалість аплікації – до 30 хв. Перші 7 днів використовується модифікована медикаментозна композиція з гелем «Метрогіл-Дента», наступні 7 днів – без цього гелю. Курс лікування - 14 днів.

4. Застосування медикаментозної композиції з аргініном в комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит дозволяє досягти високої ефективності лікування та продовжує період стабілізації дистрофічно-запального процесу в пародонті.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аболмасов Н.Н. Стратегия и тактика профилактики заболеваний пародонта / Н.Н. Аболмасов // Стоматология. – 2003. – № 4. – С. 34–39.
2. Абрамов О.В. Оценка клинической эффективности сочетанного применения медицинского озона и «Коэнзима Q10» в комплексном лечении пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом / О.В. Абрамов, И.А. Бутюгин // Пародонтология. – 2012. – Т. 17, № 4. – С. 34–38.
3. Алгоритм виникнення й розвитку генералізованого пародонтиту та пародонтозу. Схема комплексного лікування генералізованого пародонтиту / Г.М. Мельничук, А.М. Політун, Л.Є. Ковальчук, Г.М. Ерстенюк // Современ. стоматология. – 2013. – № 1. – С. 35–40.
4. Антоненко М.Ю. Наукове обґрунтування сучасної стратегії профілактики захворювань пародонта в Україні : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Антоненко М.Ю. – Полтава, 2012. – 42 с.
5. Аншукова О.І. Обґрунтування принципів гігієни порожнини рота в комплексі остеотропної терапії у хворих на генералізований пародонтит : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / Аншукова О.І. – Одеса, 2006. – 22 с.
6. Аргинин в медицинской практике / Ю.М. Степанов, И.Н. Кононов, А.И. Журбина, А.Ю. Филиппова // Журн. АМН України. – 2004. – Т. 10, № 1. – С. 340–352.
7. Арутюнов Г.П. Статины и острые коронарные синдромы. Мы на пороге нового стандарта лечения / Г.П. Арутюнов // Клин. фармакол. и терапия. – 2001. – Т. 3, № 10. – С. 2–8.
8. Асатиани В.С. Новые методы биохимической фотометрии / В.С. Асатиани. – Москва : Наука, 1965. – С. 173–180.

9. Афанасьева У.В. Роль микробного фактора в развитии начальных форм воспалительных заболеваний пародонта / У.В. Афанасьева, А.М. Соловьева, Г.Е. Афиногенов // Клин. имплантология и стоматология. – 2001. – № 3–4. – С. 81–84.

10. Бабай О.М. Ефективність клінічного застосування ліпосомальної форми фосфатидилхоліну: порівняльний ультраструктурний аналіз епітелію ясен на етапах лікування хворих на генералізований пародонтит / О.М. Бабай // Галицький лікар. вісник. – 2016. – Т. 23, № 1. – С. 9–11.

11. Бабай О.М. Підвищення ефективності лікування хворих на генералізований пародонтит шляхом використання в комплексній терапії ліпосомальної форми фосфатидилхоліну (клініко-експериментальне дослідження) : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.22 «Стоматологія» / Бабай О.М. – Харків, 2016. – 24 с.

12. Бабенко В.М. Алгоритм діагностики та превентивного лікування генералізованого пародонтиту у хворих на бронхіальну астму на тлі глюкокортикостероїдної терапії / В.М. Бабенко // Современ. стоматология. – 2013. – № 3. – С. 168–170.

13. Базарнова М.А. Руководство по клинической лабораторной диагностике. Ч. 2 / М.А. Базарнова. – Київ : Вища школа, 1982. – С. 18.

14. Бактериологический спектр содержимого пародонтальных карманов у больных генерализованным пародонтитом / В.П. Широбоков, А.В. Борисенко, Л.И. Тивоненко [и др.] // Современ. стоматология. – 2003. – № 2 (22). – С. 29–32.

15. Баліцька О.Ю. Роль клітинної ланки адаптивного імунітету в розвитку хронічного генералізованого пародонтиту у хворих із поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу / О.Ю. Баліцька, Ю.І. Бондаренко, Г.Г. Габор // Клін. стоматологія. – 2018. – № 3. – С. 5–11.

16. Бандрівська Н.Н. Результати дослідження окремих показників перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту у працівників цементного виробництва, хворих на генералізований пародонтит / Н.Н. Бандрівська // Імплантологія. Пародонтологія. Остеологія. – 2011. – № 3. – С. 82–83.
17. Бандрівський Ю.Л. Остеотропна терапія при лікуванні генералізованого пародонтиту / Ю.Л. Бандрівський // Вісник наук. досліджень. – 2013. – № 2. – С. 7–8.
18. Барер Г.М. Рациональная фармакотерапия в стоматологии / Г.М. Барер, Е.В. Зорян. – Москва : Литтерра, 2006. – 568 с.
19. Барер Г.М. Системы локальной доставки лекарств в лечении пародонтита : обзор литературы / Г.М. Барер, О.В. Соловьева, О.О. Янушевич // Пародонтология. – 2002. – № 3 (24). – С. 23–28.
20. Бартенева Т.В. Лечение и профилактика заболеваний пародонта у пациентов с ишемической болезнью сердца : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.00.21 «Стоматология» / Бартенева Т.В. – Волгоград, 2008. – 19 с.
21. Барусова С.А. Клинико-лабораторная оценка эффективности применения антисептического препарата октенисепт в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.00.21 «Стоматология» / Барусова С.А. – Москва, 2010. – 24 с.
22. Батіг В.М. Ефективність комплексного лікування генералізованого пародонтита у хворих з переважанням симпатичної нервової системи з використанням Тантум Верде® у віддалені строки спостережень / В.М. Батіг, Г.Л. Лєснухіна // Сучасна стоматологія. – 2019. – № 2 (96). – С. 28–31.
23. Беда В.И. Использование препарата «Холисал» при лечении гингивитов / В.И. Беда, М.А. Ярифа // Современ. стоматология. – 2009. – № 5. – С. 38–42.
24. Безрукова И.В. Быстропрогрессирующий пародонтит / И.В. Безрукова. – Москва : Мед. книга, 2004. – 144 с.

25. Безрукова И.В. Быстропрогрессирующий пародонтит: клиника, диагностика, лечение / И.В. Безрукова // Пародонтология. – 2000. – № 2. – С. 19.
26. Безрукова И.В. Применение средств природного происхождения при заболеваниях пародонта / И.В. Безрукова, И.Ю. Александровская // Пародонтология. – 2003. – № 3. – С. 42–46.
27. Белоклицкая Г.Ф. Возможности антиоксидантной коррекции перекисного окисления липидов при заболеваниях пародонта разной тяжести / Г.Ф. Белоклицкая // Современ. стоматология. – 2000. – № 1. – С. 38–41.
28. Белоклицкая Г.Ф. Значение средств индивидуальной гигиены полости рта на этапе первичного пародонтологического лечения больных генерализованным пародонтитом / Г.Ф. Белоклицкая, Я.С. Горбань // Современ. стоматология. – 2008. – № 4. – С. 49–52.
29. Белоклицкая Г.Ф. Обоснование применения препаратов «Цефтриаксон» и «Нимесулид» при местном лечении генерализованного пародонтита / Г.Ф. Белоклицкая, Н.В. Пецура // Современ. стоматология. – 2010. – № 4. – С. 67–70.
30. Белоклицкая Г.Ф. Пародонтологический статус людей пожилого и старческого возраста / Г.Ф. Белоклицкая, Э.М. Павленко // Современ. стоматология. – 2013. – № 2. – С. 117–119.
31. Белоклицкая Г.Ф. Этиология, патогенез, классификация заболеваний пародонта – современный взгляд / Г.Ф. Белоклицкая // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. – 2008. – Т. 17, № 1. – С. 450–452.
32. Белоусов Ю.Б. Фармакоэкономика начинается с формуляра / Ю.Б. Белоусов // Фарм. вестник. – 2000. – № 7. – С. 6.
33. Белоусов Ю.Б. Эндотелиальная дисфункция как причина атеросклеротического поражения артерий при артериальной гипертензии: методы коррекции / Ю.Б. Белоусов, Ж.Н. Намсараев // Фарматека. – 2004. – Т. 6, № 84. – С. 62–72.

34. Береза Б.М. Мікробіологічне обґрунтування використання антисептиків для лікування гінгівіту та пародонтиту : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 03.00.07 / Береза Б.М. – Вінниця, 2016. – 20 с.
35. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости : метод. рекомендации / А.П. Левицкий, О.В. Деньга, О.А. Макаренко [и др.]. – Одесса, 2010. – 16 с.
36. Бойко Н.Н. Скрининг антимикробных свойств спиртоводных вытяжек из некоторых видов растительного сырья, содержащего хинонпроизводные / Н.Н. Бойко, А.И. Зайцев, Т.П. Осолодченко // *Annals of Mechnikov Institute*. – 2014. – № 4. – С. 67–71.
37. Болезни пародонта. Патогенез, диагностика, лечение / А.С. Григорьян, А.И. Грудянов, Н.А. Рабухина, О.А. Фролов. – Москва : МИА, 2004. – 287 с.
38. Борисенко А.В. Актуальні проблеми етіології, патогенезу та класифікації захворювань пародонта / А.В. Борисенко // *Наук. вісник Націон. мед. ун-ту імені О.О. Богомольця*. – 2004. – № 1–2. – С. 55–61.
39. Борисенко А.В. Безпосередні результати лікування хворих на генералізований пародонтит з використанням фітогелю «Нанозолото» / А.В. Борисенко, О.Б. Тач // *Современ. стоматология*. – 2018. – № 4 (93). – С. 20–23.
40. Борисенко А.В. Взаимосвязь микрофлоры пародонтальных карманов с течением генерализованного пародонтита у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки / А.В. Борисенко, Ю.Г. Коленко, О.В. Линовицкая // *Современ. стоматология*. – 2002. – № 1. – С. 39–42.
41. Борисенко А.В. Гістологічне дослідження ясен щурів з кишковим дисбіозом, що отримували високожировий раціон і оральні аплікації гелю «Аргінін» / А.В. Борисенко, О.С. Куваєв, В.В. Віт // *Вісник стоматології*. – 2015. – № 3. – С. 2–4.

42. Борисенко А.В. Ефективність застосування плазмоліфтингу та озонотерапії в комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит / А.В. Борисенко, О.О. Случевська // Сучасна стоматологія. – 2019. – № 2 (96). – С. 42–44.

43. Борисенко А.В. Застосування лікувальної композиції для тимчасового заповнення корневих каналів при лікуванні хронічного періодонтиту / А.В. Борисенко, О.В. Линовіцька, Ю.Ю. Кодлубовський // Современ. стоматология. – 2015. – № 3 (77). – С. 17–19.

44. Борисенко А.В. Застосування препаратів аргініну в комплексній терапії генералізованого пародонтиту / А.В. Борисенко, О.С. Куваєв, О.В. Кононова // Современ. стоматология. – 2017. – № 1 (85). – С. 36–38.

45. Борисенко А.В. Оцінка ефективності застосування препаратів аргініну у комплексній терапії генералізованого пародонтиту за допомогою лазерної доплерівської флоуметрії / А.В. Борисенко, О.С. Куваєв, Г.В. Відерська // Сучасна стоматологія. – 2019. – № 3 (97). – С. 28–31.

46. Борисенко А.В. Применение препаратов аргинина в комплексной терапии генерализованного пародонтита / А.В. Борисенко, А.С. Куваев // Стоматолог-практик. – 2016. – № 1. – С. 42–44.

47. Борисенко А.В. Эффективность применения композиции амизон-метронидазол в комплексной терапии генерализованного пародонтита / А.В. Борисенко, Л.И. Тивоненко // Современ. стоматология. – 2003. – № 3 (22). – С. 26–31.

48. Бостанджян Т.М. Иммунокорригирующая терапия при воспалительных заболеваниях пародонта / Т.М. Бостанджян, В.В. Любимов // Рос. стоматол. журн. – 2004. – № 1. – С. 37–39.

49. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний / В.И. Бувальцев // Междунар. мед. журн. – 2001. – № 3. – С. 12–15.

50. Булгакова А.И. Изменения показателей местного иммунитета десны и ротовой полости больных при лечении хронического пародонтита / А.И. Булгакова // Пародонтология. – 2002. – № 1–2. – С. 55–59.
51. Бутюгин И.А. Сравнительный анализ эффективности местного применения антиоксидантов в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита / И.А. Бутюгин, Н.В. Корнилова, О.В. Абрамов // Стоматология. – 2013. – Т. 92, № 1. – С. 31–34.
52. Ванин А.Ф. Оксид азота в биомедицинских исследованиях / А.Ф. Ванин // Вестник РАМН. – 2000. – № 4. – С. 3–5.
53. Васильева Г.И. Цитокины – общая система гомеостатической регуляции клеточных функций / Г.И. Васильева, И.А. Иванова, С.Ю. Тюкавкина // Цитология. – 2001. – Т. 43, № 12. – С. 1101–1111.
54. Васильева Л.И. Этиология, патогенез и современные методы лечения воспалительных заболеваний пародонта / Л.И. Васильева, Н.Ю. Желтухина, С.В. Новгородский // Валеология. – 2012. – № 3. – С. 12–18.
55. Вейсгейм Л.Д. Состояние полости рта у работников химического производства / Л.Д. Вейсгейм, Е.В. Люмкис // Новое в стоматологии. – 2004. – № 5. – С. 74–76.
56. Вельков В.В. С-реактивный білок в лабораторній діагностиці гострого запалення і оцінці ризику судинної патології / В.В. Вельков // Лаб. діагностика. – 2007. – № 4 (42). – С. 53–68.
57. Ветра Я.Я. Цитокины / Я.Я. Ветра, Л.В. Иванова, И.Э. Крейле // Гематол. и трансфузиология. – 2000. – Т. 45, № 4. – С. 45–49.
58. Взаимосвязь фактора Виллебранда с сосудисто-двигательной функцией эндотелия у больных с разной степенью выраженности атеросклероза венечных артерий / М.И. Лутай, С.И. Голикова, С.И. Деяк, В.А. Слободской // Укр. кардиол. журн. – 2003. – № 6. – С. 1–6.
59. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів : метод. рекомендації / Ю.Л. Волянський [та ін.]. – Київ, 2004. – 38 с.

60. Визначення антибактеріальної дії компонентів медикаментозної композиції з аргініном для лікування хворих із захворюваннями пародонта / А.В. Борисенко, О.С. Куваєв, Г.Л. Леснухіна, Г.В. Відерська // Вісник проблем біології і медицини. – 2016. – № 2. – С. 306–311.

61. Визначення співвідношення імуноглобулінів, як інформативний показник стану імунітету ротової порожнини у хворих на генералізований пародонтит та із супутньою ішемічною хворобою : метод. рекомендації / В.І. Герелюк [та ін.]. – Івано-Франківськ, 2018. – 18 с.

62. Вишневская А.А. Оценка эффективности озонотерапии в комплексном лечении больных с воспалительными заболеваниями пародонта по данным программы «Флорида Проуб» и ультразвуковой доплерографии / А.А. Вишневская // Тенденції розвитку стоматологічної допомоги населенню України в світлі сучасних організаційних та технологічних стандартів : матеріали наук.-практ. конф. за участю міжнар. спеціалістів, 3–4 листопада 2011 р., Одеса. – Вісник стоматології. – 2011. – № 4. – С. 98.

63. Вівчаренко Т.І. Зміни динаміки лікування хворих з генералізованим пародонтитом та гіпертонічною хворобою залежно від способу лікування / Т.І. Вівчаренко, М.М. Рожко // Галицький лікар. вісник. – 2018. – Т. 25, № 4. – С. 8–11.

64. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах / Ю.А. Владимиров // Соровский образоват. журн. – 2000. – № 12 (6). – С. 13–19.

65. Влияние L-аргина на агрегацию тромбоцитов, функцию эндотелия и толерантность к физической нагрузке у пациентов со стабильной стенокардией напряжения / А.В. Созыкин, Е.А. Ноева, Т.В. Балахонова [и др.] // Тер. архив. – 2000. – № 8. – С. 24–27.

66. Влияние аппликаций геля с протамином на биохимические показатели воспаления и дисбиоза в десне крыс / А.П. Левицкий, Н.Л. Хлыстун, Е.П. Ступак [и др.] // Вісник стоматології. – 2012. – Спец. вып. № 7. – С. 9–12.

67. Влияние биофлавоноидов на микробиоценоз полости рта в норме и при патологии / А.П. Левицкий, В.Я. Скиба, В.Н. Почтарь [и др.] // Вісник стоматології. – 2008. – № 1. – С. 13–14.
68. Влияние донатора NO нитрозотиола глутатиона на уровень окислов азота и малонового диальдегида в крови крыс / Л.Ю. Каминская, А.А. Жлоба, Л.А. Александрова [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2005. – Т. 11, № 1. – С. 5–9.
69. Влияние нового апигеля на микробиоценоз полости рта при пародонтите / Л.С. Кравченко, Н.А. Івченко, С.В. Щербаков, В.М. Непорожня // Одеський мед. журн. – 2016. – № 3. – С. 44–48.
70. Влияние терапии ливиадом на сердечно-сосудистую систему и липидный спектр крови в постменопаузе / А.А. Кириченко, Ю.Н. Новичкова, Ж.С. Никулина [и др.] // Рус. мед. журн. – 2001. – Т. 9, № 9 (128). – С. 377–381.
71. Волінська Т.Б. Оптимізація комплексного лікування хворих на генералізований пародонтит І–ІІ ступеня з використанням магнітно-лазерної терапії у поєднанні з антигомотоксичним препаратом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / Волінська Т.Б. – Київ, 2015. – 19 с.
72. Воловик І.А. Фармакологічна композиція місцевої дії для корекції тканинної гіпоксії при комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит (експериментальне дослідження) / І.А. Воловик // Современ. стоматология. – 2016. – № 5 (84). – С. 86–89.
73. Волосовець Т.М. Оцінка стану клітинної ланки імунітету у дорослих осіб із катаральним гінгівітом, генералізованим пародонтитом початкового та І ступеня, асоційованими із персистуючою герпесвірусною інфекцією / Т.М. Волосовець, О.М. Дорошенко // Експерим. і клін. медицина. – 2015. – № 1. – С. 178–183.
74. Вишняк Г.Н. Генерализованные заболевания пародонта (пародонтоз, пародонтит) / Г.Н. Вишняк. – Київ, 1999. – 216 с.

75. Волошин П.В. Концепція ролі імунонейроендокринної ланки в етіопатогенезі сучасних форм нервової та психічної патології / П.В. Волошин, Т.М. Воробьева, В.В. Гейко // Укр. вісник психоневрології. – 2006. – Т. 14, вип. 3 (48). – С. 5–9.
76. Воскресенский О.Н. Пародонтопротекторы: актуальные вопросы скрининга, методы изучения и перспективы создания / О.Н. Воскресенский, Ю.Г. Чумакова, Е.К. Ткаченко // Вісник стоматології. – 2005. – № 4. – С. 97–102.
77. Галкина О.П. Коррекция костного метаболизма в лечении генерализованного пародонтита у подростков с нарушением осанки / О.П. Галкина // Укр. стомат. альманах. – 2013. – № 3. – С. 69–72.
78. Галкина О.П. Уровень маркеров костного метаболизма у подростков с генерализованным пародонтитом на фоне деформаций позвоночника / О.П. Галкина // Вісник стоматології. – 2013. – № 3. – С. 30–33.
79. Гасюк Н.В. Характеристика поліморфних варіантів ядерного фактора транскрипції NFκB1 як предикторів розвитку генералізованого пародонтиту / Н.В. Гасюк, Г.А. Єрошенко // Галицький лікар. вісник. – 2015. – Т. 22, № 3. – С. 51–53.
80. Гендерные различия в микробиоме пародонтального кармана у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом / О.А. Зорина, Н.К. Аймадинова, А.А. Басова [и др.] // Стоматология. – 2016. – Т. 95, № 3. – С. 10–16.
81. Генералізований пародонтит / Т.Д. Заболотний, А.В. Борисенко, А.В. Марков, І.В. Шилівський. – Львів : ГалДент, 2011. – 240 с.
82. Герелюк В.І. Клініко-патогенетичне обґрунтування застосування месуліді в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту / В.І. Герелюк // Галицький лікар. вісник. – 2000. – Т. 7, № 4. – С. 27–29.
83. Герелюк В.І. Комплексне лікування хворих на генералізований пародонтит методом синглетно-кисневої терапії : метод. рекомендації / В.І. Герелюк, Н.В. Нейко, О.В. Довганич. – Київ, 2013. – 21 с.

84. Герелюк В.І. Роль ліпідних медіаторів у перебігу генералізованого пародонтиту та ефективність їх корекції в комплексному лікуванні : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / Герелюк В.І. – Івано-Франківськ, 2001. – 36 с.

85. Герман С.И. Современные данные об эффективности применения иммуномодуляторов при лечении болезней пародонта / С.И. Герман, С.И. Потапова // Стоматолог. – 2005. – №1. – С. 55–56.

86. Гиляревский С.Р. Применение нитратов при лечении сердечно-сосудистых заболеваний: роль изосорбида моонитрата / С.Р. Гиляревский // Трудный пациент. – 2006. – № 11. – С. 45–47.

87. Гирин С.В. Модификация метода определения активности каталазы в биологических субстратах / С.В. Гирин // Лаб. диагностика. – 1999. – № 4. – С. 45–46.

88. Глазунов О.А. Особливості мікробіоценозу пародонтальних кишень та стан місцевого імунітету у хворих на генералізований пародонтит на фоні ожиріння, ускладненого метаболічним синдромом / О.А. Глазунов, І.Н. Меладзе, С.О. Глазунова // Клін. та експерим. патологія. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 63–67.

89. Годована О.І. Диференційна корекція глікозаміногліканів альвеолярної кістки при генералізованому пародонтиті у хворих з проявами системної остеопенії : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / Годована О.І. – Київ, 2016. – 40 с.

90. Гоєнко О.М. Особливості діагностики та вибір тактики лікування генералізованого пародонтиту у хворих після перенесеного гострого інфаркту міокарда / О.М. Гоєнко // Медицина сьогодні і завтра. – 2015. – № 2. – С. 133–138.

91. Гоженко А.И. Активность NO-синтазы слизистой оболочки желудка при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / А.И. Гоженко, Б.А. Насибуллин, Ю.С. Кохно // Вестник РАМН. – 2000. – № 7. – С. 8–10.

92. Гоженко А.И. Роль оксида азота в регуляции микроциркуляции и агрегатного состояния крови / А.И. Гоженко, С.Г. Котюжинская, А.И. Котюжинский // Укр. мед. альманах. – 2000. – № 1. – С. 13–17.
93. Голиков П.П. Оксид азота и перекисное окисление липидов как факторы эндогенной интоксикации при неотложных состояниях / П.П. Голиков, Н.Ю. Николаева, И.А. Гавриленко // Пат. физиол. И эксперим. терапия. – 2000. – № 2. – С. 6–9.
94. Гомазков О.А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты / О.А. Гомазков // Кардиология. – 2001. – № 2. – С. 50–58.
95. Горбачева Л.А. Общесоматические аспекты патогенеза и лечения генерализованного пародонтита / Л.А. Горбачева, А.И. Кирсанов, Л.Ю. Орехова // Стоматология. – 2001. – Т. 80, № 1. – С. 26–34.
96. Горбачева Л.А. Окислительный стресс и его особенности у больных генерализованным пародонтитом на фоне заболеваний внутренних органов / Л.А. Горбачева, А.И. Кирсанов, Л.Ю. Орехова // Пародонтология. – 2002. – № 4. – С. 3–6.
97. Горячковский А.М. Клиническая биохимия / А.М. Горячковский. – Одесса : Экология, 2005. – 616 с.
98. Григ Н.І. Ендогенна інтоксикація як фактор ризику в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту / Н.І. Григ // Современ. стоматология. – 2015. – № 1 (75). – С. 28–31.
99. Григорьян А.С. Ключевые звенья патогенеза заболеваний пародонта в свете данных цитоморфометрического метода исследований / А.С. Григорьян, А.И. Грудянов // Стоматология. – 2001. – № 1. – С. 5–9.
100. Гриньох В.О. Удосконалення комплексного лікування хронічного катарального гінгівіту в підлітків : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / Гриньох В.О. – Львів, 2013. – 20 с.
101. Грудянов А.И. Диагностика в пародонтологии / А.И. Грудянов, А.С. Григорьян, О.А. Фролова. – Москва : МИА, 2004. – 100 с.

102. Грудянов А.И. Заболевания пародонта / А.И. Грудянов. – Москва : МИА, 2009. – 336 с.
103. Грудянов А.И. Планирование лечебных мероприятий при заболеваниях пародонта / А.И. Грудянов, И.Ю. Александровская. – Москва : МИА, 2010. – 56 с.
104. Грудянов А.И. Проблемы диагностики ранних фаз воспалительных заболеваний пародонта / А.И. Грудянов, О.А. Фролова // Новое в стоматологии. – 2001. – Спец. вып. № 8. – С. 3–8.
105. Грудянов А.И. Этиология и патогенез воспалительных заболеваний пародонта / А.И. Грудянов, Е.В. Фоменко. – Москва : МИА, 2010. – 96 с.
106. Гударьян А.А. Значение нарушений свободно-радикальных процессов и разбалансировки функции цитокиновой системы в развитии переимплантитов различной активности / А.А. Гударьян, И.А. Самойленко // Медичні перспективи. – 2012. – Т. 17, № 1. – С. 105–110.
107. Гударьян А.А. Клинические, микробиологические, иммунологические и метаболические особенности возникновения гнойного процесса в пародонте у больных хроническим генерализованным пародонтитом / А.А. Гударьян, Н.Б. Кузник, И.И. Дроник // Медичні перспективи. – 2016. – Т. 21, № 4. – С. 98–105.
108. Дамулин И.В. Когнитивные нарушения сосудистого генеза: клинические и терапевтические аспекты / И.В. Дамулин // Трудный пациент. – 2006. – № 7. – С. 23–25.
109. Данилевский Н.Ф. Заболевания пародонта / Н.Ф. Данилевский, А.В. Борисенко. – Київ : Здоров'я, 2000. – 461 с.
110. Данилевский Н.Ф. Систематика болезней пародонта / Н.Ф. Данилевский // Вісник стоматології. – 1994. – № 1. – С. 17–21.
111. Денег І.С. Корекція кишкового дисбактеріозу в поетапній імунореабілітації хворих на генералізований пародонтит / І.С. Денег // Експерим. та клін. фізіологія і біохімія. – 2003. – № 2. – С. 95–103.

112. Деньга О.В. Экспериментальное обоснование коррекции прооксидантно-антиоксидантного статуса у крыс при пародонтите / О.В. Деньга, С.В. Степанова, А.П. Левицкий // Вісник стоматології. – 2007. – № 2. – С. 10–15.

113. Детьенвиль Р. Лечение пародонтита тяжелой степени : пер. С англ. Е. Ханина, Г. Дажаева / Р. Детьенвиль. – Москва : Азбука, 2008. – 119 с.

114. Димитрова А. Г. Структура и особенности развития заболеваний пародонта у пациентов с инсулинозависимым сахарным диабетом (ИЗСД) / А.Г. Димитрова, И.Г. Дикова, С.М. Захарова // Современ. стоматология. – 2017. – № 1 (85). – С. 30–33.

115. Димитрова А.Г. Особенности планирования объема стоматологической помощи пациентам с генерализованным пародонтитом / А.Г. Димитрова // Сучасна стоматологія. – 2017. – № 2. – С. 26–28.

116. Димитрова А.Г. Оценка эффективности различных иммуномодуляторов в комплексном лечении генерализованного пародонтита у лиц молодого возраста (18–25 лет) / А.Г. Димитрова, Ю.Г. Коленко // Современ. стоматология. – 2013. – № 2. – С. 38–39.

117. Дмитриева Л.А. Пародонтит : учебн. пособие / Л.А. Дмитриева. – Москва : МЕДпресс-информ, 2007. – 500 с.

118. Довганич О.В. Синглетно-киснева терапія при лікуванні хворих на генералізований пародонтит / О.В. Довганич // Буковин. мед. вісник. – 2013. – Т. 17, № 3 (ч. 2). – С. 15–19.

119. Довганич О.В. Дослідження впливу синглетного кисню, генерованого апаратом «МИТ-С», на стан імунної системи у хворих на генералізований пародонтит / О.В. Довганич, В.І. Герелюк // Галицький лікар. вісник. – 2013. – Т. 20, № 3. – С. 18–21.

120. Довганич О.В. Клініко-патогенетичне обґрунтування синглетно-кисневої терапії у комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / Довганич О.В. – Івано-Франківськ, 2015. – 20 с.

121. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації. – Київ, 2001. – С. 371–396.
122. Дослідження антимікробної та протигрибкової активності серед галогенідів 1-алкіл-4-(5-нітрофуран-2-іл)-метиленаміно-4н-1,2,4-тріазолу та їх диметильних аналогів / Т.С. Гоцуля, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш, О.М. Ачкасова // Запорожский мед. журн. – 2011. – № 5. – С. 140–142.
123. Експериментальне та клінічне обґрунтування застосування препаратів з аргініном у комплексній терапії хворих на генералізований пародонтит / А.В. Борисенко, А.П. Левицький, О.С. Куваєв, О.В. Кононова // Інновації в стоматології. – 2015. – № 3. – С. 27–32.
124. Ендотеліально-пероксидаційні зміни у хворих на нейродерміт та корекція їх комплексним методом терапії / А.А. Наліжитий, С.А. Бондар, Л.Л. Гармаш [та ін.] // Набуття молодих вчених дерматовенерологів : матеріали регіон. наук.-практ. школи. – Київ, 2012. – С. 61–64.
125. Ефанов О.И. Электрофорез метрогила в комплексном лечении пародонтита легкой степени тяжести / О.И. Ефанов, Е.М. Войнова // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2011. – № 5. – С. 24–27.
126. Єлісеєва О.В. Оцінка специфічного імунітету порожнини рота при комплексному лікуванні пацієнтів із генералізованим пародонтитом на тлі червоного плоского лишая / О.В. Єлісеєва // Клін. стоматологія. – 2016. – № 2. – С. 24–26.
127. Желнін Є.В. Хірургічна санація порожнини рота в осіб, що зазнали дії іонізуючого випромінювання : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / Желнін Є.В. – Київ, 2006. – 20 с.
128. Заболевания пародонта / под общ. ред. проф. Ореховой Л.Ю. – Москва : Поли Медиа Пресс, 2004. – 432 с.
129. Заболевания пародонта. Современный взгляд на клинко-диагностические и лечебные аспекты / О.О. Янушевич, В.М. Гринин, В.А. Почтаренко [и др.]. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 160 с.

130. Заболевания периодонта / А.С. Артюшкевич, С.В. Латышева, С.А. Наумович, Е.К. Трофимова. – Москва : Мед. лит., 2006. – 328 с.
131. Заболотний Т.Д. Запальні захворювання пародонта / Т.Д. Заболотний, А.В. Борисенко, Т.І. Пупін. – Львів : ГалДент, 2013. – 206 с.
132. Загребельная И.В. Применение оксида азота в медицинской практике / И.В. Загребельная // Междунар. мед. журн. – 2009. – Т. 15, № 4. – С. 100–104.
133. Залізняк М.С. Комплексне лікування хворих на генералізований пародонтит із супутнім остеоартрозом та оцінка його ефективності / М.С. Залізняк // Вісник наук. досліджень. – 2015. – № 3. – С. 79–82.
134. Запорожець Н.М. Застосування імуномодуляторів місцевої дії при лікуванні хронічного катарального гінгівіту в осіб молодого віку : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / Запорожець Н.М. – Одеса, 2005. – 20 с.
135. Застосування препаратів «Стоматофіт» і «Стоматофіт А» у лікуванні симптоматичного гінгівіту при генералізованому пародонтиті другого ступеня тяжкості / О.Н. Немеш, І.В. Шилівський, З.М. Гонта, Т.І. Пупін // Современ. стоматология. – 2011. – № 3. – С. 69–71.
136. Застосування фітоадаптогенів у комплексі профілактики стоматологічних захворювань у дітей, що зазнають впливу шкідливих чинників оточуючого середовища / Н.І. Смоляр, І.О. Стадник, Н.М. Крупник [та ін.] // Вісник стоматології. – 2005. – № 2. – С. 68–71.
137. Застосування фітоадаптогенів у стоматології (огляд літератури) / Б.М. Мірчук, М.С. Дрогомирецька, О.В. Деньга [та ін.] // Вісник стоматології. – 2007. – № 2. – С. 62–66.
138. Зорян Е.В. Опыт клинического применения антисептических препаратов при заболеваниях пародонта / Е.В. Зорян, Т.Д. Бабич, В.Г. Романова // Клин. стоматология. – 2005. – № 3. – С. 26–28.

139. Зубачик В.М. Вплив біофлавоноїдів апельсина на стан тканин порожнини рота за умов експериментального пародонтиту / В.М. Зубачик, І.П. Дзуліт, А.П. Левицький // Новини стоматології. – 2006. – № 4. – С. 38–40.
140. Зубачик В.М. Клінічна ефективність застосування озонової обліпихової олії в курців, хворих на генералізований пародонтит / В.М. Зубачик, М.П. Ільчишин // Укр. стомат. альманах. – 2018. – № 1. – С. 25–27.
141. Зубачик В.М. Мембранні механізми патогенезу та терапії запальних процесів пародонту : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / Зубачик В.М. – Львів, 2005. – 34 с.
142. Зубачик В.М. Патогенетичне значення дисфункції ендотелію судин мікроциркуляторного русла пародонтиту у формуванні та перебігу генералізованого пародонтиту / В.М. Зубачик, Ю.Б. Різник // Современ. стоматология. – 2013. – № 4. – С. 50–53.
143. Иванов В.С. Заболевания пародонта / В.С. Иванов – Москва : МИА, 2001. – 299 с.
144. Иванова Ж.В. Распространенность, интенсивность и особенности клинического течения заболеваний пародонта у лиц молодого возраста / Ж.В. Иванова // Современ. стоматология. – 2002. – № 4. – С. 28–30.
145. Ивашкин В.Т. Липотоксичность и метаболические нарушения при ожирении / В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатологии, колопроктологии. – 2010. – № 1(20). – С. 4–13.
146. Ивашкин В.Т. Оксид азота в регуляции функциональной активности физиологических систем / В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатологии, колопроктологии. – 2000. – № 4. – С. 16–21.
147. Изменение метаболизма оксида азота при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с хронической ишемией головного мозга / С.К. Соодаева, И.А. Климанов, Т.В. Ли [и др.] // Пульмонология. – 2012. – Вып. 1. – С. 56–58.

148. Ищенко П.В. Математическая модель, ее состоятельность и факторы риска с учетом показателей при использовании традиционных и заявленных ортопедических конструкций у пациентов с генерализованным пародонтитом в стадии стабилизации / П.В. Ищенко, А.В. Борисенко // Сучасна стоматологія. – 2019. – № 1. – С. 46–48.

149. Імунологічні аспекти генералізованого пародонтиту (огляд літератури) / Н.М. Савельєва, І.І. Соколова, С.І. Герман, Т.В. Томіліна // Вісник наук. досліджень. – 2018. – № 2. – С. 110–115.

150. Кананович Т.Н. Проблемы состояния тканей пародонта у лиц пожилого и старческого возраста / Т.Н. Кананович, И.Е. Воронина // Сучасна стоматологія. – 2018. – № 1. – С. 30–33.

151. Капстрім К.А. Розробка складу та аналіз збору для лікування пародонту / К.А. Капстрім. – Харків, 2017. – 69 с.

152. Кардиопротекторы: аспекты фармакодинамики / И.С. Чекман, Н.А. Горчакова, С.Б. Французова [и др.] // Междунар. мед. журн. – 2002. – № 1–2. – С. 199–205.

153. Катеринюк В.Ю. Вплив комплексного лікування генералізованого пародонтиту із застосуванням мікро- та макроелементів на показники металоферментного спектру крові / В.Ю. Катеринюк // Лекарства – человеку : материалы науч.-практ. конф., 14 июня 2001 г., Харьков. – Харьков, 2001. – Т. 16, № 1–2. – С. 252–258.

154. Катеринюк В.Ю. Стан мікроелементного та металоферментного обміну у хворих з генералізованим пародонтитом / В.Ю. Катеринюк // Галицький лікар. вісник. – 2001. – Т. 8, № 4. – С. 56–58.

155. Кашівська Р.С. Стан тканин пародонта у хворих на генералізований пародонтит при захворюваннях гепатобіліарної системи та обґрунтування медикаментозної корекції виявлених порушень : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / Кашівська Р.С. – Івано-Франківськ, 2016. – 21 с.

156. Квертулин. Витамин Р, пребиотик, гепатопротектор / А.П. Левицкий, О.А. Макаренко, И.А. Селиванская [и др.]. – Одесса : КП ОГТ, 2012. – 20 с.
157. Киричук В.Ф. Физиология крови / В.Ф. Киричук. – Саратов : СГМУ, 2002. – 116 с.
158. Киселева Е.А. Клинико-лабораторное обоснование применения иммунокоррекции в комплексном лечении хронического катарального гингивита / Е.А. Киселева, А.А. Коростелев // Стоматология. – 2007. – Т. 86, № 1. – С. 34–37.
159. Кімак Г.Б. Вплив комплексного лікування на показники вуглеводного обміну у хворих на генералізований пародонтит осіб молодого віку / Г.Б. Кімак, Г.М. Мельничук // Клін. та експерим. патологія. – 2018. – Т. 17, № 1. – С. 56–60.
160. Кімак Г.Б. Клініко-імунологічні і біохімічні зміни стану тканини пародонта у хворих на генералізований пародонтит молодого віку та їх комплексна корекція : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / Кімак Г.Б. – Івано-Франківськ, 2019. – 20 с.
161. Клинико-биохимическая оценка эффективности применения фотодинамической терапии и антиоксидантов при лечении пародонтита / К.Г. Караков, Ю.Н. Майборода, Г.В. Маркарова [и др.] // Пародонтология. – 2013. – Т. 18, № 3. – С. 30–34.
162. Клинико-диагностическое значение клеток десны и желудка, продуцирующих синтазу оксида азота, при заболеваниях пародонта у пациентов с язвенной болезнью желудка / Л.Ю. Островская, А.В. Лепилин, Я.Г. Карабушина [и др.] // Саратов. Стоматол. журн. – 2008. – № 2. – С. 31–34.
163. Клиническая эффективность консервативного лечения хронического генерализованного пародонтита различными препаратами / С.И. Гажва, К.И. Пиллипенко, О.В. Шкаредная, Ю.В. Меньшикова // Клин. стоматология. – 2011. – № 3. – С. 34–36.

164. Клиническое восстановление металлопластмассовых коронок как компонента шинирования зубов при генерализованном пародонтите в стадии стабилизации / П.В. Ищенко, А.В. Борисенко, А.А. Вильчик, А.В. Махнева // Сучасна стоматологія. – 2018. – № 2. – С. 80–81.

165. Клініко-рентгенологічна оцінка ефективності лікування хронічного гранулюючого періодонтиту постійних зубів у дітей : метод. рекомендації / І.Р. Костюк [та ін.]. – Київ, 2017. – 22 с.

166. Кобрин О.П. Оцінка стану місцевого імунітету та рівня ендогенної інтоксикації у хворих на генералізований пародонтит із супутньою хламідійною інфекцією / О.П. Кобрин // Буковин. мед. вісник. – 2014. – Т. 18, № 4. – С. 45–48.

167. Кобрин О.П. Ефективність препарату «протефлазід» у комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит із супутньою хламідійною інфекцією / О.П. Кобрин, В.І. Герелюк // Укр. стомат. альманах. – 2010. – № 3. – С. 23–27.

168. Ковальчук Л.В. Роль цитокинов в механізмах розвитку хронического воспаления в ткани пародонта / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Л.В. Рогова // Иммунология. – 2000. – № 6. – С. 24–26.

169. Колесник Т.В. Комплексна профілактика запальних захворювань пародонта у студентської молоді : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / Колесник Т.В. – Одеса, 2015. – 20 с.

170. Колесова Н.А. Концепция гетерогенности болезней пародонта, определяющей особенности лечебной тактики / Н.А. Колесова, А.М. Политун, Н.В. Колесова // Современ. стоматология. – 2006. – № 1. – С. 61–64.

171. Комплексне лікування генералізованого пародонтиту у хворих на ішемічну хворобу серця з використанням антигіпоксантив метаболічної дії : метод. рекомендації / А.К. Ніколішин, О.М. Бойченко, І.Ю. Попович [та ін.]. – Київ, 2016. – 18 с.

172. Копчак О.В. Патогенетичне обґрунтування нових підходів до лікування генералізованих захворювань пародонта у пацієнтів з ендотеліальною дисфункцією при кардіоваскулярній патології : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / Копчак О.В. – Київ, 2018. – 40 с.
173. Корекція порушень судинно-тромбоцитарного гемостазу у хворих на генералізований пародонтит / Н.М. Павелко, І.Й. Павелко, Н.П. Махлинець, Н.І. Шовкова // Клін. стоматологія. – 2013. – № 3–4. – С. 64–65.
174. Коркушко О.В. Эндотелиальная дисфункция. Клинические аспекты проблемы / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневская // Кровообіг та гемостаз. – 2003. – № 2. – С. 4–15.
175. Коровкин В.В. Лазерная доплеровская флуометрия в диагностике воспалительных заболеваний пародонта / В.В. Коровкин, Ю.А. Ипполитов, А.Н. Коровкина // Лазерная медицина. – 2016. – № 2. – С. 46–51.
176. Косенко К.Н. Профилактическая гигиена полости рта / К.Н. Косенко, Т.П. Терешина. – Одесса, 2003. – 288 с.
177. Костюк І.Р. Спосіб комплексного лікування хронічного гранулюючого періодонтиту постійних зубів у дітей : метод. рекомендації / І.Р. Костюк, Г.М. Мельничук. – Київ, 2017. – 22 с.
178. Кречина Е.К. Использование доплеровской флуометрии в стоматологии : метод. рекомендации / Е.К. Кречина. – Москва, 1997. – 12 с.
179. Кречина Е.К. Метод капилляроскопии в оценке микроциркуляции в тканях десны интактного пародонта / Е.К. Кречина, Ф.Н. Мустафина // Стоматология. – 2010. – № 4. – С. 36–38.
180. Кречина Е.К. Современные подходы к оценке показателей микрогемодинамики в тканях пародонта / Е.К. Кречина, Т.Н. Смирнова // Стоматология. – 2017. – № 1. – С. 28–32.
181. Кречина Е.К. Функциональная диагностика в стоматологии: теория и практика / Е.К. Кречина // Стоматология. – 2012. – № 5. – С. 15–17.

182. Кречина Е.К. Нарушения микроциркуляции в тканях пародонта при его заболеваниях и клинико-функциональное обоснование методов их коррекции : дис. ... д-ра мед. наук / Кречина Е.К. – Москва, 1996. – 319 с.

183. Крупаткин А.И. Лазерная доплеровская флуометрия микроциркуляции крови : руководство для врачей ; под ред. А.И. Крупаткина, В.В. Сидорова. – Москва : Медицина, 2005. – 256 с.

184. Куваєв О.С. Вплив орального гелю, який містить аргінін, на біохімічні маркери запалення і антиоксидантного захисту в сироватці крові щурів, які отримували високожировий раціон на тлі дисбіозу / О.С. Куваєв, І.В. Гінжул // Вісник стоматології. – 2015. – № 4. – С. 2–4.

185. Кудряшева О.В. Эндотелиальный гемостаз: система тромбомодулина и ее роль в развитии атеросклероза и его осложнений / О.В. Кудряшева, Д.А. Затеищikov // Кардиология. – 2000. – Т. 40, № 8. – С. 65–70.

186. Кукурудз Н.І. Медикаментозна корекція порушень функціонального стану геному у хворих на генералізований пародонтит / Н.І. Кукурудз, Л.Є. Ковальчук, В.І. Герелюк // Вісник стоматології. – 2006. – № 2. – С. 31–37.

187. Курбатова С.С. Особенности застосування нестероїдних протизапальних препаратів у комплексній терапії генералізованого пародонтиту / С.С. Курбатова, В.І. Горелюк // Архів клін. медицини. – 2005. – № 2 (8). – С. 28–32.

188. Кучумова Е.Д. Применение новых противовоспалительных средств в комплексе лечебно-профилактических мероприятий при заболеваниях пародонта / Е.Д. Кучумова, А.А. Леонтьев, О.В. Калинина // Пародонтология. – 2008. – №1. – С. 19–24.

189. Лабораторные методы исследования системы гемостаза / В.П. Балуда, З.С. Баркаган, Б.И. Кузник [и др.]. – Томск : Изд-во Томского ун-та, 1980. – 320 с.

190. Левицкий А.П. Дисбиотические аспекты патогенеза стоматологических заболеваний / А.П. Левицкий // Стоматолог. – 2011. – № 6. – С. 32–35.
191. Левицкий А.П. Лизоцим вместо антибиотиков / А.П. Левицкий. – Одесса : КП ОГТ, 2005. – 74 с.
192. Левицкий А.П. Методы определения активности эластазы и ее ингибиторов / А.П. Левицкий, А.В. Стефанов. – Киев : ГФЦ, 2002. – 15 с.
193. Левицкий А.П. Физиологическая микробная система полости рта / А.П. Левицкий // Вісник стоматології. – 2007. – № 1. – С. 6–11.
194. Левицький А.П. Порівняльна ефективність застосування яєчного лізоциму та фітолізоциму при лікуванні експериментального пародонтиту / А.П. Левицький, А.І. Фурдичко // Вісник стоматології. – 2012. – № 1. – С. 2–4.
195. Леонова Л.Е. Сравнительная оценка эффективности лечения больных пародонтитом с применением остеотропных препаратов / Л.Е. Леонова, А.А. Ковтун, Г.А. Павлова // Пародонтология. – 2013. – Т. 18, № 1. – С. 32–35.
196. Леонтьев В.К. Оценка основных направлений развития стоматологии / В.К. Леонтьев, В.Т. Шестаков, В.Ф. Воронин. – Москва : Мед. книга, 2003. – 280 с.
197. Линовіцька О.В. Вибір антибактеріальних препаратів у комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту у хворих на виразкову хворобу шлунку та дванадцятипалої кишки, асоційовану з *Helicobacter pilory*: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Линовіцька О.В. – Київ, 2002. – 20 с.
198. Лисенко О.С. Клініко-експериментальне обґрунтування використання модифікованої біокераміки при хірургічному лікуванні хворих на генералізований пародонтит : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / Лисенко О.С. – Київ, 2016. – 16 с.

199. Личковська О.Л. Клініко-лабораторне обґрунтування використання фотодинамотерапії в комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / Личковська О.Л. – Івано-Франківськ, 2018. – 21 с.

200. Лісінчук М.В. Застосування про- та синбіотиків у лікуванні хворих на хронічний катаральний гінгівіт : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / Лісінчук М.В. – Львів, 2010. – 20 с.

201. Лобань Г.А. Мікробіологія, вірусологія та імунологія порожнини рота / Г.А. Лобань, В.І. Федорченко. – Полтава : Верстка, 2003. – 123 с.

202. Локальные способы применения иммуномодуляторов в комплексном лечении генерализованных заболеваний пародонта / Г.Ф. Белоклицкая, И.А. Заверная, И.А. Головня [и др.] // Вісник стоматології. – 2003. – № 1 (спец. вип.). – С. 51–53.

203. Лоскутова І. В. Імуноterapia генералізованого пародонтиту / І.В. Лоскутова, Н. М. Копельян // Фітотерапія. – 2011. – № 2. – С. 63–66.

204. Лоскутова І.В. Імунокорекція в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту у наркозалежних з токсичним гепатитом / І.В. Лоскутова, О.В. Паталаха // Фітотерапія. – 2017. – № 3. – С. 39–44.

205. Лук'янчук В.Д. Сучасний стан питання патогенезу пародонтиту та його фармакорекції (огляд літератури) / В.Д. Лук'янчук, Д.О. Гордійчук // Медицина сьогодні і завтра. – 2015. – № 2. – С. 14–22.

206. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции / Л.Д. Лукьянова // Пат. физиология. – 2011. – № 1. – С. 3–19.

207. Луцкая И.К. Диагностический справочник стоматолога : монография / И.К. Луцкая. – Москва : Мед. лит., 2010. – 384 с.

208. Луцкая И.К. Лекарственные средства в стоматологии : справочное изд. / И.К. Луцкая, В.Ю. Мартов. – Москва : Мед. лит., 2013. – 118 с.

209. Мазур И.П. Костная система и заболевания пародонта / И.П. Мазур, В.В. Поворознюк // Современ. стоматология. – 2000. – № 2. – С. 32–36.

210. Мазур И.П. Применение ибандроновой кислоты в комплексном лечении при генерализованном пародонтите в стадии обострения / И.П. Мазур, П.В. Леоненко // Укр. мед. часопис. – 2013. – № 1. – С. 65–72.

211. Мазур І.П. Порушення кісткового метаболізму у хворих на генералізований пародонтит. Клініко-експериментальне дослідження. Ч. 1 / І.П. Мазур // Імплантологія. Пародонтологія. Osteологія. – 2011. – № 4. – С. 65–68.

212. Мазур І.П. Порушення кісткового метаболізму у хворих на генералізований пародонтит. Клініко-експериментальне дослідження. Ч. 2 / І.П. Мазур // Імплантологія. Пародонтологія. Osteологія. – 2012. – № 1. – С. 85–88.

213. Мазур І.П. Порушення кісткового метаболізму у хворих на генералізований пародонтит / І.П. Мазур // Імплантологія. Пародонтологія. Osteологія. – 2012. – № 2. – С. 70–74.

214. Мазур Р. Местная антимикробная терапия активных пародонтальных карманов / Р. Мазур // Новое в стоматологии. – 2001. – № 4. – С. 78–80.

215. Маколкин В.И. Микроциркуляция в кардиологии ; под ред. член-кор. РАМН проф. В.И. Маколкина. – Москва : Визарт, 2004. – 135 с.

216. Максимовский Ю.М. Особенности клеточного иммунитета при катаральном гингивите / Ю.М. Максимовский, Т.Д. Чиркова, М.А. Ульянова // Стоматология. – 2003. – № 4. – С. 29–31.

217. Малахов В.О. Початкові стадії хронічних церебральних ішемій (патогенез, клініка, лікування, профілактика) / В.О. Малахов. – Харків, 2004. – 228 с.

218. Малая Л.Т. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы / Л.Т. Малая, А.Н. Корж, Л.Б. Балковая. – Харьков : Форсинг, 2000. – 432 с.

219. Малиновський В.Г. Профілактика оклюзійних порушень при ортопедичному лікуванні генералізованого пародонтиту : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / Малиновський В.Г. – Дніпро, 2019. – 20 с.

220. Малышев И.Ю. Стресс, адаптация и оксид азота / И.Ю. Малышев, Е.Б. Манухина // Биохимия. – 1998. – Т. 63, № 7. – С. 992–1006.

221. Манухина Е.Б. Оксид азота в сердечно-сосудистой системе: роль в адаптационной защите / Е.Б. Манухина, Н.Ю. Малышев, Ю.В. Архипенко // Вестник РАМН. – 2000. – № 4. – С. 16–21.

222. Марков Х.М. L-аргинин – оксид азота в терапии болезней сердца и сосудов / Х.М. Марков // Кардиология. – 2005. – № 6. – С. 87–95.

223. Мащенко И.С. Иммунопатогенез различных клинических форм генерализованного пародонтита / И.С. Мащенко, А.А. Гударьян, О.С. Васильковская // Вісник стоматології. – 2012. – № 2. – С. 41–46.

224. Мащенко И.С. Клинико-иммунологическое обоснование этапной иммунокорректирующей терапии в комплексном лечении обострившегося генерализованного пародонтита / И.С. Мащенко, А.Ю. Хмара // Вісник стоматології. – 2008. – № 3. – С. 23–28.

225. Мащенко И.С. Причины устойчивости основных пародонтальных возбудителей к антибактериальной терапии у больных с быстро прогрессирующим генерализованным пародонтитом / И.С. Мащенко, А.А. Гударьян, А.С. Дорогина // Вісник стоматології. – 2013. – № 4. – С. 35–41.

226. Мащенко И.С. Сравнительная оценка параметров клеточного иммунитета в зависимости от микробиологической особенности различных типов клинического течения генерализованного пародонтита / И.С. Мащенко, А.А. Гударьян // Вісник стоматології. – 2006. – № 4. – С. 32–37.

227. Мащенко И.С. Этиотропное и патогенетическое обоснование дифференцированных подходов к терапии генерализованного пародонтита / И.С. Мащенко, А.В. Самойленко, К.Н. Косенко // Вісник стоматології. – 2002. – № 4. – С. 23–27.

228. Мащенко І.С. Запальні та дистрофічні захворювання пародонта : навч. посіб. / І.С. Мащенко. – Дніпропетровськ : АРТ-Прес, 2003. – 241 с.
229. Мащенко І.С. Болѐзни пародонта / І.С. Мащенко – Днепропетровск : Коло, 2003. – 273 с.
230. Мащенко І.С. Роль відновлення нормобіозу пародонтальних тканин після етіотропної антибактеріальної терапії у хворих на генералізований пародонтит / І.С. Мащенко, А.В. Самойленко // Вісник стоматології. – 2000. – № 3. – С. 102–105.
231. Мелехов С.В. Состояние местного иммунитета и микробиоценоза полости рта у больных хроническим генерализованным пародонти том / С.В. Мелехов, Н.В. Колесникова, Е.С. Овчаренко // Пародонтология. – 2013. – Т. 18, № 1. – С. 3–9.
232. Мельничук А.С. Досвід дослідження стану оклюзійних співвідношень у хворих на генералізований пародонтит, які потребують ортопедичного лікування незнімними конструкціями за допомогою системи «Т-Scan» / А.С. Мельничук // Галицький лікар. вісник. – 2018. – Т. 25, № 3. – С. 19–25.
233. Мельничук Г.М. Генералізований пародонтит і пародонтоз: маркери спадкової схильності, патогенетичні механізми метаболічних порушень та їх комплексна корекція : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : спец. 14.01.21 «Стоматологія» / Мельничук Г.М. – Одеса, 2008. – 33 с.
234. Мельничук Г.М. Гінгівіт, пародонтит, пародонтоз: особливості лікування : навч. посіб. – Вид. 2-ге, доп. / Г.М. Мельничук, М.М. Рожко. – Івано-Франківськ, 2004. – 282 с.
235. Мельничук Г.М. Корекція епігенетичних порушень у хворих на генералізований пародонтит під впливом комплексного лікування / Г.М. Мельничук // Современ. стоматология. – 2011. – № 2. – С. 18–22.
236. Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники / Г.А. Меркулов. – Ленинград : Медицина, 1969. – 424 с.

237. Методы анализа мукоадгезии: от фундаментальных исследований к практическому применению в разработке лекарственных форм / Е.А. Киржанова, В.В. Хуторянский, Н.Г. Балабушевич [и др.] // Разработка и регистрация лекарств. средств. – 2014. – № 8. – С. 34–37.

238. Механизмы отсроченной гибели нейронов при острой церебральной ишемии в эксперименте / М.З. Беридзе, И.Т. Урушадзе, Р.Р. Шакаришвили // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт (прилож.). – 2001. – № 3. – С. 35–40.

239. Микитенко А.О. Патогенетичне обґрунтування ефективності мультипробіотикотерапії у хворих на генералізований пародонтит (експериментально-клінічне дослідження) : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.04 «Патологічна фізіологія» / Микитенко А.О. – Суми, 2015. – 20 с.

240. Микитенко А.О. Стан антиоксидантної системи при використанні мультипробіотика «Симбітер омега» в лікуванні хронічного генералізованого пародонтиту / А.О. Микитенко, К.С. Непорада, Д.С. Янковський // Укр. мед. альманах. – 2014. – Т. 17, № 2. – С. 48–50.

241. Мікробіологічне обґрунтування застосування медикаментозної композиції з аргініном для лікування хворих із захворюваннями пародонта / О.С. Куваєв, А.В. Борисенко, Г.В. Відерська, Г.Л. Лєснухіна // Укр. наук.-мед. молодіж. журн. – 2016. – № 2. – С. 76–80.

242. Мінцер О.П. Оброблення клінічних і експериментальних даних у медицині / О.П. Мінцер, Ю.В. Вороненко, В.В. Власов. – Київ : Вища школа, 2003. – 350 с.

243. Модина Т.Н. Патогенетические критерии диагностики и лечения различных форм быстро прогрессирующего пародонтита : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Модина Т.Н. – Москва, 2002. – 43 с.

244. Мозгова Н.В. Вазокорегуюча терапія у комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / Мозгова Н.Ф. – Одеса, 2007. – 19 с.

245. Назарян Р.С. Патогенетичне обґрунтування корекції аліментарного фактора у комплексному лікуванні хвороб пародонта : автореф. дис. .. д-ра мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / Назарян Р.С. – Київ, 2006. – 40 с.

246. Нарушения микроциркуляции в тканях пародонта у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом в сочетании с метаболическим синдромом / Е.К. Кречина, О.А. Зорина, А.М. Молчанов, А.М. Шилов // Стоматология. – 2016. – Т. 95, № 1. – С. 27–30.

247. Нейко Н.В. Особливості перебігу генералізованого пародонтиту у хворих на ревматоїдний артрит: вплив структурно-функціонального стану кісткової тканини : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Нейко Н.В. – Полтава, 2003. – 20 с.

248. Непокупна-Слободянюк Т.С. Комплексна терапія хворих на хронічний генералізований пародонтит із застосуванням короткочасної та довготривалої антибіотикотерапії азитроміцином : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / Непокупна-Слободянюк Т.С. – Полтава, 2015. – 19 с.

249. Неспрядько В.П. Диагностика травматической окклюзии и планирование ортопедических мероприятий при генерализованном пародонтите (обзор литературы) / В.П. Неспрядько, А.Е. Захарова, Я.С. Закут // Сучасна стоматологія. – 2018. – № 5. – С. 62–67.

250. Николаева А.В. Макро-микроскопические исследования зубо-челюстной системы крыс при воздействии на верхний шейный симпатический узел / А.В. Николаева // Материалы к макро-микроскопической анатомии. – Киев, 1965. – Вып. 3. – С. 96–101.

251. Обґрунтування складу медикаментозної композиції з аргініном для лікування хворих на генералізований пародонтит / А.В. Борисенко, О.С. Куваєв, Г.Л. Леснухіна, Г.В. Відерська // Новини стоматології. – 2016. – № 3. – С. 8–13.

252. Оболонская А.А. Нехирургический способ реконструкции межзубных сосочков при реставрации апроксимальных кариозных полостей как один из этапов реабилитации пациентов с генерализованным пародонтитом / А.А. Оболонская // Лікарська справа. – 2015. – № 5/6. – С. 110–116.

253. Обоснование и оценка эффективности местной комбинированной (противовоспалительной, антибактериальной и иммуностропной) терапии в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / Н.В. Плескановская, Е.В. Ипполитов, В.Н. Царев [и др.] // Стоматология. – 2013. – № 1. – С. 26–30.

254. Обоснование применения фосфорно-кальциевых препаратов в практической стоматологии / Т.В. Наглых, Е.Н. Рябоконь, Л.В. Стебелянко [и др.] // Укр. морфологічний альманах. – 2008. – № 3. – С. 175–176.

255. Огієнко С.А. Удосконалення операції мукогінгівоостеопластики при лікуванні хворих на генералізований пародонтит II–III ступеня : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.22 «Стоматологія» / Огієнко С.А. – Івано-Франківськ, 2019. – 19 с.

256. Особенности влияния хлоргексидинсодержащих препаратов на состояние микробиоценоза полости рта у больных пародонтитом / В.Н. Царев, В.И. Чувилкин, Н.А. Мегрелишвили, Салем Рамиль // Пародонтология. – 2003. – № 2 (27). – С. 57–60.

257. Особенности метаболизма оксида азота при использовании на этапе этиотропного лечения больных генерализованным пародонтитом (фаза I) гигиенического комплекса «Colgate» / Г.Ф. Белоклицкая, О.В. Ашаренкова, О.О. Протункевич, Э.М. Павленко // Современ. стоматология. – 2012. – № 2. – С. 35–38.

258. Особенности микроциркуляторных нарушений при воспалительных заболеваниях пародонта / Е.К. Кречина, Ф.К. Мустафина, Н.В. Ефремова [и др.] // Стоматология. – 2014. – № 6. – С. 28.

259. Особенности микроциркуляции в тканях пародонта у пациентов с артериальной гипертензией в процессе ортопедического лечения с использованием имплантатов / М.Г. Дзгоева, Ф.Л. Тибилова, З.Г. Дзгоева [и др.] // Современ. ортопедическая стоматология. – 2018. – № 30. – С. 6–8.

260. Островская Л.Ю. Показатели цитокинового профиля в оценке течения и эффективности лечения хронического генерализованного пародонтита у пациентов с язвенной болезнью желудка // Л.Ю. Островская, А.В. Лепилин, Д.В. Каргин // Рос. стомат. журн. – 2008. – № 4. – С. 14–19.

261. Островский А.В. Биохимические показатели ротовой жидкости у больных хроническим катаральным гингивитом и генерализованным пародонти том начальной-I и I степени / А.В. Островский // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Т. 2, № 2 (108). – С. 56–57.

262. Павелко Н. М. Клініко-патогенетичне обґрунтування застосування препаратів екстракту гінкго білоба в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.21 «Стоматологія» / Павелко Н. М. – Івано-Франківськ, 2011. – 20 с.

263. Павленко О.В. Лікувально-реабілітаційні заходи у хворих на генералізований пародонтит / О.В. Павленко, І.П. Мазур // Новини стоматології. – 2003. – № 2. – С. 4–8.

264. Панкин В.З. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / В.З. Панкин, А.К. Тихазе, Ю.Н. Беленков // Кардиология. – 2000. – № 7. – С. 48–61.

265. Пародонтоцид: вкусный и ароматный геноцид гингивита / И.М. Макеева, А.Ю. Туркина, М.А. Полякова [и др.] // Стоматолог Инфо. – 2014. – № 4. – С. 20–22.

266. Пат. 16048 Спосіб оцінки дисбактеріозу порожнини рота / Левицький А.П., Макаренко О.А., Селіванська І.О., Почтар В.М., Гончарук С.В. ; опубл. 17.07.2006. – Бюл. 7.

267. Пат. 31012 Спосіб моделювання дисбіозу (дисбактеріозу) / Левицький А.П., Селіванська І.О., Цісельський Ю.В. [та ін.] ; № u 2007 11609 ; заявл. 22.10.2007 ; опубл. 25.03.2008. – Бюл. 6.

268. Пат. 43140 МПК (2009) G01N 33/48. Спосіб оцінки ступеня дисбіозу (дисбактеріозу) органів і тканин / Левицький А.П., Деньга О.В., Селіванська І.О., Почтар В.М., Гончарук С.В. ; опубл. 10.08.2009. – Бюл. 15.

269. Пат. 97987, Україна, МПК А 61 К 6/00. Фармакологічна композиція для лікування і профілактики / Куваєв О.С. ; патентовласник Куваєв Олексій Сергійович. – № u 2014 12221 ; заявл. 12.11.2014 ; опубл. 10.04.2015. – Бюл. 7.

270. Паталаха О.В. Комплексне лікування генералізованого пародонтиту в наркозалежних, хворих на токсичний гепатит // О.В. Паталаха, І.В. Лоскутова // Вісник наук. досліджень. – 2018. – № 2. – С. 103–109.

271. Пашаев Ч.А. Рационализация подходов по комплексному консервативному лечению воспалительных заболеваний пародонта / Ч.А. Пашаев, Р.М. Мамедов // Вісник стоматології. – 2010. – № 2. – С. 67–71.

272. Перова А.И. Патогенетические основы применения лецитиновых препаратов как средств профилактики и лечения пародонтита (обзор литературы) / А.И. Перова, А.П. Левицкий, Ю.Г. Чумакова // Укр. стомат. альманах. – 2002. – № 2. – С. 53–58.

273. Петренко Ю.М. Новые источники окиси азота, их возможная физиологическая роль и значение / Ю.М. Петренко, Д.А. Шашаурин, В.Ю. Титов // Эксперим. и клин. фармакология. – 2001. – № 2. – С. 72–79.

274. Петрушанко Т.О. Епідеміологія захворювань пародонту у осіб молодого віку / Т.О. Петрушанко // Укр. мед. альманах. – 2000. – Т. 3, № 2. – С. 204–207.

275. Пиндус Т. О. Зміни в гуморальній та клітинній ланці місцевого імунітету у хворих на генералізований катаральний гінгівіт різної етіології / Т.О. Пиндус // Современ. стоматология. – 2005. – № 4. – С. 57–59.

276. Поворознюк В.В. Костная система и заболевания пародонта / В.В. Поворознюк, И.П. Мазур. – Киев, 2003. – 446 с.

277. Покровский В.И. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства / В.И. Покровский, Н.А. Виноградов // Тер. архив. – 2005. – № 1. – С. 82–87.

278. Порівняльне дослідження ефективності протизапальної композиції та препарату «Тантум Верде» в комплексній терапії хворих на генералізований пародонтит / А.В. Борисенко, О.С. Куваєв, В.Г. Столяр, К.О. Мяківський // Современ. стоматология. – 2015. – № 4. – С. 48–50.

279. Применение стимуляторов остеогенеза в профилактике и лечении стоматологических заболеваний / О.А. Макаренко, Л.Н. Россаханова, И.В. Ходаков [и др.] // Вісник стоматології. – 2005. – Спец. випуск. – С. 9–12.

280. Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» : 05.04.2007, № 167. – Офіц. вид. – Київ : МОЗ України, 2007. – 70 с.

281. Проць Г.Б. Оцінка показників маркерів кісткового ремоделювання в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту / Г.Б. Проць, В.П. Пюрик, Ю.І. Солоджук // Галицький лікар. вісник. – 2016. – Т. 23, № 2. – С. 34–36.

282. Пюрик В.П. Підвищення ефективності мукогінгівоостеопластики в лікуванні хворих на тяжку форму генералізованого пародонтиту шляхом множинної пенетрації періосту / В.П. Пюрик, С.А. Огієнко, Т.Ю. Огієнко // Галицький лікар. вісник. – 2016. – Т. 23, № 2. – С. 37–39.

283. Рецептатура РЦ У 20.4-13903778-032/9:2015 «Фитогель «Аргинин». Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи № 05.03.02-07/15523 від 10.04.2015.

284. Решедько Г.К. Особенности определения чувствительности микроорганизмов диско-диффузионным методом / Г.К. Решедько, О.У. Стецюк // Клин. и антимикробная химиотерапия. – 2001. – № 4 (3). – С. 348–354.

285. Рівень С-реактивного протеїну та розчинних клітинних молекул адгезії у хворих на стабільну стенокардію / Т.У. Гавриленко, О.М. Ломаковський, О.М. Корніліна [та ін.] // Укр. кардіол. журн. – 2005. – № 5. – С. 24–26.

286. Різник С.С. Застосування Імудону в комплексному лікуванні пародонтиту / С.С. Різник, Б.С. Гриник, І.П. Двудіт // Укр. стомат. альманах. – 2003. – № 2. – С. 36–38.

287. Різник С.С. Клінічні аспекти застосування корвітину в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту / С.С. Різник, Ю.Б. Різник // Актуальні проблеми медицини, фармації та біології. – 2014. – № 7. – С. 13–18.

288. Різник Ю.Б. Обґрунтування корекції дисфункції ендотелію судин пародонту в комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / Різник Ю.Б. – Львів, 2016. – 20 с.

289. Різник Ю.Б. Мікроциркуляторні порушення пародонту у хворих на генералізований пародонтит / Ю.Б. Різник // XIV Конгрес Світової федерації українських лікарських товариств : матеріали (4–6 жовтня 2012 р., м. Донецьк). – Донецьк ; Київ ; Чикаго, 2012. – С. 349.

290. Рожко М.М. Особливості лікування та профілактики захворювань тканин пародонта у жителів екологічно забруднених регіонів Прикарпаття : метод. рекомендації / М.М. Рожко, І.З. Чубій. – Івано-Франківськ, 2018. – 17 с.

291. Розробка та ефективність нових методів профілактики та лікування запальних захворювань пародонту / Н.О. Бас, О.М. Давиденко, В.А. Чумаченко [та ін.] // Вісник стоматології. – 2008. – № 1. – С. 22–23.

292. Розсаханова Л.М. Порівняльна антиоксидантна ефективність препаратів, що містять біофлавоноїди / Л.М. Розсаханова, А.П. Левицький, О.А. Макаренко // Одеський мед. журн. – 2004. – № 1. – С. 21–24.

293. Роль окислительного стресса в механизмах формирования демиелинизирующего процесса при рассеянном склерозе / Л.И. Рейхерт, С.М. Быченко, О.А. Кичерова [и др.] // Неврологический вестник им. Бехтерева. – 2006. – Т. 38, вып. 3–4. – С. 40–45.

294. Роль оксида азота в механизмах воспаления / А.И. Гоженко, В.П. Бабий, С.Г. Котюжинская, И.В. Николаевская // Эксперим. и клин. медицина. – 2001. – № 3. – С. 13–17.

295. Роль оксида азота в особенностях клинических проявлений рассеянного склероза / О.А. Тенина, Л.И. Рейхерт, С.М. Быченко [и др.] // Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики наиболее распространенных заболеваний внутренних органов : материалы IV Терапевт. форума. – Тюмень, 2005. – С. 75.

296. Романишин С.С. Динаміка клінічних показників у хворих на генералізований пародонтит II ступеня в ранні та віддалені терміни під впливом зинаксину / С.С. Романишин // Галицький лікар. вісник. – 2014. – Т. 21, № 3. – С. 65–68.

297. Романишин С.С. Дослідження клінічних особливостей перебігу генералізованого пародонтиту в ранні та віддалені терміни під впливом зинаксину / С.С. Романишин // Архів клін. медицини. – 2014. – № 2 (ч. 1). – С. 101–103.

298. Савельева Н.Н. Влияние комплексной терапии с использованием иммуномодуляторов на фагоцитарную активность клеток крови больных хроническим генерализованным пародонтитом I–II степени тяжести с энтеробиозом / Н.Н. Савельева // Эксперим. і клін. медицина. – 2016. – № 4. – С. 156–160.

299. Савельева Н.Н. Оксид азота как фактор воспаления в тканях пародонта у больных хроническим генерализованным пародонтитом I–II степени тяжести на фоне паразитозов / Н.Н. Савельева // Эксперим. і клін. медицина. – 2015. – № 4. – С. 151–153.

300. Савельева Н.М. Состав микрофлоры пародонтальных кишень у пациентов с генерализованным пародонтитом на тлі паразитарних інвазій / Н.М. Савельева // Эксперим. і клін. медицина. – 2017. – № 1. – С. 120–126.
301. Сагач В.Ф. Эндотелін і серцево-судинна система / В.Ф. Сагач // Фізіол. журн. – 2008. – Т. 44, № 1–2. – С. 103–109.
302. Сажина О.С. Комплексный подход к диагностике и лечению генерализованного пародонтита с использованием гипербарической оксигенации / О. С. Сажина // Современ. стоматология. – 2013. – № 2. – С. 34–36.
303. Сажина О.С. Отдаленные результаты лечения больных генерализованным пародонтитом методом гипербарической оксигенации / О.С. Сажина // Современ. стоматология. – 2013. – № 3. – С. 40–42.
304. Салей А.П. Роль оксида азота в формировании мотивационного поведения и обучения / А.П. Салей, М.И. Рецкий // Вестник ВГУ. Серия: Химия, биология, фармация. – 2003. – № 1. – С. 75–80.
305. Самойленко І.А. Реабілітаційні заходи, тактика антиоксидантної та імунорегуючої терапії при дентальній імплантації у хворих на генералізований пародонтит : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / Самойленко І.А. – Полтава, 2016. – 22 с.
306. Саркисов Д.С. Микроскопическая техника / Д.С. Саркисов, Ю.Л. Перов. – Москва 1996. – 544 с.
307. Семина Н.А. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам / Н.А. Семина // Клин. микробиол., антимикроб. химиотерапия. – 2004. – Т. 6, № 4. – С. 306–359.
308. Сидельников П.В. Применение комбинированных антибактериальных препаратов на этапах хирургического лечения генерализованного пародонтита с использованием дентальной имплантации / П.В. Сидельников // Современ. стоматология. – 2010. – № 1. – С. 109–113.

309. Сидельников П.В. Фармакологическое сопровождение операции дентальной имплантации при генерализованном пародонтите / П.В. Сидельников, Н. И. Григ // Современ. стоматология. – 2013. – № 1. – С. 102–103.

310. Сидельникова Л.Ф. Обоснование выбора антибактериальной терапии на этапах лечения генерализованного пародонтита у пациентов с сахарным диабетом / Л.Ф. Сидельникова, И.Г. Дикова, С.М. Захарова // Современ. стоматология. – 2016. – № 1 (80). – С. 24–27.

311. Сидельникова Л.Ф. Особенности выбора препаратов с мультинаправленным действием и их эффективность в комплексном лечении больных генерализованным пародонтитом / Л.Ф. Сидельникова, И.Г. Дикова, А.В. Видерская // Современ. стоматология. – 2006. – № 4. – С. 24–28.

312. Сидельникова Л.Ф. Пародонтопротекторные возможности лечебно-профилактических средств индивидуальной гигиены полости рта марки «Lacalut» / Л.Ф. Сидельникова, Ю.Г. Коленко, О.В. Линовицкая // Современ. стоматология. – 2007. – № 2. – С. 31–36.

313. Сидельникова Л.Ф. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов для повышения эффективности обезболивания при лечении генерализованного пародонта в фазе 1 и фазе 2 / Л.Ф. Сидельникова, П.В. Сидельников, Н.И. Григ // Современ. стоматология. – 2011. – № 2. – С. 23–26.

314. Скидан К.В. Обґрунтування застосування пробіотиків для профілактики загострення генералізованого пародонти ту : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.21 «Стоматологія» / Скидан К.В. – Одеса, 2007. – 20 с.

315. Слюсаренко Н.Я. Шляхи підвищення ефективності методу направленої тканинної регенерації у хворих на генералізований пародонтит : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / Слюсаренко Н.Я. – Київ, 2014. – 18 с.

316. Соколова И.И. Роль возрастного фактора в развитии заболеваний пародонта / И.И. Соколова, Н.Н. Савельева // Эксперим. і клін. медицина. – 2013. – № 2. – С. 164–169.
317. Соколова И.И. Роль гиалуронидазы в патогенезе дистрофически-воспалительных заболеваний пародонта / И.И. Соколова, Н.Л. Хлыстун, А.П. Левицкий // Вісник стоматології. – 2012. – Спец. вып. № 6. – С. 125.
318. Соколова И.И. Роль гиалуронидазы в патогенезе дистрофически-воспалительных заболеваний пародонта / И.И. Соколова, Н.Л. Хлыстун, А.П. Левицкий // Вісник стоматології. – 2012. – Спец. вып. № 6. – С. 125–129.
319. Соколова І.І. Кількісні показники долонної дерматогліфіки у хворих на генералізований пародонтит зі спадковою схильністю до його розвитку / І.І. Соколова // Клін. стоматологія. – 2016. – № 1. – С. 27–32.
320. Сомова Л.М. Оксид азота как медиатор воспаления / Л.М. Сомова, Н.Г. Плехова // Вестник ДВО РАН. – 2006. – № 6. – С. 7–80.
321. Сосунов А.А. Оксид азота как межклеточный посредник / А.А. Сосунов // Соров. образоват. журн. – 2000. – Т. 6, № 12. – С. 27–34.
322. Сравнительная индексная оценка эффективности лечения больных с хроническим генерализованным пародонтитом / С.В. Пуризахидан, М.Х. Гусейнова, С.Т. Гусейнова, Н.К. Керимли // Врач-аспирант. – 2016. – № 3. – С. 86–92.
323. Сравнительная оценка клеточных и гуморальных реакций иммунитета у экспериментальных животных при системной иммунизации различными микробными вакцинами / М.Б. Луцюк, В.М. Мороз, П.К. Загниборода [и др.] // Ринологія. – 2005. – № 1. – С. 18–22.
324. Стальная И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии. – Москва : Медицина, 1977. – С. 66–68.

325. Танканаг А.В. Применение вейвлет-преобразования для анализа ЛДФ-грамм / А.В. Танканаг, Н.К. Чемерис // Применение ЛДФ в медицинской практике : материалы 4 Всерос. симп., 14–16 мая 2002 г., Пущино. – Пущино, 2002. – С. 28–38.

326. Тантум Верде® в комплексній терапії генералізованого пародонтиту у хворих з переважанням парасимпатичної нервової системи / А.В. Борисенко, В.М. Батіг, О.В. Іваніцька, А.Г. Дімітрова // Современ. стоматология. – 2017. – № 2 (86). – С. 18–21.

327. Тивоненко Л.І. Обґрунтування диференційованої антибактеріальної терапії та оцінка її ефективності у комплексному лікуванні генералізованого пародонти ту : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Тивоненко Л.І. – Київ, 2007. – 20 с.

328. Титов В.Н. Высокое содержание пальмитиновой жирной кислоты в пище – основная причина повышения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и атероматоза интимы артерий / В.Н. Титов // Клини. лаб. диагностика. – 2013. – № 2. – С. 3–10.

329. Тілігурова Н.А. Клініко-лабораторне обґрунтування диференційованого застосування препаратів адаптогенів рослинного походження в комплексному лікуванні хворих на хронічний катаральний гінгівіт і генералізований пародонти : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / Тілігурова Н.А. – Одеса, 2002. – 19 с.

330. Ткач О.Б. Експериментально-клінічне обґрунтування застосування мукозального гелію, модифікованого наночастинками золота, в комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / Ткач О.Б. – Київ, 2018. – 17 с.

331. Трояненко Л.М. Особливості лікування хворих на генералізований пародонтит з різними формами симптоматичного гінгівіту : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / Трояненко Л.М. – Одеса, 2016. – 20 с.

332. Трухачева Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н.В. Трухачева. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 379 с.

333. Удод О.А. Характеристика каріозного ураження контактних поверхонь бічних зубів у хворих на генералізований пародонтит / О.А. Удод, Г.О. Оболюнська // Лікарська справа. – 2017. – № 3/4. – С. 127–130.

334. Усманова Ш.Р. Патогенетические особенности течения генерализованного пародонтита у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения / Ш.Р. Усманова, А.А. Хаджиметов // Казан. мед. журн. – 2016. – Т. 97, № 5. – С. 720–722.

335. Факторы агрессии и факторы защиты в патологии пародонта воспалительного характера (обзор литературы) / Л.М. Цепов, А.И. Николаев, Е.А. Михеева [и др.] // Пародонтология. – 2004. – № 1. – С. 3–7.

336. Фастовець О.О. Матриксна металопротеїназа-8 у ранній діагностиці генералізованого пародонтиту / О.О. Фастовець, А.Ю. Лукаш // Запорожский мед. журн. – 2018. – Т. 20, № 5. – С. 723–728.

337. Ферментативний метод оцінки стану кісткової тканини / А.П. Левицький, О.А. Макаренко, І.В. Ходаков, Ю.В. Зеленіна // Одеський мед. журн. – 2006. – № 3. – С. 17–21.

338. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков : метод. рекомендации / А.П. Левицкий, О.А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.]. – Киев : ГФЦ, 2007. – 22 с.

339. Характер змін маркерів гіпоксично-метаболичного стану тканин пародонту в динаміці комплексного лікування хворих на хронічний катаральний гінгівіт і генералізований пародонтит / А.В. Борисенко, Т.М. Кучмеровська, І.А. Воловик [та ін.] // Современ. стоматология. – 2017. – № 5 (89). – С. 20–25.

340. Хоменко Л.А. Заболевания пародонта у лиц молодого возраста: проблема риска и диагностики / Л.А. Хоменко, Н.В. Биденко, Е.И. Остапко // Стоматолог. – 2006. – № 1–2. – С. 54–57.

341. Худякова М.Б. Застосування ліпосомального кверцетин-лецитинового комплексу при лікуванні хворих на генералізований пародонти : автореф. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / Худякова М.Б. – Харків, 2010. – 18 с.

342. Цепов Л.М. Диагностика, лечение и профилактика заболеваний пародонта / Л.М. Цепов, А.И. Николаев, Е.А. Михеева. – 3-е изд., испр. и доп. – Москва : МЕДпресс-информ, 2008. – 272 с.

343. Циганова І. В. Обґрунтування застосування остеопластичних аутологічних біоматеріалів в комплексній терапії хворих на хронічний генералізований пародонтит : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / Циганова І.В. – Одеса, 2016. – 19 с.

344. Чекман І.С. Наночастинки: властивості та перспективи застосування / І.С. Чекман // Укр. біохім. журн. – 2009. – № 1. – С. 122–129.

345. Чубій І.З. Лікування генералізованого пародонтиту початкового ступеня розвитку в осіб, які проживають на екологічно забруднених територіях Прикарпаття / І.З. Чубій, М.М. Рожко // Укр. стома тол. альманах. – 2015. – №6. – С. 5–8.

346. Чумакова Ю.Г. Генерализованный пародонтит: структура нуждемости в специализированной стоматологической помощи / Ю.Г. Чумакова // Вісник стоматології. – 2007. – № 6. – С. 24–31.

347. Чумакова Ю.Г. Патогенетическое обоснование методов комплексного лечения генерализованного пародонтита (клинико-экспериментальное исследование : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматология» / Чумакова Ю.Г. – Одеса, 2007. – 42 с.

348. Чумакова Ю.Г. Роль місцевих чинників порожнини рота у розвитку пародонтиту / Ю.Г. Чумакова // Імплантологія, пародонтологія, остеологія. – 2008. – № 3. – С. 70–75.

349. Шкрібнюк Р.Ю. Індексна оцінка стану пародонта у хворих із початковими формами генералізованого пародонтиту на тлі цукрового діабету І типу з діабетичною кардіоміопатією / Р.Ю. Щербак // Укр. стомат. альманах. – 2015. – № 6. – С. 9–12.

350. Экзогенные доноры оксида азота и ингибиторы NO-синтеза / А.П. Арзамасцев, И.С. Северина, Н.Б. Григорьев, В.Г. Граник // Вестник РАМН. – 2003. – № 12. – С. 88–95.

351. Экспериментальные методы исследования стимуляторов остеогенеза : метод. рекомендации / А.П. Левицкий, О.А. Макаренко, О.В. Деньга [и др.]. – Киев : ГФЦ, 2005. – 50 с.

352. Эпидемиологические взаимосвязи пародонтита, дисбиоза кишечника, атерогенной дислипидемии при метаболическом синдроме / Н.Б. Петрухина, О.А. Зорина, И.М. Рабинович, А.М. Шилов // Стоматология. – 2015. – Т. 94, № 2. – С. 16–19.

353. Эффективность сочетанного применения цитофлавина и когнитивной психотерапии в лечении генерализованного пародонтита у пациентов пожилого возраста / А.З. Ашоур, В.Г. Белов, Ю.А. Парфенов [и др.] // Стоматология. – 2016. – Т. 95, № 2. – С. 14–17.

354. Ярмошук І.Р. Біохімічні зміни під впливом комплексного лікування хворих на генералізований пародонтит з остеопенією / І.Р. Ярмошук // Галицький лікар. вісник. – 2018. – Т. 25, № 3. – С. 41–43.

355. Ярмошук І.Р. Зміни денситометричних показників при комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту у хворих з остеопенією / І.Р. Ярмошук, М.М. Рожко, Л.І. Пелехан // Архів клін. медицини. – 2016. – № 2. – С. 54–56.

356. Ярмошук І.Р. Підвищення ефективності хірургічного лікування хворих на генералізований пародонтит з остеопенією / І.Р. Ярмошук, М.М. Рожко, Л.І. Пелехан // Галицький лікар. вісник. – 2016. – Т. 23, № 2. – С. 82–86.

357. Ярова С.П. Взаємозв'язок системи оксиду азоту й ейкозаноїдів при генералізованому пародонтиті / С.П. Ярова, А.Д. Желдакова // Укр. стомат. альманах. – 2013. – № 6. – С. 53–55.

358. Ярова С.П. Роль судинних змін у розвитку і перебігу генералізованого пародонтиту / С.П. Ярова, Н.В. Мозгова // Укр. стомат. альманах. – 2004. – № 3–4. – С. 23–26.

359. A pilot study of LXargiX nine supplementation on functional capacity in peripheral arterial disease / R.K. Oka, A. Szuba, J.C. Giacomini [et al.] // Vascular Med. – 2005. – Vol. 10, № 4. – P. 265–274.

360. Amino acids and immune function / P. Li, Y.L. Yin, D.F. Li [et al.] // Br. J. Nutr. – 2007. – Vol. 98. – P. 237–252.

361. Apoptotic neutrophils and nitric oxide regulate cytokine production by iFN γ -stimulated macrophages / T. Shibata, K. Nagata, Y. Kovayaghi // Cytokine. – 2011. – Vol. 53, № 2. – P. 191–195.

362. Arginine transport via cationic amino acid transporter 2 plays a critical regulatory role in classical or alternative activation of macrophages / A. Yeramian, L. Martin, N. Serrat [et al.] // J. Immunol. – 2006. – Vol. 176. – P. 5918–5924.

363. Arnal J. Endothelium-derived nitric oxid and vascular physiology / J. Arnal, A. Dinh-Xuan, M. Pueyo // Cell Mol. Life Sci. – 1999. – Vol. 55, № 8–9. – P. 1078–1087.

364. Auchus A. Vascular MCI: exploratory experience with definition and course / A. Auchus, C. Chen // 2nd Congress of the International Society for Vascular Behavioural and Cognitive Disorders (Vas-Cog) : Abstract book. – Florence, 2005. – P. 26.

365. Bancroft J.D. Theory and practice of histological techniques / J.D. Bancroft, A. Stevens. – 2nd edn. – L. : Churchill Livingstone, 1990. – 740 p.

366. Borisenko A.V. Parodont-protective action of oral gel «Arginine» applications in rats with intestinal dysbiosis which received a high-fat diet / A.V. Borisenko, A.S. Kuvaev, A.P. Levitsky // J. Education, Health and Sport. – 2015. – Vol. 5, № 3. – P. 294–302.

367. Borysenko A.V. Experimental and clinical substantiation of nitric oxide metabolism correction in the complex therapy of patients with generalized periodontitis / A.V. Borysenko, A.S. Kuvayev, A.V. Viderskaya // Укр. наук.-мед. молодіж. журн. – 2015. – № 4. – С. 108–111.

368. Brown G. Nitric oxide and mitochondria / G. Brown // Front biosci. – 2007. – № 12. – P. 1024–1033.

369. Chatterjee A. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation / A. Chatterjee, J. D. Catravas // Vascul. Pharmacol. – 2008. – Vol. 49, № 4–6. – P. 134–140.

370. Choi B.M. Nitric oxide priming protects nitric oxide-mediated apoptosis. Nitric oxide priming protects nitric oxide-mediated apoptosis via heme oxygenase-1 induction / B.M. Choi, H.O. Pae, H.T. Chung // Free Radic. Biol. Med. – 2003. – Vol. 34. – P. 1136–1145.

371. Comparison of the salivary and the serum nitric oxide levels in chronic and aggressive periodontitis: a biochemical study / N. ManiSundar, V. Krishnan, S. Krishnaraj [et al.] // J. Clin. Diagnost. Research. – 2013. – Vol. 7, № 6. – P. 1223–1227.

372. Concomitant treatment with oral L-arginine improves the efficacy of surgical angiogenesis in patients with severe diffuse coronary artery disease: the Endothelial Modulation in Angiogenic Therapy randomized controlled trial / M. Ruel, R.S. Beanlands, M. Lortie [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2008. – Vol. 135, № 4. – P. 762–770.

373. Correction of nitric oxide metabolism in the complex therapy of patients with generalized periodontitis / A.V. Borysenko, A.S. Kuvayev, O.V. Kononova, S.I. Palamarchuk // J. Med. Dentistry. – 2016. – Vol. 6. – P. 84–87.

374. Diodati J.G. Effect of atherosclerosis on endothelium-dependent inhibition of platelet activation in humans / J.G. Diodati, D.M. Dakak // Circulation. – 2000. – Vol. 98. – P. 17–24.

375. Effect of L-arginine on blood pressure in pregnancy-induced hypertension: a randomized placebo-controlled trial / I. Neri, V.M. Jasonni, G.F. Gori [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* – 2006. – Vol. 19, № 5. – P. 277–281.

376. Effect of oral L-arginine on blood pressure and symptoms and endothelial function in patients with systemic hypertension, positive exercise tests, and normal coronary arteries / A. Pallosi, G. Fragasso, P. Piatti [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2004. – Vol. 93, № 7. – P. 933–935.

377. Effectiveness of scaling and root planning versus modified Widman flap on nitric oxide synthase and arginase activity in patients with chronic periodontitis / C. Güllü, N. Ozmeric, B. Tokman [et al.] // *J. Periodontal. Res.* – 2005. – Vol. 40. – P. 168–175.

378. Effects of nitric oxide synthase inhibition and L-arginine on renal haemodynamics in young patients at high cardiovascular risk / M.P. Schlaich, S. Oehmer, M.P. Schneider [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2007. – Vol. 192, № 1. – P. 155–160.

379. Equivalent effect of the generic and the reference atorvastatin on the modifiable factors composing the calculated absolute coronary risk / M. Boh, G. Opolski, P. Poredos [et al.] // 75th Congress of European Atherosclerosis Society. – Prague, 2005. – P. 23–24.

380. Estimation of NO as an inflammatory marker in periodontitis / K.B. Menaka, A. Ramesh, B. Thomas, N.S. Kumari // *J. Indian. Soc. Periodontal.* – 2009. – Vol. 13. – P. 75–78.

381. Gerova M. Nitric oxide compromised hypertension: facts and enigmas / M. Gerova // *Physiol. Res.* – 2000. – Vol. 49. – P. 27–35.

382. Gerova M. patients with angiographically severe coronary artery disease / B.D. Horne, J.B. Muhlestein, J.F. Carlquist [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 36, № 6. – P. 1774–1780.

383. Green J.C. The simplified oral hygiene index / J.C. Green, J.R. Vermillion // *J. Am. Dent. Assoc.* – 1964. – Vol. 68. – P. 7–10.

384. Halcox J. Endothelial dysfunction and prognosis circulation / J. Halcox // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 653–659.

385. Heitzer T. Endothelial dysfunction, oxide stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary disease / T. Heitzer, T. Schlinzig // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – P. 2673–2678.

386. Ignarro L.J. Nitric oxide as a unique signaling molecule in the vascular system: a historical overview / L.J. Ignarro // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 53. – P. 503–514.

387. Kornman K.S. The role of local factors in the etiology of periodontal diseases / K.S. Kornman, H. Lou // *Periodontology*. – 2000. – Vol. 2. – P. 83–97.

388. Kushner I. Is high-sensitivity C-reactive protein an effective screening test for cardiovascular risk? / I. Kushner, A.R. Sehgal // *Arch. Intern. Med.* – 2002. – Vol. 162, № 8. – P. 867–869.

389. L-arginine attenuates lymphocyte activation and anti-oxidized LDL antibody levels in patients undergoing angioplasty / J. George, S.B. Shmuel, A. Roth [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2004. – Vol. 174, № 2. – P. 323–327.

390. L-arginine efficiency in MELAS syndrome. A case report / F. Moutaouakil, H. El Otmani, H. Fadel [et al.] // *Rev. Neurol. (Paris)*. – 2009. – Vol. 165, № 5. – P. 482–485.

391. L-arginine preferentially dilates stenotic segments of coronary arteries thereby increasing coronary flow / T. Lauer, P. Kleinbongard, J. Rath [et al.] // *J. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 264, № 3. – P. 237–244.

392. L-arginine supplementation in patients with gestational hypertension: a pilot study / F. Facchinetti, G.R. Saade, I. Neri [et al.] // *Hypertens Pregnancy*. – 2007. – Vol. 26, № 1. – P. 121–130.

393. Liaudet L. Biology of nitric oxide signaling / L. Liaudet, F.G. Soriano, C. Szabo // *Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 28 (suppl.), № 37. – P. 52.

394. Lind L. Endothelium-dependent vasodilatation in hypertension: a review / L. Lind, S. Gransleim // *Blood pressure*. – 2000. – Vol. 9. – P. 4–15.

395. Lovegrove J.M. Dental plaque revisited: bacteria associated with periodontal disease / J.M. Lovegrove // *J. Periodontol.* – 2004. – Vol. 87. – P. 7–21.
396. Maxwell A.J. Nutritional therapy for peripheral arterial disease: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial of HeartBar / A.J. Maxwell, B.E. Anderson, J.P. Cooke // *Vascular Medicine.* – 2000. – Vol. 5, № 1. – P. 11–19.
397. Micrometastasis to Lymph Nodes in Stage I Left Lung Cancer Patients / R. Kawano, E. Hata, S. Ikeda, H. Sakaguchi // *Ann. Thorac. Surg.* – 2002. – Vol. 73. – P. 1558–1562.
398. Mild cognitive impairment with and without lacunes / M. Ahonen, S. Amici, B. Reed [et al.] // 2nd Congress of the International Society for Vascular Behavioural and Cognitive Disorders (Vas-Cog) : Abstract book. – Florence, 2005. – P. 21.
399. Mühlemann H.R. Gingival sulcus bleeding – a leading symptom in initial gingivitis / H.R. Mühlemann, S. Son // *Helv. Odontol. Acta.* – 1971. – Vol. 15. – P. 107–110.
400. Naderpour M. Dietary L-arginine and cutaneous wound healing / M. Naderpour, J.S. Rad, E. Ayat [et al.] // *Ital. J. Anat. Embryol.* – 2008. – Vol. 113, № 3. – P. 135–142.
401. Oral L-arginine improves endothelial dysfunction in patients with essential hypertension / J.P. Lekakis, S. Papathanassiou, T.G. Papaoiannou [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2002. – Vol. 86, № 2–3. – P. 317–323.
402. Oral L-arginine improves endothelial function in healthy individuals older than 70 years / S.M. Bode-Böger, J. Muke, A. Surdacki [et al.] // *Vascular Med.* – 2003. – Vol. 8. – P. 77–81.
403. Oral L-arginine improves hemodynamic responses to stress and reduces plasma homocysteine in hypercholesterolemic men / S.G. West, A. Likos-Krick, P. Brown, F. Mariotti // *J. Nutr.* – 2005. – Vol. 135, № 2. – P. 212–217.
404. Parma C. Parodontopathien / C. Parma. – Leipzig : I. A. Verlag, 1960. – 203 p.

405. Pasceri V. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells / V. Pasceri, J.T. Willerson, E.T. Yeh // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102. – P. 2165–2099.
406. Ramfjord S.P. The periodontal disease index (PDI) / S.P. Ramfjord // *J. Periodontol.* – 1967. – Vol. 38. – P. 602–606.
407. Rose L.F. Periodontal medicine / R.J. Genco, D.W. Cohen, B.L. Mealey. – Hamilton : BC Decker Inc, 2000. – 325 p.
408. Takahama U. Thiocyanate Cannot inhibit the Formation of reactive Nitrogen Species in the human oral cavity in the presence of High concentrations of nitrite: Detection of reactive nitrogen species with 4,5-diaminofluorescein / U. Takahama, S. Hirota, T. Oniki // *Chem. Res. Toxicol.* – 2006. – Vol. 19. – P. 10661073.
409. The impact of oral L-arginine supplementation on acute smoking-induced endothelial injury and arterial performance / G. Siasos, D. Tousoulis, C. Vlachopoulos [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2009. – Vol. 22, № 6. – P. 586–592.
410. The influence of two different doses of L-arginine oral supplementation on nitric oxide(NO) concentration and total antioxidant status (TAS) in atherosclerotic patients / A. Jabłeczka, P. Chęciński, H. Krauss [et al.] // *Med. Sci. Monit.* – 2004. – Vol. 10, № 1. – P. CR29–32.
411. Torzevski M. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherosclerosis / M. Torzevski, C. Rist, R.F. Mortensen // *Atherosclerosis Tromb. Vasc. Biol.* – 2000. – Vol. 20. – P. 2094–2099.
412. Valnas T. Serum C-reactive protein level is associated with abdominal aortic aneurysm size and may be produced by aneurismal tissue / T. Valnas, T. Zubbers // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 1103–1105.
413. Velichko V. I. Development of dysbiosis in tissues of rats fed with a high fat food / V. I. Velichko, V. V. Tkachuk, A. P. Levitsky // *J. Health Sciences*. – 2014. – Vol. 4, № 12. – P. 84–92.

414. Verma S. C-reactive protein: structure affects function / S. Verma, P.E. Szmitko, E.T. Yeh // *Circulation* – 2004. – Vol. 109. – P. 1914–1917.

415. Wu G. Arginine metabolism in mammals. Metabolic and therapeutic aspects of amino acids in clinical nutrition / G. Wu, S.M. Jr. Morris. – Boca Raton : CRC Press, 2004. – P. 153–167.

416. Zamora R. Inducible nitric oxide synthase and inflammatory diseases / R. Zamora, V. Vodovotz, T.R. Billiar // *Molec. Med.* – 2000. – Vol. 6, № 5. – P. 347–373.

ДОДАТОК 1
СПИСОК НАУКОВИХ ПУБЛІКАЦІЙ АВТОРА
ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Експериментальне та клінічне обґрунтування застосування препаратів з аргініном у комплексній терапії хворих на генералізований пародонтит / А.В. Борисенко, А.П. Левицький, О.С. Куваєв, О.В. Кононова // Інновації в стоматології. – 2015. – № 3. – С. 27–32.
2. Порівняльне дослідження ефективності протизапальної композиції та препарату «Тантум Верде» в комплексній терапії хворих на генералізований пародонтит / А.В. Борисенко, О.С. Куваєв, В.Г. Столяр, К.О. М'яківський // Современ. стоматология. – 2015. – № 4. – С. 48–50.
3. Borysenko A.V. Experimental and clinical substantiation of nitric oxide metabolism correction in the complex therapy of patients with generalized periodontitis / A.V. Borysenko, A.S. Kuvayev, A.V. Viderskaya // Укр. наук.-мед. молодіж. журн. – 2015. – № 4. – С. 108–111.
4. Borisenko A.V. Parodont-protective action of a gel «Arginine» applications in rats with intestinal dysbiosis which received a high-fat diet / A.V. Borisenko, A.S. Kuvayev, A.P. Levitsky // J. Education, Health and Sport. – 2015. – Vol. 5, № 3. – P. 294–302.
5. Куваєв О.С. Вплив орального гелю, який містить аргінін, на біохімічні маркери запалення і антиоксидантного захисту в сироватці крові щурів, які отримували високожировий раціон на тлі дисбіозу / О.С. Куваєв, І.В. Гінжол // Вісник стоматології. – 2015. – № 4. – С. 2–4.
6. Борисенко А.В. Гістологічне дослідження ясен щурів з кишковим дисбіозом, що отримували високожировий раціон і оральні аплікації гелю «Аргінін» / А.В. Борисенко, О.С. Куваєв, В.В. Віт // Вісник стоматології. – 2015. – № 3. – С. 2–4.

7. Визначення антибактеріальної дії компонентів медикаментозної композиції з аргініном для лікування хворих із захворюваннями пародонта / А.В. Борисенко, О.С. Куваєв, Г.Л. Леснухіна, Г.В. Відерська // Вісник проблем біології і медицини. – 2016. – № 2. – С. 306–311.
8. Обґрунтування складу медикаментозної композиції з аргініном для лікування хворих на генералізований пародонтит / А.В. Борисенко, О.С. Куваєв, Г.Л. Леснухіна, Г.В. Відерська // Новини стоматології. – 2016. – № 3. – С. 8–13.
9. Correction of nitric oxide metabolism in the complextherapy of patients with generalized periodontitis / A.V. Borysenko, A.S. Kuvayev, O.V. Kononova, S.I. Palamarchuk // J. Med. Dentistry. – 2016. – Vol. 6. – P. 84–87.
10. Мікробіологічне обґрунтування застосування медикаментозної композиції з аргініном для лікування хворих із захворюваннями пародонта / О.С. Куваєв, А.В. Борисенко, Г.В. Відерська, Г.Л. Леснухіна // Укр. наук.-мед. молодіж. журн. – 2016. – № 2. – С. 76–80.
11. Борисенко А.В. Применение препаратов аргинина в комплексной терапии генерализованного пародонтита / А.В. Борисенко, А.С. Куваєв // Стоматолог-практик. – 2016. – № 1. – С. 42–44.
12. Борисенко А.В. Застосування препаратів аргініну в комплексній терапії генералізованого пародонтиту / А.В. Борисенко, О.С. Куваєв, О.В. Кононова // Современ. стоматология. – 2017. – № 1 (85). – С. 36–38.
13. Борисенко А.В. Оцінка ефективності застосування препаратів аргініну у комплексній терапії генералізованого пародонтиту за допомогою лазерної доплерівської флоуметрії / А.В. Борисенко, О.С. Куваєв, Г.В. Відерська // Сучасна стоматологія. – 2019. – № 3 (97). – С. 28–31.
14. Пат. 97987, Україна, МПК А 61 К 6/00. Фармакологічна композиція для лікування і профілактики / Куваєв О.С. ; патентовласник Куваєв Олексій Сергійович. – № u 2014 12221 ; заявл. 12.11.2014 ; опубл. 10.04.2015. – Бюл. 7.
15. Рецептūra РЦ У 20.4-13903778-032/9:2015 «Фитогель «Аргинин». Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи № 05.03.02-07/15523 від 10.04.2015.

ДОДАТОК 2

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Основні положення дисертаційної роботи були оприлюднені на засіданні кафедри терапевтичної стоматології НМУ імені О.О. Богомольця (протокол № 26 від 29 грудня 2018 року).

Апробація була проведена на засіданні Апробаційної ради «Стоматологія» Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (протокол № 3 від 5 грудня 2019 року).

Результати досліджень та основні положення дисертаційної роботи доповідались та обговорювались на науково-практичному симпозіумі Асоціації стоматологів України «Сучасні аспекти стоматологічної допомоги в Україні» (Київ, 2018).

ДОДАТОК 3

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. головного лікаря

КЗ «Криворізька міська

стоматологічна клінічна

поліклініка №2» КМР

О. А. Єрмаков

" " _____



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження : " Фармакологічна композиція для лікування і профілактики захворювань пародонта "

2. Установа розробник – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра терапевтичної стоматології (професор Борисенко А.В., пошукач Куваєв О.С.), адреса: бульвар Тараса Шевченка, 13, Київ, 01601.

3. Джерело інформації – Борисенко А.В., Левицький А.П., Куваєв О.С., Кононова О.В. Експериментальне та клінічне обґрунтування застосування препаратів з аргініном у комплексній терапії хворих на генералізований пародонтит. Інновації в стоматології. 2015. № 3. С. 27-32.

Патент. 97987, МПК А61К 6/00 (2006.01). Фармакологічна композиція для лікування і профілактики захворювань пародонта / Куваєв О.С. ; патентовласник: Куваєв Олексій Сергійович. – № у 201412221; заявл. 12.11.2014 ; опубл. 10.04.2015. – Бюл. 7.

4. Автор: Куваєв О.С.

5. Де та коли впроваджено: КЗ «Криворізька міська стоматологічна клінічна поліклініка №2» КМР

6. Загальна кількість клінічних спостережень: 10

7. Результати застосування методу: за період з 2017 по 2018 рр.

позитивні (кількість спостережень) – 10 пацієнтів;

невизначені (кількість спостережень) – 0 пацієнтів;

негативні (кількість спостережень) – 0 пацієнтів.

8. Ефективність впровадження підвищити ефективність лікування захворювань тканин пародонта, шляхом застосування лікувально-гігієнічних комплексів.

9. Зауваження та пропозиції: рекомендовано до практичного впровадження в лікувальний процес.

Відповідальний за впровадження:

Кронова М.С.

« » _____ 20__ р.

КЗ «Криворізька міська
стоматологічна клінічна
поліклініка №1» КМР
М.І.Бондарь

20 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження : " Фармакологічна композиція для лікування і профілактики захворювань пародонта "

2. Установа розробник – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра терапевтичної стоматології (професор Борисенко А.В., пошукач Куваєв О.С.), адреса: бульвар Тараса Шевченка, 13, Київ, 01601.

3. Джерело інформації – Борисенко А.В., Левицький А.П., Куваєв О.С., Кононова О.В. Експериментальне та клінічне обґрунтування застосування препаратів з аргініном у комплексній терапії хворих на генералізований пародонтит. Інновації в стоматології. 2015. № 3. С. 27-32.

Патент. 97987, МПК А61К 6/00 (2006.01). Фармакологічна композиція для лікування і профілактики захворювань пародонта / Куваєв О.С. ; патентовласник: Куваєв Олексій Сергійович. – № у 201412221; заявл. 12.11.2014 ; опубл. 10.04.2015. – Бюл. 7.

4. Автор: Куваєв О.С.

5. Де та коли впроваджено: КЗ «Криворізька міська стоматологічна клінічна поліклініка №1» КМР

6. Загальна кількість клінічних спостережень: 17

7. Результати застосування методу: за період з 2017 по 2018 рр.

позитивні (кількість спостережень) – 17 пацієнтів;

невизначені (кількість спостережень) – 0 пацієнтів;

негативні (кількість спостережень) – 0 пацієнтів.

8. Ефективність впровадження підвищити ефективність лікування захворювань тканин пародонта, шляхом застосування лікувально-гігієнічних комплексів.

9. Зауваження та пропозиції: рекомендовано до практичного впровадження в лікувальний процес.

Відповідальний за впровадження:

Зав.клі. Бондарь Ю.Г.

« » _____ 20__ р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор

"УМСА"

проф. В.М. Дворник

“ “



2019 р

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** "Фармакологічна композиція для лікування і профілактики захворювань пародонта"

2. **Установа розробник:** Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра терапевтичної стоматології, бульвар Тараса Шевченка, 13, Київ, 01601.

3. **Джерело інформації:** Борисенко А.В., Левицький А.П., Куваєв О.С., Кононова О.В. Експериментальне та клінічне обґрунтування застосування препаратів з аргініном у комплексній терапії хворих на генералізований пародонтит. Інновації в стоматології. 2015. № 3. С. 27-32.

Патент 97987, МПК А61К 6/00 (2006.01). Фармакологічна композиція для лікування і профілактики захворювань пародонта / Куваєв О.С.; патентовласник: Куваєв Олексій Сергійович. – № u 201412221; заявл. 12.11.2014; опубл. 10.04.2015. – Бюл. 7.

4. **Автор:** Куваєв О.С.

5. **Назва установи де відбулося впровадження:** кафедра терапевтичної стоматології Української медичної стоматологічної академії.

6. **Термін впровадження:** з січня 2017 року по жовтень 2019 року.

7. **Форма впровадження:** лекції та практичні заняття для студентів стоматологічного факультету IV та V року навчання із розділу "Захворювання пародонта".

8. **Суть впровадження:** підвищення ефективності лікування захворювань тканин пародонта, шляхом застосування лікувально-профілактичних комплексів.

9. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає, пропонується подальше впровадження в навчальний процес.

Затверджено на засіданні кафедри терапевтичної стоматології (протокол № 4 від 7.11.19).

Відповідальні за впровадження

проф. Петрушанко Т.О.

доц. Іленко Н.М.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної
(навчальної) роботи

Вінницького національного
медичного університету ім. М. І. Пирогова
д. мед. н., проф. Гумінський Ю. Й.



2019 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: " Фармакологічна композиція для лікування і профілактики захворювань пародонта "

2. Установа розробник – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра терапевтичної стоматології (професор Борисенко А.В., пошукач Куваєв О.С.), адреса: бульвар Тараса Шевченка, 13, Київ, 01601.

3. Джерело інформації – Борисенко А.В., Левицький А.П., Куваєв О.С., Кононова О.В. Експериментальне та клінічне обґрунтування застосування препаратів з аргініном у комплексній терапії хворих на генералізований пародонтит. Інновації в стоматології. 2015. № 3. С. 27-32.

Патент. 97987, МПК А61К 6/00 (2006.01). Фармакологічна композиція для лікування і профілактики захворювань пародонта / Куваєв О.С. ; патентовласник: Куваєв Олексій Сергійович. – № u 201412221; заявл. 12.11.2014 ; опубл. 10.04.2015. – Бюл. 7.

4. Автор: Куваєв О.С.

5. Де та коли впроваджено: Кафедра терапевтичної стоматології ВНМУ ім. М. І. Пирогова, вересень – жовтень 2019 року.

6. Загальна кількість клінічних спостережень: 17

7. Результати застосування методу:

позитивні (кількість спостережень) – 17 пацієнтів;
невизначені (кількість спостережень) – 0 пацієнтів;
негативні (кількість спостережень) – 0 пацієнтів.

8. Ефективність впровадження підвищити ефективність лікування захворювань тканин пародонта, шляхом застосування лікувально-гігієнічних комплексів.

9. Зауваження та пропозиції: рекомендовано до практичного впровадження в лікувальний процес.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри
терапевтичної стоматології
доктор медичних наук, професор

Шінкарук-Диковицька М. М.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор з науково-педагогічної роботи Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
проф. Гжегоцький М.Р.

2019 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: "Фармакологічна композиція для лікування і профілактики захворювань пародонта"

2. Установа розробник – Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, кафедра терапевтичної стоматології (проф. Борисенко А.В., пошукач Куваєв О.С.), адреса: бульвар Тараса Шевченка, 13, К., 01601.

3. Джерело інформації – Борисенко А.В., Левицький А.П., Куваєв О.С., Кононова О.В. Експериментальне та клінічне обґрунтування застосування препаратів з аргініном у комплексній терапії хворих на генералізований пародонтит. Інновації в стоматології. 2015. № 3. С. 27-32. Патент. 97987, МПК А61К 6/00 (2006.01). Фармакологічна композиція для лікування і профілактики захворювань пародонта /Куваєв О.С.; патентовласник: Куваєв О.С.. – № u 201412221; заявл. 12.11.2014 ; опубл. 10.04.2015. – Бюл. 7.

4. Автор: Куваєв О.С.

5. Де та коли впроваджено:

Кафедра терапевтичної стоматології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького 2017-2018 роки

6. Загальна кількість клінічних спостережень: 27

7. Результати застосування методу:

позитивні (кількість спостережень) – 26 пацієнтів;
невизначені (кількість спостережень) – 1 пацієнтів;
негативні (кількість спостережень) – 0 пацієнтів.

8. Ефективність впровадження: включено в матеріали лекцій та практичних занять кафедри, застосування лікувально-гігієнічних комплексів, що містять препарати на основі аргініну, скорочує кількість відвідувань під час лікування хворих на генералізований пародонтит, продовжує ремісію процесу.

9. Зауваження та пропозиції: рекомендовано до практичного впровадження в лікувальний процес.

Відповідальний за впровадження: завідувач кафедри терапевтичної

стоматології ЛНМУ

проф. Зубачик В.М.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної
роботи ВДНЗ України
“Буковинський державний медичний
університет”,
доцент _____ Геруш І. В.

" " _____ 20 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження " Фармакологічна композиція для лікування і профілактики захворювань пародонта "

2. Установа розробник – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра терапевтичної стоматології (професор Борисенко А.В., пошукач Куваєв О.С.), адреса: бульвар Тараса Шевченка, 13, Київ, 01601.

3. Джерело інформації – Борисенко А.В., Левицький А.П., Куваєв О.С., Кононова О.В. Експериментальне та клінічне обґрунтування застосування препаратів з аргініном у комплексній терапії хворих на генералізований пародонтит. Інновації в стоматології. 2015. № 3. С. 27-32.

Патент. 97987, МПК А61К 6/00 (2006.01). Фармакологічна композиція для лікування і профілактики захворювань пародонта / Куваєв О.С. ; патентовласник: Куваєв Олексій Сергійович. – № u 201412221; заявл. 12.11.2014 ; опубл. 10.04.2015. – Бюл. 7.

4. Автор: Куваєв О.С.

5. Установа, яка проводить впровадження: кафедра терапевтичної стоматології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці;

6. Термін впровадження: з січня 2018 по січень 2019 року

7. Загальна кількість спостережень: 15 пацієнтів

8. Форма впровадження: лекція та практичні заняття для студентів на кафедрі терапевтичної стоматології Буковинського державного медичного університету;

9. Зауваження та пропозиції: зауважень немає, пропонується подальше впровадження в навчальний процес.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри терапевтичної стоматології
ВДНЗ України “Буковинський державний
медичний університет, доцент

_____ В.М. Батіг

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор УСЦ ХНМУ

к.мед.н. Бірюкова М.М.

"

20 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: "Фармакологічна композиція для лікування і профілактики захворювань пародонта".

2. Ким запропоновано: Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра терапевтичної стоматології (професор Борисенко А.В., пошукач Куваєв О.С.), адреса: м. – Київ, 01601, бульвар Т. Шевченка, 13.

3. Джерело інформації Борисенко А.В. Експериментальне та клінічне обґрунтування застосування препаратів з аргініном у комплексній терапії хворих на генералізований пародонтит / А.В. Борисенко, А.П. Левицький, О.С. Куваєв, О.В. Кононова// Інновації в стоматології. – 2015. – № 3. С. 27-32.

Пат. 97987 Україна, МПК А61К 6/00 (2006.01). Фармакологічна композиція для лікування і профілактики захворювань пародонта / О.С. Куваєв. – № u 201412221; заявл. 12.11.2014; опубл. 10.04.2015. – Бюл. №7.

4. Де впроваджено: Де впроваджено: в лікувальний процес відділення терапевтичної стоматології УСЦ ХНМУ та кафедри терапевтичної стоматології ХНМУ.

5. Загальна кількість клінічних спостережень: 17

6. Результати застосування методу: за період з 21.10.2018 по 18.10.2019 рр.

позитивні (кількість спостережень) – 17 пацієнтів;

невизначені (кількість спостережень) – 0 пацієнтів;

негативні (кількість спостережень) – 0 пацієнтів.

7. Ефективність впровадженням за критеріями, висловленими в джерелі інформації: підвищення ефективності лікування захворювань тканин пародонту шляхом застосування лікувально-гігієнічного комплексу, до складу якого входить фармакологічна композиція із аргініном.

8. Зауваження та пропозиції: рекомендовано до практичного впровадження в лікувальний процес.

Відповідальний за впровадження:

Зав. відділенням терапевтичної стоматології

О.В. Духовська

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Івано-Франківський національний
медичний університет
проф. д-м.н.н.р.

Вакалюк І.П.

" 20 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: " Фармакологічна композиція для лікування і профілактики захворювань пародонта "

2. Установа розробник – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра терапевтичної стоматології (професор Борисенко А.В., пошукач Куваєв О.С.), адреса: бульвар Тараса Шевченка, 13, Київ, 01601.

3. Джерело інформації – Борисенко А.В., Левицький А.П., Куваєв О.С., Кононова О.В. Експериментальне та клінічне обґрунтування застосування препаратів з аргініном у комплексній терапії хворих на генералізований пародонтит. Інновації в стоматології. 2015. № 3. С. 27-32.

Патент. 97987, МПК А61К 6/00 (2006.01). Фармакологічна композиція для лікування і профілактики захворювань пародонта / Куваєв О.С. ; патентовласник: Куваєв Олексій Сергійович. – № у 201412221; заявл. 12.11.2014 ; опубл. 10.04.2015. – Бюл. 7.

4. Автор: Куваєв О.С.

5. Де та коли впроваджено:

кафедра терапевтичної стоматології ІФНМУ
з 12.02.2018 по 12. 11.2019

6. Загальна кількість клінічних спостережень: 11

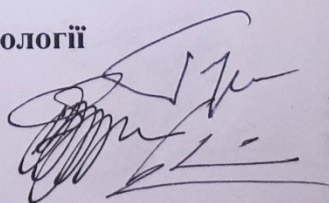
7. Результати застосування методу:

позитивні (кількість спостережень) – 11 пацієнтів;
невизначені (кількість спостережень) – 0 пацієнтів;
негативні (кількість спостережень) – 0 пацієнтів.

8. Ефективність впровадження підвищує ефективність лікування захворювань тканин пародонта, шляхом застосування лікувально-гігієнічних комплексів.

9. Зауваження та пропозиції: рекомендовано до практичного впровадження в лікувальний процес.

Відповідальний за впровадження:
зав. кафедри терапевтичної стоматології
д.мед.н. проф.
к.мед.н., доц
к.мед.н., доц



Герелюк В.І.
Кукурудз Н.І.
Плавюк Л.Ю.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної роботи,
міжнародних зв'язків та аспірантури
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця
д.мед.н., професор Скрипник Р.Л.

" " 2019 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: "Обґрунтування механізму пародонтопротекторної дії медикаментозної композиції з аргініном"

2. Установа розробник – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра терапевтичної стоматології (професор Борисенко А.В., пошукач Куваєв О.С.), адреса: бульвар Тараса Шевченка, 13, Київ, 01601.

3. Джерело інформації – Борисенко А.В., Левицький А.П., Куваєв О.С., Кононова О.В. Експериментальне та клінічне обґрунтування застосування препаратів з аргініном у комплексній терапії хворих на генералізований пародонтит. Інновації в стоматології. 2015. № 3. С. 27-32.

4. Автор: Куваєв О.С.

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

6. Термін впровадження: з січня 2019 по січень 2020 року.

7. Форма впровадження: лекції та практичні заняття для студентів на кафедрі терапевтичної стоматології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

8. Зауваження та пропозиції: зауважень немає, пропонується подальше впровадження в навчальний процес.

Відповідальний за впровадження:

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

А.В. Борисенко

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

Н.І. Григ

Відповідальний за наукову роботу
кафедрі терапевтичної стоматології
НМУ імені О.О. Богомольця
д.мед.н., професор

Ю.Г. Коленко

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор
Стоматологічного медичного центру
Національного медичного
університету імені О.О. Богомольця

Д.мед.н., професор А.В. Копчак
" " " " 2019 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: "Регуляція порушень метаболізму оксиду азоту в комплексному лікуванні захворювань пародонта."

2. Установа розробник – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра терапевтичної стоматології (професор Борисенко А.В., пошукач Куваєв О.С.), адреса: бульвар Тараса Шевченка, 13, Київ, 01601.

3. Джерело інформації – Борисенко А.В., Левицький А.П., Куваєв О.С., Кононова О.В. Експериментальне та клінічне обґрунтування застосування препаратів «Аргініну» у комплексній терапії хворих на генералізований пародонтит. Інновації в стоматології. 2015. № 3. С. 27-32.

4. Автор: Куваєв О.С.

5. Де та коли впроваджено: в лікувальний процес відділення пародонтології СМЦ НМУ імені О.О. Богомольця.

6. Загальна кількість клінічних спостережень: 110

7. Результати застосування методу: за період з 2018 по 2019 рр.

позитивні (кількість спостережень) – 70 пацієнтів;

невизначені (кількість спостережень) – 0 пацієнтів;

негативні (кількість спостережень) – 0 пацієнтів.

8. Ефективність впровадження: підвищити ефективність лікування захворювань тканин пародонта, шляхом застосування лікувально-гігієнічних комплексів.

9. Зауваження та пропозиції: рекомендовано до практичного впровадження в лікувальний процес.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач відділення
пародонтології та СОПР

29 Куваєв

« » _____ 2019 р.

к.мед.н. Полозок Д.М.