

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

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**ГАРАЩУК Ігор В'ячеславович**

УДК 616.894-053.8+616.31-08-039.81

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ**  
**ЗАСТОСУВАННЯ СУПОРТИВНОГО СТОМАТОЛОГІЧНОГО**  
**КОМПЛЕКСУ ДЛЯ ОСІБ ІЗ ХВОРОБОЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА**

221 Стоматологія  
22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

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

\_\_\_\_\_ І.В. Гарашук

(підпис)

Науковий керівник: Бабеня Ганна Олександрівна, кандидат медичних наук,  
старший науковий співробітник

Одеса – 2023

## АНОТАЦІЯ

*Гаращук І.В.* Клініко-експериментальне обґрунтування застосування супортивного стоматологічного комплексу для осіб із хворобою Альцгеймера. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 221 Стоматологія. – Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України», Одеса, 2023.

Дисертаційна робота присвячена теоретичному узагальненню і новому вирішенню актуального наукового завдання, що полягає у підвищенні ефективності профілактики стоматологічної патології в осіб із хворобою Альцгеймера (ХА) шляхом обґрунтування комплексного підходу та розробки цілеспрямованого супортивного комплексу.

Для досягнення мети було проведено комплекс експериментальних та клінічних досліджень.

Експериментальні дослідження проведені згідно вимог Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» та Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах з дотриманням біоетичних норм. Експеримент був проведений на 24 білих щурах 3-х місячного віку з метою оцінки впливу запропонованого супортивного комплексу на стан кісткової тканини альвеолярного відростка щелеп, слизову оболонку порожнини рота (СОПР) та головний мозок в умовах моделювання деменції через алюмінієву інтоксикацію.

У клінічних дослідженнях взяло участь 35 пацієнтів з хворобою Альцгеймера. У дослідження бралися хворі з ранньою або початковою помірною деменцією (термін захворювання 3-5 років).

Середній вік пацієнтів склав  $72,07 \pm 1,11$  років (від 62 років до 80 років). Розподіл пацієнтів за гендерним фактором був нерівномірним: переважну кількість обстежених склали жінки (77,1 %), кількість чоловіків була в 3,4 рази меншою.

Всі пацієнти з ХА були проінформовані щодо суті проводимих досліджень, перед стоматологічним обстеженням зі всіма хворими було підписано інформовану згоду на проведення обстеження та забір біологічного матеріалу.

Клінічні дослідження проведені у 2 етапи. Метою першого етапу була порівняльна оцінка стоматологічного статусу пацієнтів з ХА з пацієнтами аналогічного віку без когнітивних порушень за літературними даними. На другому етапі була проведена оцінка ефективності запропонованого супортивного профілактичного комплексу для осіб з ХА.

На підставі проведених експериментальних і клініко-лабораторних досліджень доповнено наукові дані про стан тканин ротової порожнини в осіб з хворобою Альцгеймера та доведено необхідність проведення супортивних заходів для збереження здоров'я ротової порожнини хворих та сповільнення прогресування виснажливого нейродегенеративного захворювання.

Вперше науково обґрунтовано і запропоновано комплексний підхід до збереження стоматологічного здоров'я осіб з хворобою Альцгеймера шляхом розробки та обґрунтування застосування цілеспрямованого супортивного комплексу засобів загальної та місцевої дії, що впливають на основні ланки патогенезу хвороби Альцгеймера та оказують протекторний ефект на тканини ротової порожнини.

У порівнянні з пацієнтами без когнітивних порушень аналогічного віку встановлено, що особи з хворобою Альцгеймера мають меншу кількість збережених зубів (збільшення компоненти «В» в структурі індексу КПВ в 1,7 раз), більш виражені дистрофічні процеси в пародонті (відсутність пацієнтів з гінгівітом або генералізованим пародонтитом I ст., рецесія ясен у 100 % осіб, значна втрата епітеліального прикріплення ВЕП  $5,25 \pm 0,15$  мм), кращий рівень гігієни порожнини рота на ранній або помірній стадії деменції на тлі значного зниження функціональної активності слинних залоз (ксеростомія у 66,7 %, гіпосалівація III ст. у 33,3 %) та порушення адаптаційно-трофічних

реакцій в порожнині рота (зменшення відсотку електрофоретично рухливих ядер КБЕ в 1,63-3,7 рази).

Вперше встановлено кореляційні взаємозв'язки між деякими показниками в осіб з хворобою Альцгеймера та показано прямий значимий зв'язок ступеня важкості дистрофічно-запального процесу в пародонті з віком пацієнта ( $r = 0,819$ ), невиражений помітний зв'язок з активністю каріозного процесу ( $r = 0,402$ ), встановлено прямий помітний зв'язок індексу КПВ з соціально-економічним статусом осіб ( $r = 0.688$ ) і частотою виділення мікроорганізмів роду *Streptococcus spp.* ( $r = 0,677$ ) та показана відсутність зв'язку індексу КПВ з віком пацієнта та гендерним фактором.

Вперше встановлено суттєву різницю в стоматологічному статусі осіб з хворобою Альцгеймера в залежності від наявності опікуна, що підтверджувалось меншою кількістю збережених зубів (на 33,1 %), гіршим рівнем гігієни порожнини рота (в 1,5-1,9 рази), більшою інтенсивністю дистрофічно-запального процесу в пародонті (на 13,7-64,1 % за різними пародонтальними індексами) та збільшеною в 1,6-2 рази потребою у стоматологічному лікуванні.

Вперше на результатами визначення Геріатричного індексу оцінки здоров'я порожнини рота в осіб з хворобою Альцгеймера показано, що у обстежених пацієнтів суттєво відрізняється сприйняття фізичних, психологічних та соціальних проблем, пов'язаних із здоров'ям ротової порожнини: пацієнтів. Пацієнтів з наявністю когнітивних дисфункцій більше турбували фізичні проблеми (неможливість прийому та/або пережовування їжі, дискомфорт при жуванні у 85,2-100 %), ніж пацієнтів без ХА (12,8-29,0 %), а психологічні та соціальні проблеми, пов'язані із зовнішнім виглядом і ставленням до догляду за зубами, більше турбували осіб без когнітивних порушень (54,9-87,1 % проти 9,6-25,9 % дементних осіб).

Вперше за результатами ПЛР-аналізу мікробіому пародонтальних карманів осіб з хворобою Альцгеймера встановлено частоту виділення основних видів пародонтопатогенів: *Tannerella forsythia* й *Fusobacterium*

nucleatum зустрічались у 100 % обстежених осіб, *Porphyromonas endodontalis* – у 77,8 %, *Porphyromonas gingivalis* – у 44,4 %, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola* та *Prevotella intermedia* – по 33,3 %. Встановлено зменшений рівень обсіменіння пародонтальних карманів пародонтопатогенами в осіб з ХА у порівнянні з пацієнтами без деменції. Показано прямий зв'язок частоти виділення *Porphyromonas gingivalis* і *Treponema denticola* зі ступенем важкості генералізованого пародонтиту, зворотній зв'язок – частоти виділення *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* та *Prevotella intermedia*.

Мікробіологічні дослідження біотопу пародонтальних карманів осіб з хворобою Альцгеймера у порівнянні з пацієнтами з генералізованим пародонтитом без когнітивних порушень показали менше різномаяття якісного складу мікроорганізмів біотопу, що досліджується, та зменшення частоти виділення мікроорганізмів роду *Staphylococcus* spp. (на 33,4 %), збільшення частоти виділення *Streptococcus* spp. (на 32,8 %), *Klebsiella* spp. (в 2 рази) та *Candida* spp. (на 25,9 %).

На підставі проаналізованої літератури та результатів власних досліджень було запропоновано супортивний стоматологічний комплекс загальної (Готу Кола, Склерозин, Леквін, Субалін-Форте) та місцевої дії (зубна паста «VITIS antiage», постилки БіоГая Продентіс, зубна паста «Dentaid херос», гель «Квертулідон») для підтримки здоров'я порожнини у пацієнтів з ХА та проведена його експериментальна й клінічна апробація.

В експерименті встановлено, що тривала інтоксикація щурів хлоридом алюмінію призводить до посилення резорбтивних процесів в альвеолярній кістці експериментальних тварин, про що свідчить достовірне збільшення ступеня атрофії щелеп (на 17,1 %) та динаміка змін маркерів кісткового метаболізму (збільшення в кістковій тканині альвеолярного відростка активності КФ в 1,8 рази, зменшення активності ЛФ в 1,6 рази), зменшення загального білку на 12,8 %, що свідчить про порушення колагенової матриці кісткової тканини.

Показано, що моделювання експериментальної патології призводить до порушення системи ПОЛ-АОС у бік посилення процесів перекисного окислення ліпідів (збільшення вмісту МДА на 29,6 % та 54 % у головному мозку та СОПР відповідно, зменшення активності каталази на 22,9 % та 20,4 % відповідно), до підвищення запальних процесів в СОПР (збільшення активності еластази на 38 %, КФ на 33,3 %), підвищенню мікробного обсіменіння СОПР (збільшення активності уреази на 53,6 %).

Вперше доведено, що застосування запропонованого супортивного комплексу в умовах експериментальної деменції гальмує резорбтивні процеси в альвеолярній кістці щелеп щурів (зниження ступеня атрофії на 18,5 %, зменшення активності КФ на 30 %, збільшення активності ЛФ на 48,4 %); нормалізує систему ПОЛ-АОС (збільшення активності каталази на 20,2-24,6 %, зменшення вмісту МДА на 38,6-45,7 %), знижує активність запального процесу (зниження активності еластази на 23,4-24,8 %) в слизовій оболонці порожнини рота та головному мозку щурів до рівня інтактних тварин.

Використання запропонованого супортивного комплексу особами з хворобою Альцгеймера сприяє покращенню гігієнічного рівня порожнини рота (на 17,2-43,2 %), зниженню запального процесу в пародонті (зменшення індексу РМА на 38,4 %, проби Шиллера-Писарева – в 2 рази, індексу кровоточивості – на 34,9 %), збільшенню швидкості слиновиділення (в 1,7 рази), нормалізації адаптаційно-трофічних реакцій в порожнині рота (підвищення відсотку електрофоретично рухливих ядер КБЕ в 1,8 рази), зменшенню частоти виділення пародонтопатогенів та їх кількісного складу, що свідчить про протизапальні, антимікробні та пародонтопротекторні властивості комплексу, що підтверджується відсутністю через 1 рік змін пародонтальних індексів, що віддзеркалюють дистрофічні процеси в пародонті.

**Ключові слова:** хвороба Альцгеймера, стоматологічний статус, карієс зубів, генералізований пародонтит, супортивний лікувально-профілактичний комплекс, здоров'я порожнини рота.

## ANNOTATION

*Harashchuk I.V.* Clinical and experimental rationale for the use of a supportive dental complex for people with Alzheimer's disease. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation on competition of a degree of the doctor of philosophy on a specialty 221 Dentistry. – State Establishment "The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Odessa, 2023.

The dissertation work is devoted to theoretical generalization and a new solution to an actual scientific task, which consists in increasing the effectiveness of the prevention of dental pathology in people with Alzheimer's disease (AD) by substantiating a comprehensive approach and developing a purposeful supportive complex.

To achieve the goal, a complex of experimental and clinical studies was conducted.

Experimental studies were conducted in accordance with the requirements of the Law of Ukraine "On the Protection of Animals from Cruelty" and the Procedure for Conducting Experiments and Experiments on Animals by Scientific Institutions in Compliance with Bioethical Standards. The experiment was conducted on 24 3-month-old white rats in order to evaluate the effect of the proposed supportive complex on the state of the bone tissue of the alveolar ridge of the jaws, the mucous membrane of the oral cavity and the brain in the conditions of simulating dementia due to aluminum intoxication.

35 patients with Alzheimer's disease took part in clinical studies. Patients with early or initial moderate dementia (3-5 years of disease duration) were included in the study.

The average age of the patients was  $72.07 \pm 1.11$  years (from 62 to 80 years). The distribution of patients by gender was uneven: the majority of those examined were women (77.1%), the number of men was 3.4 times smaller.

All patients with AD were informed about the essence of the conducted research, before the dental examination all patients signed an informed consent for the examination and collection of biological material.

Clinical studies were conducted in 2 stages. The purpose of the first stage was a comparative assessment of the dental status of patients with AD with patients of a similar age without cognitive impairment according to literature data. At the second stage, an evaluation of the effectiveness of the proposed supportive preventive complex for people with AD was carried out.

On the basis of conducted experimental and clinical laboratory studies, scientific data on the state of oral cavity tissues in people with Alzheimer's disease have been supplemented and the need for supportive measures to preserve the health of the oral cavity of patients and slow down the progression of the debilitating neurodegenerative disease has been proven.

For the first time, a comprehensive approach to preserving the dental health of people with Alzheimer's disease has been scientifically substantiated and proposed by developing and justifying the use of a targeted supportive complex of general and local agents that affect the main links of the pathogenesis of Alzheimer's disease and have a protective effect on the tissues of the oral cavity.

In comparison with patients without cognitive impairment of the same age, it was established that persons with Alzheimer's disease have a smaller number of preserved teeth (increase of the "M" component in the structure of the DMF index by 1.7 times), more pronounced dystrophic processes in the periodontium (absence of patients with gingivitis or generalized periodontitis of the 1st stage, gingival recession in 100% of people, significant loss of epithelial attachment  $5.25 \pm 0.15$  mm), a better level of oral hygiene in the early or moderate stage of dementia against the background of a significant decrease in the functional activity of the salivary glands (xerostomia in 66.7%, hyposalivation of the III stage in 33.3%) and violation of adaptation-trophic reactions in the oral cavity (decrease in the percentage of electrophoretically mobile buccal epithelial cells nuclei by 1.63-3.7 times).



For the first time, correlations were established between some indicators in people with Alzheimer's disease and a direct significant relationship between the severity of the dystrophic-inflammatory process in the periodontium and the age of the patient was shown ( $r = 0.819$ ), an unexpressed noticeable relationship with the activity of the carious process ( $r = 0.402$ ), a direct, noticeable relationship between the DMF index and the socio-economic status of individuals was established ( $r = 0.688$ ) and the frequency of isolation of microorganisms of the genus *Streptococcus* spp. ( $r = 0.677$ ) and the lack of relationship between the DMF index and the age of the patient and the gender factor is shown.

For the first time, a significant difference in the dental status of people with Alzheimer's disease was established, depending on the presence of a guardian, which was confirmed by a smaller number of preserved teeth (by 33.1%), a worse level of oral hygiene (by 1.5-1.9 times), a greater intensity dystrophic-inflammatory process in the periodontium (by 13.7-64.1% according to various periodontal indices) and the need for dental treatment increased by 1.6-2 times.

For the first time, the results of the Geriatric Oral Health Assessment Index in people with Alzheimer's disease showed that the perception of physical, psychological and social problems related to the health of the oral cavity is significantly different in the examined patients: patients. Patients with cognitive dysfunctions were more concerned about physical problems (inability to take and/or chew food, discomfort when chewing in 85.2-100%) than patients without AD (12.8-29.0%), and psychological and social problems, related to the appearance and attitude to dental care, bothered people without cognitive impairment more (54.9-87.1% against 9.6-25.9% of demented persons).

For the first time, based on the results of PCR analysis of the microbiome of the periodontal pockets of people with Alzheimer's disease, the frequency of isolation of the main types of periodontopathogens was established: *Tannerella forsythia* and *Fusobacterium nucleatum* were found in 100% of the examined people, *Porphyromonas endodontalis* - in 77.8%, *Porphyromonas gingivalis* - in 44.4%, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola* and

*Prevotella intermedia* – 33.3% each. A reduced level of insemination of periodontal pockets by periodontopathogens was established in persons with AD compared to patients without dementia. A direct relationship between the frequency of isolation of *Porphyromonas gingivalis* and *Treponema denticola* with the severity of generalized periodontitis, and an inverse relationship with the frequency of isolation of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and *Prevotella intermedia* was shown.

Microbiological studies of the biotope of the periodontal pockets of persons with Alzheimer's disease compared to patients with generalized periodontitis without cognitive impairment showed less diversity in the qualitative composition of microorganisms of the biotope being studied and a decrease in the frequency of isolation of microorganisms of the genus *Staphylococcus* spp. (by 33.4%), an increase in the frequency of isolation of *Streptococcus* spp. (by 32.8%), *Klebsiella* spp. (2 times) and *Candida* spp. (by 25.9%).

On the basis of the analyzed literature and the results of own research, a supportive dental complex of general (Gotu Kola, Sclerosin, Lequin, Subalin-Forte) and local action (toothpaste "VITIS antiage", BioGaia Prodentis bedding, toothpaste "Dentaid xeros", gel "Quertulidone") for maintenance of cavity health in patients with XA and its experimental and clinical approval was carried out.

In experiment it was established that long-term intoxication of rats with aluminum chloride leads to an increase in resorptive processes in the alveolar bone of experimental animals, as evidenced by a significant increase in the degree of atrophy of the jaws (by 17.1%) and the dynamics of changes in markers of bone metabolism (an increase in the bone tissue of the alveolar process of acid phosphatase activity in 1.8 times, a decrease in alkaline phosphatase activity by 1.6 times), a decrease in total protein by 12.8%, which indicates a violation of the collagen matrix of bone tissue.

It is shown that the modeling of experimental pathology leads to a violation of the «lipids peroxidation – antioxidant protection» system in the direction of increased lipid peroxidation processes (increase in the content of malondialdehyde by 29.6% and 54% in the brain and oral mucouse, respectively, decrease in catalase

activity by 22.9% and 20.4%, respectively), to an increase in inflammatory processes in the oral mucose (increase in elastase activity by 38%, acid phosphatase by 33.3%), to an increase in microbial insemination of the oral mucose (increase in urease activity by 53.6%).

It was proven for the first time that the use of the proposed supportive complex in conditions of experimental dementia inhibits resorptive processes in the alveolar bone of the jaws of rats (decrease in the degree of atrophy by 18.5%, decrease in acid phosphatase activity by 30%, increase in alkaline phosphatase activity by 48.4%); normalizes the «lipids peroxidation – antioxidant protection» system (increase in catalase activity by 20.2-24.6%, decrease in malondialdehyde content by 38.6-45.7%), reduces the activity of the inflammatory process (decrease in elastase activity by 23.4-24.8% ) in the mucous membrane of the oral cavity and brain of rats to the level of intact animals.

The use of the proposed supportive complex by persons with Alzheimer's disease helps to improve the hygienic level of the oral cavity (by 17.2-43.2%), reduce the inflammatory process in the periodontium (decrease of the PMA index by 38.4%, Schiller-Pysarev tests - by 2 times, index of bleeding - by 34.9%), an increase in the rate of saliva secretion (by 1.7 times), normalization of adaptation and trophic reactions in the oral cavity (an increase in the percentage of electrophoretically mobile buccal epithelial cells nuclei by 1.8 times), a decrease in the frequency of the release of periodontopathogens and their quantitative composition, which indicates the anti-inflammatory, antimicrobial and periodontoprotective properties of the complex, which is confirmed by the absence of changes in periodontal indices after 1 year, reflecting dystrophic processes in the periodontium.

**Key words:** Alzheimer's disease, dental status, dental caries, generalized periodontitis, supportive treatment and prevention complex.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Babenia HO, Harashchuk IV, Shnaider SA, Kotova IO, Khrystova MT, Savvova AO, Korniiichuk OE. Molecular genetic assessment of the oral microbiome in patients with Alzheimer's disease. *Світ медицини та біології*. 2023; № 2: 016-020. DOI: 10.26724/2079-8334-2023-3-85-16-20. *Участь здобувача полягає в обстеженні пацієнтів із хворобою Альцгеймера, заборі матеріалу для молекулярно-генетичних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

2. Бабеня ГО, Гаращук ІВ. Вплив моделювання експериментальної деменції на поведінкові реакції та показники атрофії щелеп у щурів. *Інновації в стоматології*. 2023; 2: 2-6. DOI: 10.35220/2523-420X/2023.2.1. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, заборі матеріалу для морфологічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

3. Бабеня ГО, Гаращук ІВ. Експериментальна оцінка ефективності комплексу засобів для профілактики стоматологічної патології у щурів в умовах моделювання деменції. *Вісник стоматології*. 2023; 123 (2); 2-5. DOI: <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2023-48-2.1>. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, заборі матеріалу для подальших біохімічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

4. Babenya Hanna, Harashchuk Igor. Porphyromonas gingivalis as a risk factor for the Alzheimer's disease. *2nd International Scientific and Practical Conference «Scientific community: interdisciplinary research»*, Hamburg, Germany, 26-28.01.2021. P. 471-472. ISBN 978-3-512-31217-5. *Участь здобувача полягає у пошуку наукової літератури, написанні тез.*

5. Babenya Hanna, Harashchuk Igor. Periodontal pathogens as a risk factor for the development of Alzheimer's disease. *I International Scientific and Theoretical Conference «The driving force of science and trends in its development»*, Coventry, United Kingdom, 29 January, 2021. P. 48-49. ISBN 978-

1-63752-711-5; DOI 10.36074/scientia-29.01.2021.v5. *Участь здобувача полягає у пошуку наукової літератури, написанні тез.*

6. Harashchuk IV. Alzheimer's disease: periodontal pathogens as a risk factor for the development. Актуальні питання сучасної стоматології : наук.-практ. конф. за міжнарод. уч., присв. 100-річчю стоматологічного факультету НМУ імені О.О. Богомольця, м. Київ, 18-19 березня 2021 р.: тези допов. Київ, 2021. С. 233-234. *Участь здобувача полягає у пошуку наукової літератури, написанні тез.*

7. Бабеня Г., Гаращук І. Результати оцінки стану твердих тканин зубів й тканин пародонту в осіб із хворобою Альцгеймера. Current questions of modern science : VIII міжнарод. наук. конф., Таллінн, Естонія, 05-06.10.2023. С. 33-34. <https://doi.org/10.5281/zenodo.8431742>. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих матеріалів, написанні тез.*

## ЗМІСТ

	стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	17
ВСТУП.....	18
РОЗДІЛ 1 СТОМАТОЛОГІЧНИЙ СТАТУС ОСІБ З ХВОРОБОЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА ТА ЇЇ ЗВ'ЯЗОК ЗІ СТОМАТОЛОГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ (огляд літератури).....	26
1.1 Хвороба Альцгеймера (ХА), загальні поняття.....	26
1.2 Зв'язок між ХА та здоров'ям ротової порожнини.....	28
1.3 Стан тканин порожнини рота у пацієнтів з ХА.....	34
1.4 Особливості стоматологічної профілактики в осіб з ХА.....	42
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	46
2.1 Експериментальні дослідження.....	47
2.2 Клінічні дослідження.....	50
2.2.1. Вербально-комунікативні методи дослідження.....	62
2.3 Лабораторні методи дослідження.....	64
2.3.1. Молекулярно-генетичні дослідження.....	64
2.3.2. Мікробіологічні методи дослідження.....	64
2.3.3. Біохімічні дослідження.....	65
2.3.4. Біофізичні методи дослідження.....	65
2.3.5. Функціональні методи дослідження.....	66
2.4 Статистичні дослідження.....	66
РОЗДІЛ 3 ОЦІНКА СТОМАТОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ ОСІБ ІЗ ХВОРОБОЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА.....	68
3.1 Результати клініко-лабораторного обстеження осіб з ХА.....	68
3.1.1. Визначення показників карієсу зубів та некаріозних уражень у пацієнтів з ХА.....	70
3.1.2. Оцінка стану тканин пародонту в осіб з ХА.....	74

3.1.3. Визначення рівня гігієнічного догляду за ротовою порожниною у пацієнтів з ХА.....	79
3.1.4. Потреба у різних видах стоматологічного лікування осіб з ХА.....	81
3.1.5. Оцінка функціональної активності слинних залоз в осіб з ХА...	82
3.1.6. Біофізична оцінка стану клітин буккального епітелію осіб з ХА.....	84
3.1.7. Результати визначення Геріатричного індексу оцінки здоров'я порожнини рота.....	86
3.1.8. Визначення структури соматичної патології в осіб з ХА.....	91
3.2 Визначення кореляційних зв'язків між отриманими клінічними показниками.....	93
<b>РОЗДІЛ 4 ОЦІНКА МІКРОБІОМА ПАРОДОНТАЛЬНИХ КАРМАНІВ ОСІБ ІЗ ХВОРОБОЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА..</b>	<b>108</b>
4.1 Молекулярно-генетична оцінка основних видів пародонто-патогенів в осіб з ХА .....	108
4.2 Оцінка мікробіома пародонтальних карманів в осіб з ХА.....	114
<b>РОЗДІЛ 5 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАПРОПОНОВАНОГО СУПОРТИВНОГО СТОМАТОЛОГІЧНОГО КОМПЛЕКСУ ЗА УМОВ ПОРУШЕННЯ КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ.....</b>	<b>120</b>
5.1. Визначення поведінкової активності щурів у лабіринті Барнса....	122
5.2. Визначення ступеня атрофії щелеп та біохімічних маркерів в гомогенатах слизової оболонки порожнини рота, альвеолярного відростка та головного мозку щурів.....	126
<b>РОЗДІЛ 6 КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАПРОПОНОВАНОГО СУПОРТИВНОГО СТОМАТОЛОГІЧНОГО КОМПЛЕКСУ ДЛЯ ОСІБ З ХВОРОБОЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА.....</b>	<b>136</b>
6.1 Оцінка змін клінічних показників стану тканин ротової порожнини в осіб з ХА під впливом супротивного комплексу.....	137

6.2 Динаміка змін клініко-лабораторних показників в осіб з ХА	
різних груп спостереження під впливом супортивного комплексу....	146
6.2.1. Оцінка змін функціональної активності слинних залоз в осіб з ХА під впливом ЛПК.....	146
6.2.2. Динаміка змін стану КБЕ в осіб з ХА різних груп спостереження.....	147
6.2.3. Молекулярно-генетична оцінка змін кількісного та якісного складу пародонтопатогенів в осіб з ХА в динаміці спостереження.....	149
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	154
ВИСНОВКИ.....	171
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	174
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	175
ДОДАТОК А.....	204
ДОДАТОК Б.....	206
ДОДАТОК В.....	216



**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АОС	– антиоксидантна система
ВЕП	– втрата епітеліального прикріплення
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я
ДНК	– дезоксирибонуклеїнова кислота
ДУ «ІСЦЛХ НАМН»	– Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України»
КПВ	– карієс, пломба, видалений
КФ	– кисла фосфатаза
ЛПК	– лікувально-профілактичний комплекс
ЛФ	– лужна фосфатаза
МДА	– малоновий діальдегід
ОНМедУ	– Одеський національний медичний університет
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
ПОЛ	– перекисне окислення ліпідів
РМА	– папілярно-маргінально- альвеолярний індекс
СОПР	– слизова оболонка порожнини рота
ХА	– хвороба Альгеймера

## ВСТУП

**Актуальність роботи.** Деменція являє собою глобальну проблему системи охорони здоров'я. Це одна з основних причин інвалідності та залежності в осіб похилого віку в усьому світі, яка чинить негативний фізичний, психологічний, соціальний та економічний вплив не тільки на пацієнтів із цим захворюванням, але й на осіб, що здійснюють догляд за ними, та суспільство в цілому [238, 178].

Найпоширенішою формою первинних дегенеративних хвороб головного мозку з характерними нейропатологічними та нейрохімічними проявами в осіб похилого віку є хвороба Альцгеймера (ХА), яка є найбільш частою формою деменції (60-80 %) [32, 83, 138]. Течія ХА повільна і необоротна і в кінцевому підсумку призводить до смерті [86].

На сьогодні причина виникнення ХА невідома (за винятком генетично зумовленої форми), але є багато старих і новітніх гіпотез щодо первинних причин розвитку захворювання. Серед них гіпотеза амілоїдного каскаду, тау-гіпотеза, пресенілінова гіпотеза, нейротрансмітерні гіпотези (за участю ацетилхоліну, серотоніну), мітохондріальна гіпотеза, гіпотеза запалення, гіпотеза оксидативного стресу, нейроваскулярна гіпотеза, генетична, теорія залучення металів (Cu, Al), гіпотеза глюкозного гіпометаболізму («діабет 3-го типу»), кальцієва гіпотеза, мікробіомна гіпотеза, вірусна гіпотеза тощо [214].

В останні роки, після виявлення в мозку людей, які загинули від ХА, пародонтопатогенів, наукова спільнота все частіше почала говорити про інфекційне походження ХА та її зв'язок зі стоматологічною патологією [105, 152].

Цей зв'язок має двонаправлений характер. З одного боку, в низці робіт показана роль оральних патогенів у патогенезі ХА та доведено взаємозв'язок запального процесу в пародонті із системним запаленням, що призводить до прогресування деменції [155, 90, 109]. З іншого боку, через прогресування когнітивних дисфункцій пацієнти з ХА втрачають мотивацію та здатність

доглядати за ротовою порожниною в необхідному обсязі, що призводить до розвитку або погіршення стоматологічної патології, тобто встановлено позитивний зв'язок прогресування стоматологічних захворювань зі ступенем порушення когнітивних функцій, що вказує на загальну парадигму запалення, яка представляє клінічний збіг між нейродегенерацією та хронічним запаленням порожнини рота [180, 179, 174, 84, 43, 53, 18, 119].

Відповідно, підтримка здоров'я порожнини рота та подальше лікування хронічних стоматологічних захворювань, особливо у людей похилого віку, може сповільнити прогресування багатьох виснажливих нейродегенеративних захворювань.

Медикаментозні препарати та засоби, які пропонуються для використання пацієнтам з ХА [8, 103, 170, 9, 3, 19, 95, 64, 149, 31, 11, 51, 112, 49, 17], спрямовані майже на всі види порушень або ускладнень, виявлених в порожнині рота у дементних хворих, проте у доступній літературі відсутній єдиний комплексний підхід до профілактики стоматологічних захворювань у даної складної категорії хворих, що і обумовило проведення даного дослідження.

**Зв'язок з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана відповідно до плану НДР Державної установи «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІСЦЛХ НАМН») «Корекція патогенетичних механізмів порушень метаболізму в тканинах ротової порожнини у пацієнтів в залежності від екологічних та аліментарних факторів, що впливають на вуглеводний та ліпідний обміни» (ДР № 0118U006996). Здобувач був співвиконавцем окремого фрагменту вищевказаної теми.

**Мета та завдання дослідження.** Мета дослідження – підвищення ефективності профілактики стоматологічної патології в осіб із хворобою Альцгеймера шляхом розробки та обґрунтування застосування супортивного лікувально-профілактичного комплексу цілеспрямованої загальної та місцевої дії.

.Для досягнення поставленої мети були сформульовані наступні завдання дослідження:

1. Оцінити стан твердих тканин зубів й тканин пародонту, гігієнічний рівень порожнини рота, функціональний стан слинних залоз та стан клітин буккального епітелію в осіб з хворобою Альцгеймера.

2. Провести статистичний аналіз між деякими клінічними показниками осіб з хворобою Альцгеймера для встановлення кореляційних взаємозв'язків.

2. Провести визначення геріатричного індексу оцінки здоров'я порожнини рота в осіб з хворобою Альцгеймера

3. Дослідити якісний та кількісний склад мікробіому пародонтальних карманів осіб з хворобою Альцгеймера.

4. Патогенетично обгрутувати та апробувати в експерименті на щурах в умовах моделювання деменції супортивний лікувально-профілактичний комплекс, запропонований для використання особами з хворобою Альцгеймера.

5. Оцінити клінічну ефективність запропонованого супортивного комплексу у пацієнтів з хворобою Альцгеймера.

6. Дослідити вплив супортивного компксу на мікробіом пародонтальних карманів осіб з хворобою Альцгеймера.

*Об'єкт дослідження* – стоматологічний статус в осіб із хворобою Альцгеймера.

*Предмет дослідження* – оцінка ефективності застосування запропонованого супортивного стоматологічного комплексу в осіб із хворобою Альцгеймера.

*Методи дослідження:* експериментальні на тваринах – для вивчення основних ланок патогенезу змін в організмі щурів при моделюванні деменції, а також для оцінки ефективності запропонованого супортивного комплексу; вербально-комунікативні – для визначення геріатричного індексу оцінки здоров'я порожнини рота в осіб з ХА; клінічні – для оцінки стану тканин порожнини рота осіб з ХА та оцінки його змін під впливом запропонованого

супортивного комплексу, функціональні – для визначення функціональної активності слинних залоз; біофізичні – для оцінки адаптаційно-трофічних реакцій в порожнині рота; молекулярно-генетичні – для визначення кількісного та якісного складу пародонтопатогенів ПК осіб з ХА; мікробіологічні – для визначення кількісного та якісного складу мікроорганізмів біотопу ПК осіб з ХА; статистичні – для оцінки достовірності результатів.

**Наукова новизна отриманих результатів.** На підставі проведених експериментальних і клініко-лабораторних досліджень доповнено наукові дані про стан тканин ротової порожнини в осіб з хворобою Альцгеймера та доведено необхідність проведення супортивних заходів для збереження здоров'я ротової порожнини хворих та сповільнення прогресування виснажливого нейродегенеративного захворювання.

Вперше науково обґрунтовано і запропонованого комплексний підхід до збереження стоматологічного здоров'я осіб з хворобою Альцгеймера шляхом розробки та обґрунтування застосування цілеспрямованого супортивного комплексу засобів загальної та місцевої дії, що впливають на основні ланки патогенезу хвороби Альцгеймера та надають протекторний ефект на тканини ротової порожнини.

Доповнено наукові дані про поширеність та інтенсивність основних стоматологічних захворювань в осіб з хворобою Альцгеймера та визначено особливості їх клінічного перебігу у порівнянні з особами без когнітивних порушень.

Вперше показано, що особи з хворобою Альцгеймера мають значне зниження функціональної активності слинних залоз, що проявляється у наявності ксеростомії у 66,7 % осіб.

Вперше встановлено зниження регенеративних здібностей слизової оболонки та порушення адаптаційно-трофічних реакцій в порожнині рота осіб з хворобою Альцгеймера, про що свідчить зменшення відсотку

електрофоретично рухливих ядер та значне зниження співвідношення амплітуди плазмолем до амплітуди ядер клітин буккального епітелію.

Вперше за результатами визначення Геріатричного індексу оцінки здоров'я порожнини рота в осіб з хворобою Альцгеймера встановлена суттєва різниця сприйняття фізичних, психологічних та соціальних проблем, пов'язаних із здоров'ям ротової порожнини, та показано, що стоматологічна допомога не вважалася однією з основних проблем для осіб з когнітивними порушеннями.

Вперше встановлено кореляційні взаємозв'язки між деякими клінічними показниками в осіб з хворобою Альцгеймера та показано прямий значимий зв'язок ступеня важкості дистрофічно-запального процесу в пародонті з віком пацієнта ( $r = 0,819$ ), невиражений помітний зв'язок з активністю каріозного процесу ( $r = 0,402$ ), встановлено прямий помітний зв'язок індексу КПВ з соціально-економічним статусом осіб ( $r = 0.688$ ) та показана відсутність зв'язку індексу КПВ з віком пацієнта та гендерним фактором.

Вперше встановлено суттєву різницю в стоматологічному статусі осіб з хворобою Альцгеймера в залежності від наявності опікуна, що підтверджувалось меншою кількістю збережених зубів, гіршим рівнем гігієни порожнини рота, більшою інтенсивністю дистрофічно-запального процесу в пародонті та збільшеною в 1,6-2 рази потребою у стоматологічному лікуванні, що підтверджує важливу роль опікунів у збереженні здоров'я ротової порожнини дементних хворих та підтримці якості їх життя.

Вперше досліджено кількісний та якісний склад мікробіому пародонтальних карманів осіб з хворобою Альцгеймера та встановлено його особливості.

Вперше в експерименті в умовах моделювання деменції через інтоксикацію щурів хлоридом алюмінію доведені пародонтопротекторні, протизапальні, антиоксидантні властивості запропонованого супортивного комплексу, що підтверджується гальмуванням резорбтивних процесів та зниженням ступеня атрофії альвеолярного відростка щелеп

експериментальних тварин, динамікою змін маркерів кісткового метаболізму, нормалізацією системи ПОЛ-АОС, зниженням маркерів запального процесу в гомогенатах альвеолярної кістки, слизової оболонки порожнини рота та головного мозку щурів до рівня інтактних тварин.

Вперше за результатами клінічної апробації запропонованого супортивного комплексу для осіб з хворобою Альцгеймера доведено його протизапальні, пародонтопротекторні, антимікробні, антиоксидантні, захисні властивості, що підтверджується зниженням пародонтальних запальних індексів та відсутністю змін пародонтальних індексів, що віддзеркалюють дистрофічні процеси в пародонті, збільшенням швидкості слиновиділення, нормалізацією адаптаційно-трофічних реакцій в порожнині рота, зменшенням частоти виділення пародонтопатогенів та їх кількісного складу.

**Практичне значення отриманих результатів.** Для підтримки стоматологічного здоров'я в осіб з хворобою Альцгеймера розроблено та апробовано супортивний комплекс, до складу якого входять засоби загальної (Готу Кола, Склерозин, Леквін, Субалін-Форте) та місцевої дії (зубна паста «VITIS antiage», постилки БіоГая Продентіс, зубна паста «Dentaid xeros», гель «Квертулідон»), що володіють геропротекторною, антиоксидантною, гепатопротекторною, пробіотичною, антибактеріальною, протизапальною імуномодулюючою дією, а також місцевою карієспрофілактичною дією та здатністю усувати відчуття сухості в порожнині рота.

Вперше показано, що використання запропонованого супортивного комплексу особами з хворобою Альцгеймера значно підвищує якість життя цієї групи пацієнтів, про що свідчить динаміка змін скарг хворих (зменшення скарг на сухість СОПР в 5,2 рази, на порушення смакової чутливості – в 8,1 рази, на наявність заїд та набряк язика – в 4,6 та 4,8 рази відповідно, на кровоточивість ясен – в 2,5 рази, на болісність та печію в порожнині рота – в 7,3 рази та 3,5 рази відповідно, на труднощі при носінні знімних зубних протезів – в 5,4 рази).

Вперше визначено потребу осіб з хворобою Альцгеймера у різних видах стоматологічного лікування та встановлено, що у пародонтологічному лікуванні потребували 100 % обстежених осіб, у лікування карієсу зубів та його ускладнень – 92,3 %, в ортопедичному лікуванні – 74,1 % осіб, в хірургічному лікуванні – 38,5 % пацієнтів з деменцією.

Результати дисертаційної роботи впроваджені у практичну діяльність консультативно-поліклінічного відділення ДУ «ІСЦЛХ НАМН», Центру реконструктивної та відновної медицини Одеського національного медичного університету, стоматологічних клінік м. Одеси.

**Особистий внесок здобувача.** Автором особисто здійснено планування роботи, разом з науковим керівником визначено мету і завдання дослідження, основні методичні підходи, сформульовано основні висновки роботи. Автором проведено статистичну обробку одержаних результатів, їх оформлення у вигляді таблиць і рисунків, здійснено аналіз та узагальнення результатів, опубліковано й апробовано основні положення, написано й оформлено дисертаційну роботу.

Набір та клініко-лабораторне обстеження пацієнтів проведено у відділі клінічної фізіології та патології нервової системи Державної установи «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова Національної академії медичних наук України» (кер. від. – к.мед.н. Холін В.О.)<sup>1</sup> та на базі Одеського національного медичного університету.

Клініко-лабораторні, експериментальні, молекулярно-генетичні, біохімічні, біофізичні дослідження виконані автором спільно зі співробітниками консультативно-поліклінічного відділення, лабораторії біохімії, сектору біофізики, сектору молекулярно-генетичних досліджень, віварію ДУ «ІСЦЛХ НАМН України»<sup>2</sup>.

---

<sup>1</sup> Автор висловлює щире подяку особисто Холіну Віктору Олександровичу за допомогу у наборі та обстеженні пацієнтів з ХА.

<sup>2</sup> Автор висловлює щире вдячність співробітникам Державної установи «Інститут стоматології та щелепно-лицьової хірургії Національної академії медичних наук України» за допомогу у проведенні досліджень.



**Апробація результатів дисертації.** Основні наукові положення дисертаційної роботи були оприлюднені і обговорені на II-й Міжнародній науково-практичній конференції «Scientific community: interdisciplinary research» (Гамбург, Німеччина, 2021); на 1-й Міжнародній науково-теоретичній конференції «The driving force of science and trends in its development» (Ковентрі, Великобританія, 2021); на науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасної стоматології», присвяченій 100-річчю стоматологічного факультету НМУ імені О.О. Богомольця (Київ, 2021); на VIII міжнародній науковій конференції «Current questions of modern science» (Таллінн, Естонія, 2023).

**Публікації.** Матеріали дисертації опубліковані в 7 наукових працях, з яких 3 статті у наукових фахових виданнях України (1 стаття у журналі групи А, 2 статті у журналах групи Б), 4 тези в матеріалах конференцій.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертація викладена українською мовою на 217 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних спостережень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури (240 джерел, з них 185 англomовних) та 3-х додатків. Робота містить 24 таблиці, ілюстрована 38 рисунками.

**РОЗДІЛ 1**  
**СТОМАТОЛОГІЧНИЙ СТАТУС ОСІБ**  
**З ХВОРОБОЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА ТА ЇЇ ЗВ'ЯЗОК ЗІ**  
**СТОМАТОЛОГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ**  
**(огляд літератури)**

**1.1 Хвороба Альцгеймера, загальні поняття**

Захворюваність на деменцію та її поширеність серед населення земної кулі продовжують збільшуватися [166]. Хвороба Альцгеймера (ХА) є найбільш частою формою деменції (60-80 %) [32, 83, 138].

За інформацією ВОЗ, на даний час у світі на ХА страждають близько 35,6 мільйона осіб, і ця цифра подвоїться до 2030 року, досягнувши в цілому 131,8 мільйона чоловік у всьому світі, та збільшиться у тричі до 2050 року. ВОЗ повідомляє, що більше 600 мільярдів доларів на рік витрачається на лікування і догляд за людьми зі слабоумством, і ця цифра зростатиме, адже старече слабоумство називають «бомбою сповільненої дії» [24, 7].

Нещодавно були отримані результати дослідження, проведеного на базі Державної установи «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова Національної академії медичних наук України», які продемонстрували, що у нашій країні загальна поширеність деменції в осіб віком 60 років становить 10,4 %. При цьому через кожні 5 прожитих років цей показник подвоюється, тобто 45 % української 80-річної популяції страждає на деменцію, а ХА є причиною когнітивних розладів у 60-70 % випадків [164].

У пацієнтів з ХА можна спостерігати множинні клінічні прояви, включаючи важку втрату пам'яті, проблеми з просторовим розпізнаванням і порушення міркування або судження [78, 171, 29].

Течія ХА повільна і необоротна і в кінцевому підсумку призводить до смерті [86].

У літературі описано різноманітність фізіологічних змін у головному мозку та виявлено кілька факторів ризику виникнення ХА, проте причина ХА і точний шлях його виникнення досі повністю не відомі [7, 234, 156].

Патофізіологічні зміни головного мозку пацієнтів з ХА включають накопичення амілоїдних бляшок ( $A\beta$ ) та фосфорилування тау-клубків [140, 35, 146].

Ці зміни вважаються найбільш важливими патологічними причинами ХА, оскільки вони демонструють специфічну просторову та тимчасову дисперсію, що призводить до дегенерації ураженої кори головного мозку [35].

Уражається «сіра речовина» головного мозку, що призводить до втрати пам'яті і прогресуючого слабоумства. Це порушення мозкових процесів, не фізичних функцій. Вчені, які займаються вивченням цієї хвороби, поділилися на два табори: одні відстоюють важливу роль тау білка (tau protein), а інші —  $\beta$ -амілоїду ( $A\beta$ ) і його різновидів ( $A\beta_{42}$ ,  $A\beta_{40}$ , олігомерних форм обох різновидів, а також їх N-термінальних модифікацій) у розвитку і перебігу хвороби [82].

Нині, залишається відкритим питання: чому виникає хвороба Альцгеймера. Існує кілька теорій, які намагаються пояснити розвиток захворювання. До причин хвороби Альцгеймера відносять спадкову схильність, атеросклероз, кисневу недостатність, відкладення бета-амілоїду в клітинах головного мозку, зниження рівня ацетилхоліну, хромосомні порушення, специфічні реакції імунітету, вплив токсичних речовин, травми (психологічні, черепно-мозкові), віруси. До факторів ризику захворювання багато дослідників відносять повільну депресію, високий артеріальний тиск, низький інтелект, цукровий діабет та ін. [40, 100].

У дослідженнях візуалізації та обдукції було показано, що інші патологічні процеси, такі як цереброваскулярні порушення, запалення та окисний стрес, також сприяють патогенезу ХА [171].

Вважається, що накопичення та відкладення  $\beta$ -амілоїду у мозку відбувається на ранніх стадіях захворювання та запускає наступні процеси,

такі як фосфорилування тау, запалення та окислювальний стрес, які призводять до нейродегенерації [177].

Відомо кілька факторів ризику розвитку ХА, таких як нездоровий спосіб життя, недоїдання, черепно-мозкова травма, низький рівень освіти, депресія, соціальна ізоляція, когнітивна пасивність, забруднення повітря, а також інфекції різного виду, в тому числі й COVID-19 [141, 77].

## 1.2 Зв'язок між ХА та здоров'ям ротової порожнини

На сьогодні причина виникнення хвороби Альцгеймера невідома (за винятком генетично зумовленої форми), але є багато старих і новітніх гіпотез щодо первинних причин розвитку захворювання. Серед них — гіпотеза амілоїдного каскаду, тау-гіпотеза, пресенілінова гіпотеза, нейротрансмітерні гіпотези (за участю ацетилхоліну, серотоніну), мітохондріальна гіпотеза, гіпотеза запалення, гіпотеза оксидативного стресу, нейроваскулярна гіпотеза, генетична, теорія залучення металів (Cu, Al), гіпотеза глюкозного гіпометаболізму («діабет 3-го типу»), кальцієва гіпотеза, мікробіомна гіпотеза, вірусна гіпотеза [214].

В останні роки наукова спільнота все частіше почала говорити про інфекційне походження хвороби Альцгеймера. Вчені виявили в мозку людей, які загинули від хвороби Альцгеймера, збудник пародонтиту – *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*). Причому це був не перший випадок, коли ці два фактори були взаємопов'язані між собою [105, 152].

Бактерії ротової порожнини, особливо види, пов'язані з хронічним пародонтитом, в тому числі *P. gingivalis*, причинно пов'язані з патофізіологією ХА у субпопуляції чутливих осіб. *P. gingivalis* виробляє велику кількість протеолітичних ферментів, протеїнів, захоплюючих гемоглобін та залізо, адгезинів та інтерналінів, які секретуються та прикріплюються до поверхні клітини та концентруються на везикулах зовнішньої мембрани. Було показано, що ці ферменти та адгезивні білки спричиняють пошкодження тканин

господаря та стимулюють запальні реакції. Екологічна та патофізіологічна роль везикул зовнішньої мембрани *P. gingivalis*, їхня здатність широко розповсюджуватись в організмі людини та доставляти функціональні білки призводить до припущення, що вони можуть бути сполучною ланкою між фокальною інфекцією *P. gingivalis* у під'ясенній частині при пародонтиті та нейродегенерацією при ХА. Везикули зовнішньої мембрани *P. gingivalis* можуть долати гематоенцефалічний бар'єр і можуть прискорювати нейропатологію, специфічну для ХА, посилюючи нейрозапалення, утворення бляшок/клубків і порушення регуляції гомеостазу заліза, тим самим індукуючи фероптоз, що призводить до загибелі нейронів і нейродегенерації [96].

Вплив генетики на виникнення та розвиток ХА, а також на сприйнятливність до збудників добре вивчений [159, 173].

У 2019 році дослідження Liu X.X. et al. виявило значне зниження рівня *Actinobacillus* і *Actinomyces* і велику кількість *Abiotrophia* і *Desulfomicrobium* у пацієнтів, які є носіями гена АРОЕ<sup>4</sup> [97].

У мишей, інфікованих *P. gingivalis*, експресія генів APP і BACE1, що беруть участь у розвитку ХА, була значно підвищеною порівняно з контрольною групою. І навпаки, експресія ADAM10, який відіграє важливу роль у зниженні генерації амілоїдних пептидів, була значно знижена [71].

Алелі АРОЕ-4, мабуть, грають вирішальну роль у нейрозапаленні і можуть сприяти колонізації мозку *P. gingivalis* [161, 133].

Poole S. et al. спостерігали наявність ДНК *P. gingivalis* у мозку мишей АРОЕ, інфікованих на рівні ясен цим грампозитивним патогеном [133].

Цікаво, що, як показали Singhrao SK et al., інфекція ясен *P. gingivalis* також призводила до ранньої появи вікових гранул у цих мишей. Ці дані дозволяють припустити, що відсутність алелю АРОЕ та посилення системного запалення, що спостерігається при пародонтиті, викликають порушення гематоенцефалічного бар'єру [161].

Результати досліджень Popovac A. et al. показали, що наявність алелі ApoE4 і низька кількість функціональних одиниць зубів можуть незалежно підвищувати ризик ХА. Кілька досліджень, які розглядали стоматологічні та генетичні чинники як предиктори ХА, показали зв'язок, що наявність принаймні одного алеля ApoE4 і менше восьми зубів підвищує ймовірність легкого погіршення пам'яті, хоча лише фактор ризику алель ApoE4 значно збільшує ризик нашої ери. Причиною малої кількості зубів в порожнині рота може бути дистрофічно-запальний процес в пародонті, викликаний ротовими патогенами [135, 136].

В роботі Scannapieco F.A., Cantos A. показано, що системний вплив захворювань ротової порожнини на загальний стан здоров'я може бути викликаний інвазією патогенів порожнини рота в дихальні шляхи (наприклад, через дисфагію) та/або кровоток (наприклад, через тканини пародонту) [155].

У декількох дослідженнях також описано зв'язок між патогенами ротової порожнини та ХА [90, 13, 87, 181, 128, 67].

Дослідження показали, що деякі види бактерій ротової порожнини (наприклад, *Fusobacterium nucleatum* і *Prevotella intermedia*), які, як відомо, беруть участь у розвитку пародонтиту, виявляються у вищому відсотку у пацієнтів з ХА, ніж у пацієнтів без ХА [90, 13, 128, 70].

У дослідженні Stein S.P. et al. рівні антитіл до пародонтальних бактерій *P. intermedia* і *F. nucleatum* були значно підвищені у сироватці у пацієнтів з ХА порівняно з контрольною групою. У цьому дослідженні реакція на пародонтальні бактерії у пацієнтів із ХА за кілька років до когнітивних порушень дозволяє припустити, що бактеріальне навантаження при захворюваннях пародонту потенційно може сприяти ризику розвитку хвороби Альцгеймера [169].

Maurer K. et al. досліджували можливий зв'язок між бактеріальним зараженням порожнини рота, здоров'ям порожнини рота та ХА. Вони виявили, що стійкі бактерії ротової порожнини (*A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* і *F. nucleatum*) були присутні на поверхні верхніх корінних зубів у пацієнтів з

ХА та утворювали складну біоплівку. Автори припустили, що бактеріальні токсини можуть викликати запальні процеси, які проникають у сусідні частини центральної нервової системи, пов'язані з виникненням ХА, такі як енторинальна кора і гіпокамп. Це також може пояснити втрату нюху у пацієнтів із хворобою Альцгеймера (енторинальна кора) [109].

Laugisch O. et al. на підставі своїх досліджень дійшли висновку, що пародонтальні патогени можуть проникати в мозок та стимулювати місцеву імунну відповідь, проте їх дані не підтверджують специфічний зв'язок пародонтальної інфекції з виникненням ХА у пацієнтів віком до 70 років та на ранніх стадіях хвороби. Подібні рівні пародонтальної інфекції були виявлені у пацієнтів з AD та іншими формами деменції [87].

Два патологоанатомічні дослідження Riviere G. et al. [145] та Poole S. et al. [133] порівняли мікробіом тканини головного мозку пацієнтів із хворобою Альцгеймера з мікробіомом когнітивно нормальних пацієнтів. Riviere G. et al. в корі лобових часток виявили, що трепонеми (*T. amylovorum*, *T. denticola*, *T. maltophilum*, *T. medium*, *T. pectinovorum*, *T. socranskie*, *T. vincentii*), які пов'язані з пародонтитом, колонізували мозок частіше у пацієнтів з ХА, ніж у контрольної групи [145].

Далі Poole S. et al. виявили ліпополісахариди *P. gingivalis* на стадіях розтину і припустили, що ліпополісахариди *P. gingivalis* відіграють роль у запаленні головного мозку, пов'язаному з AD. У контрольних тканинах осіб, які не страждають на ХА, не було виявлено жодних ознак ліпополісахаридів *P. gingivalis*. Це дослідження підтверджує, що у пацієнтів з ХА ліпополісахариди пародонтальних бактерій можуть проникати у мозок протягом життя [134].

Доклінічні та клінічні дослідження з'ясували зв'язок між ХА та захворюваннями пародонту. Останні дані свідчать про двонаправлений зв'язок між обома хворобами, однак причинно-наслідковий зв'язок між цими патологіями ще належить встановити [180].

Ще одним фактором ризику розвитку ХА, який порівняно недавно став розглядатися, є поганий стан ротової порожнини, який дуже часто спостерігався у пацієнтів з ХА [48, 122].

Цей феномен може бути результатом зниження когнітивних функцій, що може вплинути на правила гігієни порожнини рота та відвідування стоматолога [50], але також було висловлено припущення, що захворювання ротової порожнини, зокрема пародонтит, є фактором ризику загострення нейрозапалення, яке, наприклад, може призвести до хронічно підвищеного прозапального статусу, який, в свою чергу, може призвести до нейродегенерації різними шляхами [179, 174, 84].

У деяких дослідженнях оцінювали роль пероральних медіаторів запалення у пацієнтів з ХА [43, 53, 18].

Прозапальні цитокіни (інтерлейкін 1 (IL-1), інтерлейкін-6 (IL-6) і фактор некрозу пухлини- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )) можуть бути сполучною ланкою між поганим здоров'ям порожнини рота та ХА, оскільки ці цитокіни можуть проникати в гематоенцефалічний бар'єр та активізувати резидентні клітини мікроглії [18].

Фібробласти ясен людини (HGF) є найбільш поширеними клітинами у сполучній тканині ясен [79]. Різні реакції фібробластів ясен на пародонтальні патогени чи запальні цитокіни сприяють розвитку пародонтиту. Там вони можуть запускати вироблення бета-амілоїдного білка та фосфорилування тау, що призводить до пошкодження нейронів та когнітивних порушень і, таким чином, брати участь у розвитку ХА [18].

IL-6 є важливим цитокіном, який бере участь у регуляції відповіді господаря на бактеріальну інфекцію [79]. Рівні IL-6 у пацієнтів з ХА були значно вищими, ніж у пацієнтів з контрольної групи, а у пацієнтів з пародонтитом рівні TNF- $\alpha$  були помітно вищими, ніж у пацієнтів з ХА зі здоровим пародонтом. У групах з ХА та легкими когнітивними порушеннями IL-6 та TNF- $\alpha$  також були позитивно пов'язані. Таким чином, у пацієнтів з ХА та поганим станом пародонту рівень TNF- $\alpha$  у крові був вищим, ніж у здорових людей з контрольної групи [18].



Численні дослідження показали, що рівні TNF- $\alpha$  були значно підвищені у суб'єктів з ХА порівняно з контрольною групою, тоді як рівні IL-1 $\beta$  та IL-6 не відрізнялися між суб'єктами з ХА та контрольною групою [119, 92].

Ці результати дозволяють припустити, що антитіла проти пародонтальних бактерій пов'язані з ХА і можуть допомогти у клінічній ідентифікації захворювання [119]. Діагностична ознака вказує на центральну роль TNF- $\alpha$  та значну роль кількох імуноасоційованих білків плазми. Оскільки відповідь антитіл відображає імунну функцію господаря, автори припускають, що титри антитіл до бактерій пародонту можуть доповнювати рівні TNF- $\alpha$  у плазмі, покращуючи клінічний діагноз пацієнтів з ХА та диференціюючи їх від когнітивно нормальних суб'єктів [18, 119].

Ide M. et al. показали, що пародонтит не був пов'язаний з вихідним когнітивним статусом і не був основною причиною розвитку ХА, але пародонтит був пов'язаний з шестикратним збільшенням швидкості зниження когнітивних функцій протягом шестимісячного періоду спостереження [70].

Noble J.M. et al. досліджували, чи IgG до пародонтальної мікробіоти є можливим предиктором ХА. Вони показали, що не лише рівні IgG пов'язані з ризиком розвитку ХА, але й підвищення рівнів IgG у часі без очевидної причини [121].

Нещодавно було повідомлено, що знижений рівень лактоферину (LF) у слині може бути вірогідним біомаркером накопичення бета-амілоїду (A $\beta$ ) у мозку в осіб з ХА. Це може означати, що знижений рівень LF у слині діє як тригер орального дисбактеріозу, і що низькі рівні LF можуть змінити мікробіоту порожнини рота. Хімічна зміна складу слини ще не розглядалася як причина мікробного дисбіозу, але дає можливість розглядати дисбактеріоз ротової порожнини як вірогідний фактор, що сприяє розвитку патофізіології ХА [124].

Авторами заявлено, що, якщо LF є пусковим фактором орального дисбактеріозу, це робить вірогідним те, що він може бути фактором етіології або патофізіології ХА. Примітно, що рівні LF підвищуються в мозку пацієнтів

з ХА, принаймні спочатку, і знижуються у слині. Можливо, тривала боротьба з хронічною інфекцією в мозку призводить до зниження рівня Lf, що може посилити інфекцію мозку [42, 57].

Проходження  $\beta$ -амілоїду з кровотоку в мозок може пояснити попередні відкриття зв'язку між пародонтитом і ХА, а також дає можливість зробити висновок, що підвищені концентрації  $\beta$ -амілоїду у плазмі пов'язані з ХА і модулюються захворюваннями пародонту [1].

Показано, що пародонтит пов'язаний з накопиченням  $\beta$ -амілоїду у віддалених областях мозку, які вважаються чутливими до ХА. Так, за даними Gil-Montoya JA et al., у пацієнтів з тяжкими захворюваннями пародонту та ХА спостерігалися вищі концентрації  $\beta$ -амілоїду у плазмі, а наявність пародонтиту може впливати на взаємозв'язок ХА –  $\beta$ -амілоїд [54].

Таким чином, на підставі аналізу літератури можна виділити 4 теорії, які описують можливий зв'язок між здоров'ям ротової порожнини та розвитком або початком хвороби Альцгеймера: 1) роль патогенів, 2) роль медіаторів запалення, 3) роль алелей АРОЕ і 4) роль пептиду  $\beta$ -амілоїду. Основним спільним знаменником усіх теорій є нейрозапалення через погане здоров'я порожнини рота.

### **1.3 Стан тканин порожнини рота у пацієнтів з ХА**

Пацієнти з ХА або когнітивними порушеннями, особливо люди похилого віку, більш схильні до розвитку хронічних захворювань ротової порожнини через погане дотримання гігієни ротової порожнини [106, 102, 101].

В роботі Nareñas J.J. et al. показано, що основні орофациальні ускладнення у пацієнтів із хворобою Альцгеймера зумовлені нездатністю до самообслуговування та проведення гігієнічних процедур порожнини рота, що призводить до поганої гігієни порожнини рота, підвищеного ризику карієсу зубів, захворювань пародонту та труднощів у носінні зубних протезів [118].

*Стан гігієни порожнини рота у пацієнтів з ХА.* Нещодавнє дослідження показало погану гігієну порожнини рота (у 72,2 % осіб з ХА проти 43,1% у контрольній групі), відсутність використання зубної нитки (69,4 % проти 96,9 % у контролі) і рідкісні візити до стоматолога (33,3 % проти 58,3 % відповідно) у пацієнтів з ХА [10].

Інше недавнє дослідження показало, що методи гігієни порожнини рота, такі як регулярне чищення зубів, були менш поширені у пацієнтів з нейродегенеративними захворюваннями порівняно з контрольною групою (82,4 % проти 90,8 % відповідно) [68].

Cestari JAF et al. також повідомили про вищі показники індексу зубного нальоту у пацієнтів з ХА з легкими когнітивними порушеннями і контрольної групи ( $71,87 \pm 26,58$  % проти  $58,47 \pm 26,52$  %, відповідно) [18].

Chu CH et al. виявили, що менша кількість людей із деменцією чистять зуби двічі на день порівняно з контрольною групою (5 % проти 31 % відповідно) [22].

Gao SS et al. показали значно ( $p = 0,027$ ) вищий рівень видимого нальоту у 77 % пацієнтів з деменцією. 57 % пацієнтів повідомили про труднощі з чищенням зубів. Всього 36 % осіб з ХА відвідували стоматолога [47].

*Показники інтенсивності карієсу зубів в осіб з ХА.* Ribeiro GR et al. повідомили, що пацієнти з ХА мали значно меншу кількість природних зубів і вищі показники індексу КПВ (DMFT), ніж контрольна група без ХА [144].

Інше дослідження також виявило більшу кількість відсутніх/видалених зубів і більшу тривалість беззубості у пацієнтів з ХА порівняно з контрольною популяцією. Хоча, з точки зору балів індексу КПВ (DMFT), була виявлена незначна різниця між ХА та контрольною групою [18].

Два дослідження показали значний зв'язок між індексом КПВ (DMFT), втратою зубів і ХА [68, 10]. З них перше дослідження показало, що пацієнти без когнітивних порушень мають значно менший відсоток інтактних зубів (без карієсу) порівняно з популяцією ХА (81,7% проти 93,4%, відповідно) [68].

Інше дослідження також повідомило про значні відмінності між контрольною групою та пацієнтами з ХА щодо індексу КПВ (балів DMFT) ( $25,0 \pm 7,7$  проти  $16,5 \pm 7,0$  відповідно), кількості пломбованих зубів і кількість здорових зубів ( $21,0 \pm 10,4$  проти  $8,3 \pm 6,5$  відповідно) [10].

Okamoto N. et al. показали, що менша кількість наявних зубів була пов'язана з ризиком легкого погіршення пам'яті, а кожна втрата зуба значною мірою передбачала розвиток погіршення пам'яті ( $p = 0,01$ ) [123].

В іншій роботі було виявлено, що показники індексу КПВ (особливо кількість збережених зубів) прямо пов'язані з психічним станом за показником MMSE (Mini Mental State Examination) у пацієнтів з деменцією. Дослідження також показало, що вік, соціально-економічний статус, освіта та сімейний стан також мали значний вплив на масштаби деменції [142].

Alessandro GD et al. повідомили про статистично вищі значення кількості зруйнованих зубів і втрати зубів у пацієнтів з ХА порівняно з контрольною групою [5].

Недавнє велике когортне дослідження, яке проводилося протягом 10 років, показало значний зв'язок між захворюваністю на деменцію та кількістю відсутніх зубів; коефіцієнти шансів були вищими у жінок, ніж у чоловіків; у містах, ніж у селах; і найбільш вищими у віковій групі  $\geq 80$  років [183].

Gao SS et al. показали вищу інтенсивність карієсу зубів ( $p = 0,041$ ) у випадках деменції, а середня різниця індексу КПВ (DMFT) становила 3-8 одиниць між людьми з деменцією та без неї [47].

Всупереч наведеним вище доказам, деякі дослідження виявили незначну різницю в параметрах індексу КПВ і кількості здорових зубів між популяцією осіб з ХА та здоровими особами (контроль).

Так, Elsig F et al. засвідчили, що, незважаючи на те, що у пацієнтів з деменцією відсутня більша кількість зубів, ніж у контрольній групі, різниця була статистично незначущою ( $p = 0,53$ ) [38].

На додачу до цих суперечливих результатів інше дослідження виявило подібні показники індексу КПВ як у групі з деменцією, так і в контрольній

групі ( $22,3 \pm 8,2$  в осіб з ХА проти  $21,5 \pm 8,2$  в осіб без когнітивних порушень,  $p = 0,59$ ) [22].

Крім того, деякі дослідження також показали незначну різницю між індексом КПВ у пацієнтів без когнітивних порушень та пацієнтів з ХА ( $15,8 \pm 3,6$  проти  $16,2 \pm 4,2$ ,  $p > 0,05$ ) відповідно [106, 20].

*Стан тканин пародонту у пацієнтів з ХА.* Останні дані свідчать про значний зв'язок між зниженням когнітивних функцій і хронічним пародонтитом у людей з деменцією. Вважається, що це опосередковується загальними компонентами системного запалення в обох станах [10].

Martande S.S. et al. провели перехресне дослідження, яке оцінює вплив прогресування ХА на здоров'я пародонта шляхом порівняння стану пародонта у пацієнтів з ХА та без неї. У групі з ХА спостерігалось значно більше порушення клінічних пародонтальних параметрів, включаючи індекс ясен і нальоту, глибину кишені та кровотечу при зондуванні (%), ніж у здорових осіб. У групі з ХА суб'єкти були розділені на три групи (легка, помірна та важка ХА) на основі їх діагнозу та результатів міні-обстеження психічного стану. Тяжкість захворювання пародонту погіршувалася разом із тяжкістю ХА, оскільки міжгрупові порівняння показали статистично значуще збільшення згаданих пародонтальних показників. Проте також в цьому дослідженні була зафіксована незначна і недостовірна різниця в поганому стані гігієни порожнини рота в осіб з ХА та контрольної групи (69 % проти 57 %) [106].

У нещодавньому дослідженні генералізовану крайову втрату альвеолярної кістки асоціювали з групою ХА (9,2 % проти 2,6 %,  $p < 0,05$ ) і глибокими пародонтальними кишнями ( $\geq 6$  мм) із більшою кількістю уражених зубів (56,2 % проти 17,1 %,  $p < 0,05$ ) порівняно з контрольною групою без ХА [68].

В іншому дослідженні «випадок-контроль» пацієнти, які протягом 10 років страждали від хронічного пародонтиту, підтвердили високий ризик розвитку ХА порівняно з особами, які не мали когнітивних порушень ( $p = 0,007$ ) [20].

Дослідження, проведені в Данії показали, що датчани похилого віку, які мали запалення пародонту, мали значно нижчі показники когнітивних функцій порівняно з тими, у кого не було запалення пародонту [73]

Дослідження Сіссіу М. et al. виявили, що пародонтит і менша кількість збережених зубів є двома важливими факторами, які впливають на якість життя з точки зору здоров'я ротової порожнини пацієнтів з ХА [25].

Alessandro GD et al. повідомили про статистично вищі значення захворювань пародонту, виміряні за хронічним запаленням пародонту (СРІ) і GІ у пацієнтів з ХА порівняно з контрольною групою [5].

Було помічено, що пацієнти з ХА мали вищі та значні значення маркерів захворювань пародонту (вимірюваних за допомогою ясенного індексу (GІ), пародонтального індексу (РІ), глибини зондування пародонтального карману (ПК) і клінічної втрати епітеліального прикріплення (ВЕП)) порівняно з контрольною групою. Також було показано значне погіршення показників, що вивчалися, коли ХА прогресувала з легкого до важкого ступеня [106].

Gao SS et al. показали, що 64 % пацієнтів з деменцією мали пародонтальні кармани, 98 % мали кровоточивість ясен, однак різниця в показниках, що вивчалися, була незначною між пацієнтами з деменцією та без деменції ( $p > 0,05$ ) [47].

Дослідження Chu СН et al. також виявили незначну різницю в поширеності пародонтальних карманів між двома групами (78 % проти 74 %,  $p = 0,64$ ) [22].

Подібним чином не було помічено суттєвих відмінностей у здоров'ї пародонту пацієнтів з ХА порівняно з контрольною групою в іншому дослідженні [154].

У недавньому великому популяційному дослідженні було показано, що захворювання пародонту були взагалі менш поширеними у пацієнтів з деменцією [91].

*Жувальна функція та статус протезування осіб з ХА.* Як повідомляється в дослідженні Aragón F et al., серед пацієнтів з ХА більше осіб

використовували зубні протези порівняно з групою без когнітивних порушень (65,2 % проти 58,3 %,  $p < 0,05$ ) [10].

Naorungroj S et al. також показали, що кількість видалених зубів або повна беззубість щелеп пов'язана з нижчим когнітивним статусом. Крім того, це дослідження показало, що втрата зубів була важливим маркером погіршення виконавчої функції серед беззубих пацієнтів [117]

Дослідження «випадок-контроль», проведене Campos CN et al., виявило зв'язок між жувальною функцією та когнітивним статусом, що підтверджувалось погіршенням жувальної функції вже при легкому ступені ХА у літніх людей, що вказує на шкідливий вплив ХА на жування [14].

Ще одне дослідження показало, що ефективність жування була гіршою у пацієнтів з деменцією, ніж у контрольній групі ( $p < 0,011$ ) [23].

У дослідженні Jockusch J. et al. виявлено, що беззубість у пацієнтів з ХА є більш поширеною, ніж у пацієнтів без ХА [72].

Погана жувальна здатність була пов'язана з прискореним зниженням когнітивних функцій, але не з деменцією [36].

Деменція була більш поширеною в осіб зі знімними зубними протезами, як спостерігалось у великому популяційному дослідженні Lee KN et al. [91].

*Захворювання СОПР.* У пацієнтів з ХА частота зустрічаємості кандидозу СОПР (11,8 % проти 0,0 %,  $p = 0,048$ ) і хейліту (15,9 % проти 0,0 %,  $p = 0,015$ ) були значно вищими порівняно з контрольною групою [10, 62].

Спостерігалася більш висока та значна поширеність кандидозу (32 % проти 9,5 %) і обкладеного язика (72,0 % проти 19,0%) у пацієнтів з ХА порівняно з контрольною групою [18].

Інші автори показали, що кандидоз СОПР був присутній у 3,6-30,0 % осіб основної групи, тобто у людей похилого віку з деменцією, і у 0,0-5,0% контрольної групи, тобто у людей похилого віку без деменції [148, 147].

В іншій роботі встановлено, що стоматит був присутній у 18,1-59,1 % випадків серед пацієнтів з ХА і в 0,0-7,4 % пацієнтів контрольної групи (без ХА) [63, 81].

Встановлено значний зв'язок між наявністю ХА та протезного стоматиту, який спостерігався у 60 % дементних пацієнтів [144].

*Швидкість саливації та буферна ємність.* У пацієнтів з ХА нестимульована ( $1,0 \pm 1,3$  мл/хв. проти  $1,5 \pm 1,1$  мл/хв. у контролі) і стимульована ( $3,0 \pm 3,0$  мл/хв. проти  $5,2 \pm 3,2$  мл/хв. у контролі) швидкість слиновиділення була порівняно нижчою, при співставленні з показниками контрольної групи осіб без когнітивних порушень. Слина була більш кислою ( $7,4 \pm 0,4$  проти  $7,0 \pm 0,8$ ) з меншою буферною ємністю [10].

Chu CH et al. також повідомили, що швидкість нестимульованого виділення слини у пацієнтів з ХА була нижчою порівняно з контрольною групою (0,30 мл/хв. проти 0,41 мл/хв,  $p = 0,043$ ) [22].

Ксеростомія була присутня у 9,1-45,0 % випадків серед пацієнтів з ХА і у 8,4-20,0 % контрольної групи без дементних проявів [30].

Люди з ранньою сімейною ХА, які брали участь у наступному дослідженні, продемонстрували змінені характеристики слини, такі як значно зменшена швидкість секреції слини, буферна здатність слини та збільшення бактеріальної флори ротової порожнини. Це зменшення або зміна характеристик слини широко пояснюється споживанням ліків. Однак автори показують, що інші фактори можуть пояснити зменшення слиновиділення у пацієнтів із ХА, як-от вік і тяжкість захворювання, які спричиняють вищий рівень залежності та, отже, втрату здатності до самообслуговування [127].

Нещодавнє дослідження виявило значно більшу кількість випадків ксеростомії, спричиненої ліками серед осіб з ХА (68,5–72,2%), ніж у контрольній групі (36,5%) [52].

Різні дослідження також показали, що люди без деменції мають значно більше нестимульоване слиновиділення, ніж люди з деменцією [21].

За результатами дослідження Leal SC et al. встановлено, що буферна ємність вища у людей без деменції та без прийому ліків, ніж у людей з ХА на тлі прийому ліків від когнітивних порушень [89]



Ще одне цікаве спостереження зроблено Gupta A. et al.: у випадках хвороби Альцгеймера пацієнти можуть скаржитися на сухість у роті за наявності нормальної секреції слини через змінене сприйняття [59].

*Збудники ротової порожнини.* Пацієнти з ХА продемонстрували більше бактеріального навантаження та запалення, ніж контрольна група. Бактеріальні види, головним чином залучені до розвитку карієсу, були вищими у відсотках (від 76 % до 93 %) у пацієнтів з ХА порівняно з особами без когнітивних порушень (67 %–86 %) [110].

Stein Sparks P. et al. спостерігали, що вихідні рівні антитіл *Fusobacterium nucleatum* і *Prevotella intermedia* були значно вищими ( $P < 0,05$ ) у пацієнтів з ХА порівняно зі здоровими контрольними групами [169].

Підвищення рівня антитіл у відповідь на пародонтальні бактерії у пацієнтів з ХА за роки до когнітивних порушень може свідчити про те, що пародонтальна мікрофлора може сприяти ризику виникнення або прогресування ХА. Проте в іншому дослідженні не було виявлено суттєвого зв'язку між початковим рівнем антитіл до *Porphyromonas gingivalis* у сироватці крові та швидкістю зниження за шкалою оцінки ХА або зниженням за шкалою показника MMSE [70].

*Запальні маркери в осіб з ХА.* Пацієнти з ХА продемонстрували значно підвищені рівні інтерлейкіну IL-6 порівняно з контрольною групою, а пацієнти з пародонтитом мали помітно вищі рівні фактору некрозу пухлини-альфа (TNF- $\alpha$ ), ніж пацієнти з ХА зі здоровим пародонтом ( $P = 0,005$ ). Концентрації TNF- $\alpha$  позитивно корелювали з пародонтальними показниками, включаючи пародонтальні індекси ВЕП і РІ. Це означало, що пацієнти з поганим станом пародонту мали вищі рівні TNF- $\alpha$  в сироватці крові. IL-6 і TNF- $\alpha$  також позитивно корелювали в досліджуваних групах [18].

Рівні антитіл у відповідь на *F. nucleatum* і *P. intermedia* були значно підвищені у сироватці крові пацієнтів з ХА порівняно з контрольною групою на початковому рівні [169].

Інше дослідження показало незначний зв'язок між маркерами системного запалення, стоматологічними показниками та когнітивними функціями [70].

В роботі Sochocka M et al. показано, що під час захворювання нейродегенеративні зміни та нейропсихіатричні симптоми змінюються, за наявності інших джерел прозапальних медіаторів, загострюють системне запалення та можуть поглибити нейродегенеративні ураження [163].

Таким чином, аналіз літератури показує, що люди, які страждають на ХА, більш схильні до поганого стану порожнини рота, пов'язаного з гігієною порожнини рота, станом зубів, захворюваннями пародонту і проблемами жування. Крім того, пацієнти з нейродегенеративними захворюваннями також частіше страждають від уражень порожнини рота, зниження виділення слини порівняно зі здоровими людьми.

#### **1.4 Особливості стоматологічної профілактики в осіб з ХА**

Планування стоматологічного лікування, догляду за ротовою порожниною та поведінкове лікування людей з ХА має бути розроблено з урахуванням тяжкості захворювання та має залучати членів родини [184].

На ранніх стадіях ХА стоматологічна допомога повинна бути зосереджена на профілактиці захворювань і підтримці здоров'я порожнини рота. Профілактичний догляд за ротовою порожниною має вирішальне значення для збереження загального здоров'я. З прогресуванням ХА ризик захворювань ротової порожнини зростає, оскільки здатність адекватно та/або постійно виконувати гігієну ротової порожнини знижується [85].

Для профілактики карієсу слід використовуватися аплікації фтору. На пізніх стадіях ХА прописані місцеві добавки фтору, такі як зубні пасти або ополіскувачі для порожнини рота [8].

У випадках, коли активність карієсу зубів висока, рекомендується зубна паста з більшою концентрацією фтору (5000 ppm) [103]

Діамінфторид срібла (SDF) ідеально підходить для цієї групи пацієнтів, оскільки він зупиняє активний карієс дентину та є ефективною підтримуючою терапією [170, 9]

Гіпосалівація у пацієнтів з ХА часто спричинена медикаментами, тому рекомендовано застосування замінників слини та збільшення споживання води [3].

Деякі автори пропонують запобігати наслідкам ксеростомії за допомогою місцевих стимуляторів слиновиділення (гумки з ксилітом, парасимпатоміметики або замінники слини) [19].

У дослідженні Little J.W. наголошується, що пацієнти з ХА повинні проходити активну профілактичну стоматологічну програму, яка включає 3-місячне повторне лікування, огляд порожнини рота, профілактику, застосування гелю з фторидом, навчання гігієні порожнини рота та коригування протезів (за наявності) [95]

Автори наголошують, що слід проводити профілактичні заходи, спрямовані на боротьбу з бактеріальним нальотом, ксеростомією та використання знімних протезів [64].

Що стосується гігієни порожнини рота в осіб з ХА, дослідження рекомендують використовувати електричні зубні щітки з фторованою зубною пастою [125, 149].

Полоскання порожнини рота слід використовувати до тих пір, поки пацієнт зберігає здатність полоскати рот. Найбільш широко використовується антисептик хлоргексидин, який вдесятеро зменшує зубний наліт. У випадках, коли пацієнт втрачає здатність полоскати, існують інші форми хлоргексидину, такі як спрей, гель або лак з максимальним часом 15 дні в, щоб уникнути фарбування зубів [31, 11, 51].

Лікування хронічного атрофічного кандидозу в осіб з ХА автори пропонують використання ністатину. Його наносять на уражену ділянку та/або на поверхню протеза [49].

При наявності знімних протезів їх слід знімати на ніч і щодня чистити за допомогою спеціальної щітки та хімічних засобів [17].

Через прогресуючий характер ХА бажано розробити план догляду (лікування) відповідно до кожної стадії ХА, метою кожного з яких є усунення болю, контроль інфекції, збереження здоров'я і функції ротової порожнини та запобігання розвитку новому захворюванню [112].

Таким чином, медикаментозні препарати та засоби, які пропонуються для використання пацієнтами з ХА, спрямовані майже на всі види порушень або ускладнень, виявлених в порожнині рота у дементних хворих, проте у літературі відсутній комплексний підхід до профілактики стоматологічних захворювань у даної складної категорії хворих.

### *Резюме*

Деменція стала серйозною проблемою для здоров'я і в основному вона представлена ХА.

Збереження функціональної стоматогнатної системи є важливою метою у веденні пацієнтів загалом і пацієнтів з ХА зокрема, щоб підтримувати такі функції, як жування, мова та естетика для покращення якості життя пацієнтів.

У багатьох дослідженнях показано значне погіршення здоров'я (стану) тканин ротової порожнини та позитивний зв'язок прогресування стоматологічних захворювань зі ступенем порушення когнітивних функцій, що вказує на загальну парадигму запалення, яка представляє клінічний збіг між нейродегенерацією та хронічним запаленням порожнини рота.

Відповідно, раннє виявлення захворювань порожнини рота та подальше доклінічне лікування хронічних захворювань порожнини рота, особливо у людей похилого віку, може сповільнити прогресування багатьох виснажливих нейродегенеративних захворювань.

З точки зору клінічної значущості, для клініцистів надзвичайно важливо наголошувати та впроваджувати стратегії профілактики захворювань пародонту, включаючи пропаганду гігієни порожнини рота, щоб запобігти

або стабілізувати дистрофічно-запальний процес в пародонті, щоб зменшити його потенційний вплив на виникнення та прогресування ХА.

Проте, у доступній нам літературі ми не знайшли орієнтованого лікувально-профілактичного або профілактичного комплексу засобів, запропонованого спеціально для хворих з когнітивними порушеннями, а саме з ХА, що обумовило актуальність проведеного дослідження.

За матеріалами розділу опубліковано наступні роботи:

1. Babenya Hanna, Harashchuk Igor. Porphyromonas gingivalis as a risk factor for the Alzheimer's disease. 2nd International Scientific and Practical Conference «Scientific community: interdisciplinary research», Hamburg, Germany, 26-28.01.2021. P. 471-472. ISBN 978-3-512-31217-5. *Участь здобувача полягає у пошуку наукової літератури, написанні тез.*

2. Babenya Hanna, Harashchuk Igor. Periodontal pathogens as a risk factor for the development of Alzheimer's disease. I International Scientific and Theoretical Conference «The driving force of science and trends in its development», Coventry, United Kingdom, 29 January, 2021. P. 48-49. ISBN 978-1-63752-711-5; DOI 10.36074/scientia-29.01.2021.v5. *Участь здобувача полягає у пошуку наукової літератури, написанні тез.*

3. Harashchuk IV. Alzheimer's disease: periodontal pathogens as a risk factor for the development. Актуальні питання сучасної стоматології : наук.-практ. конф. за міжнарод. уч., присв. 100-річчю стоматологічного факультету НМУ імені О.О. Богомольця, м. Київ, 18-19 березня 2021 р.: тези допов. Київ, 2021. С. 233-234. *Участь здобувача полягає у пошуку наукової літератури, написанні тез.*

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для досягнення поставленої мети і вирішення завдань дисертаційної роботи проведено комплекс експериментальних і клініко-лабораторних досліджень.

Набір й стоматологічне обстеження пацієнтів з ХА проведено на базі Державної установи «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова Національної академії медичних наук України», у відділі клінічної фізіології та патології нервової системи (керівник відділу – к.мед.н. Холін В.О.)<sup>3</sup> та на базі Одеського національного медичного університету (ОНМедУ) за угодами (додаток В).

Клініко-лабораторні, експериментальні, біохімічні, біофізичні, молекулярно-генетичні дослідження проведені на базі Державної установи «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук Україна», м. Одеса: у консультативно-поліклінічному відділенні, секторі біофізики, секторі молекулярно-генетичних досліджень, віварії, лабораторії біохімії<sup>4</sup>.

Мікробіологічні дослідження з оцінки кількісного і якісного складу мікробіома порожнини рота пацієнтів з хворобою Альцгеймера (посівними методами) проведені у Клінічній лабораторії ТОВ «Нова діагностика» (м. Київ).

---

<sup>3</sup> Автор щиро вдячний особисто к.мнд.н. Холіну Віктору Олександровичу. за допомогу у наборі пацієнтів та у проведенні стоматологічних обстежень.

<sup>4</sup> Автор щиро вдячний співробітникам вищезгаданих структур за допомогу при виконанні досліджень.

## 2.1 Експериментальні дослідження

Експериментальні дослідження проведені згідно вимог Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» [200] та Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах [228] з дотриманням біоетичних норм.

Експеримент був проведений на 24 білих щурах 3-х місячного віку, що були розділені на 3 групи по 8 щурів у кожній (рис. 2.1):

- 1 група – контроль (інтактні тварини);
- 2 група – моделювання деменції (введення водного розчину  $AlCl_3$ );
- 3 група – моделювання деменції + введення запропонованого супортивного профілактичного комплексу.



Рис. 2.1. Дизайн проведених експериментальних клінічних досліджень.

Щурів утримували в стандартних умовах віварію при сталій температурі та вологості повітря.

Для моделювання експериментальної деменції була обрана алюмінієва інтоксикація щурів, враховуючи встановлені зв'язки між алюмінієм та розвитком ХА [115]. З цією метою щурам 2-ї та 3-ї груп пероральним шляхом вводили 0,5 мл 12 % розчину  $AlCl_3 \times 6H_2O$  (80 мг Al/кг) протягом двох місяців.

В якості профілактики на тлі алюмінієвої інтоксикації всім тваринам 3-ї групи давали наступний лікувально-профілактичний комплекс (ЛПК): «Леквін» (НПА «Одеська біотехнологія», Україна) у дозі 500 мг/кг, «Готу Кола» («Еліт Фарм», Україна) у дозі 300 мг/кг, «Склерозин» (ТОВ «ЕКОСВІТ ОЙЛ», Україна) у дозі 300 мг/кг та «Субалін» («Біофарма», Україна) у дозі 10,5 мг/кг. Всі компоненти змішували та додавали з їжею. Нейропротекторна дія комплексу направлена на попередження розвитку патологічних процесів головного мозку завдяки його складовим.

Для обробки ротової порожнини використовували вранці зубну пасту «VITIS antiage» («DentaId», Іспанія), ввечері гель «Квертулідон» (НПА «Одеська біотехнологія»).

На 60 добу моделювання деменції за допомогою алюмінієвої інтоксикації вивчали особливості поведінкових реакцій щурів усіх груп у лабіринті Барнса із застосуванням сторонніх подразників (яскраве світло та гучний звук).

Лабіринт Барнса дозволяє оцінити процеси навчання і пам'яті, використовуючи просторову навігацію. Модель базується на неприйнятті гризунами відкритих просторів, що мотивує їх шукати притулок в евакуаційній коробці.

Лабіринт має наступну будову. Отвори розташовані на однаковій відстані один від одного і від центру по периметру арени. «Рятувальна» лунка встановлена під одним з отворів, в той час як інші – відкриті (рис. 2.2).





А

Б

Рис. 2.2. А – лабіринт Барнса, Б – «рятівна» лунка під ареною

Плоска арена легко відділяється від підставки (несучої конструкції). Механізм з'єднання арени з підставкою дозволяє легко повертати арену навколо центральної осі – це необхідно для усунення впливу неконтрольованих орієнтирів на арені.

Тварину поміщали на круглу, відкриту, підведену на 105 см над підлогою платформу (діаметр 92 см), і пред'являли зовнішній подразник у вигляді яскравого світла та сильного шуму. У відповідь подразнення тварина вимушена вибирати притулок – 1 з 17 отворів навколо платформи.

Дослідження складалось із тренувального (етап звикання – 1-4 доба) та експериментального блоків (5-12 доба).

При першому пред'явленні платформи (етап звикання) тварині демонстрували «рятівну» лунку, насильно не примушуючи тварину. Тварина залишалась в лунці 1-2 хвилини, а потім її повертали до домашньої клітки. Після цього платформу ретельно обробляли етиловим спиртом для видалення сторонніх запахів.

Під час тестування (експериментальний блок) тварину поміщали в центр платформи і пред'являли зовнішні подразники (світло, шум). При цьому відмічали час знаходження «рятівної» лунки. Продуктивність зазвичай вимірювали кількістю помилок, які робили гризуни. Якщо тварина не

знаходила потрібний отвір протягом 3 хв, поміщали щура в «рятівну» лунку на 1-2 хвилини, після чого повертали в домашню клітку. Стратегію пошуку «рятівної» лунки визначали як випадкову (перетин центра платформи декілька разів), послідовну (переміщення по периметру платформи до виявлення «рятівної» лунки) або пряму (попадання у «рятівну» лунку з 3-ма або меншою кількістю помилок).

Крім того, у якості показників когнітивних функцій щурів проводили замір часу пошуку «рятівної» лунки (у секундах) та кількість помилок, коли щур приймав уявний отвір за «рятівну» лунку.

Після закінчення експерименту щурів виводили з досліду під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотального кровопускання, виділяли зубо-щелепні блоки для підрахунку ступеня атрофії альвеолярної кістки щелеп експериментальних тварин [219] та готували гомогенати для подальших біохімічних досліджень.

## **2.2 Клінічні дослідження**

Всього у клінічних дослідженнях взяло участь 35 пацієнтів з хворобою Альцгеймера. Дементний діагноз встановлювався співробітниками Державної установи «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова Національної академії медичних наук України» та кафедри психіатрії, наркології, медичної психології та психотерапії Одеського національного медичного університету. У дослідження бралися хворі з ранньою або початковою помірною деменцією (термін захворювання 3-5 років).

Середній вік пацієнтів склав  $72,07 \pm 1,11$  років (від 62 років до 80 років).

Розподіл пацієнтів за гендерним фактором був нерівномірним: переважну кількість обстежених склали жінки (77,1 %), кількість чоловіків була в 3,4 рази меншою (рис. 2.3).

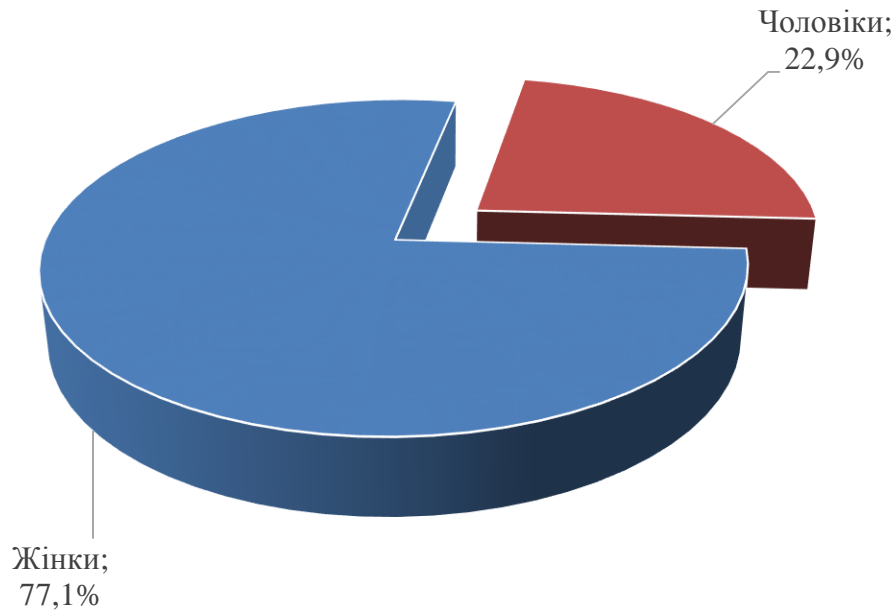


Рис. 2.3. Розподіл пацієнтів за гендерним фактором.

Кількість жінок з ХА, яка переважала кількість чоловіків, можна пояснити тим, що середня тривалість життя жінки на Україні за офіційними даними складає 78 років, тоді як чоловіків – 68 років (звіт Фонду народонаселення ООН, 2023) [168]. А так як найчастіше хвороба Альцгеймера зустрічається в людей віком 65 років і старше (хоча маніфестація цього захворювання може відбутися в значно молодшому віці), то відсоток чоловіків серед осіб похилого та старечого віку дуже знижується.

Всі пацієнти з ХА були проінформовані щодо суті проводимих досліджень, перед стоматологічним обстеженням зі всіма хворими було підписано інформовану згоду на проведення обстеження та забір біологічного матеріалу.

Клінічні дослідження проведені у 2 етапи (рис. 2.4).

Метою першого етапу була порівняльна оцінка стоматологічного статусу пацієнтів з ХА з пацієнтами аналогічного віку без когнітивних порушень за літературними даними [204, 203, 221, 231].

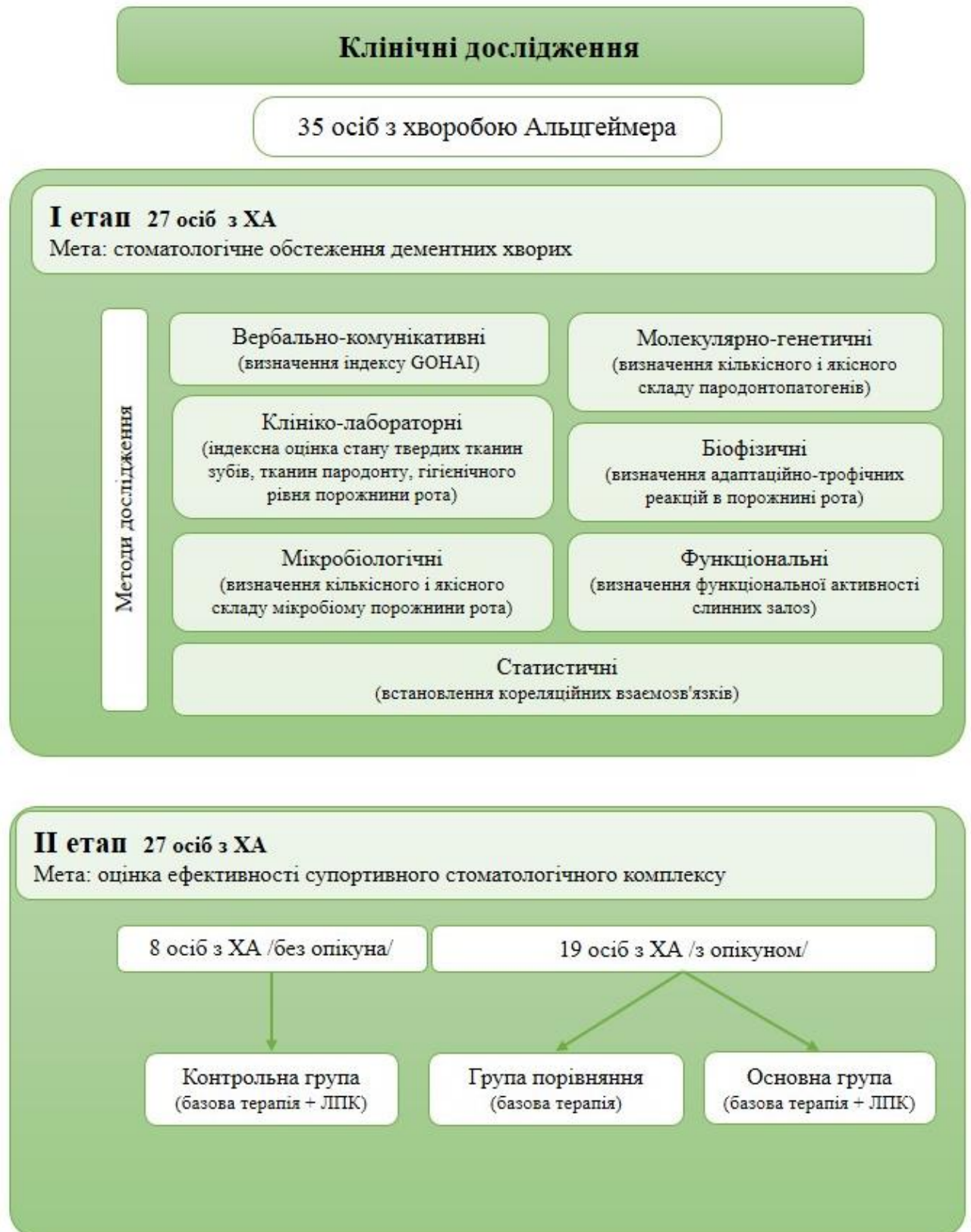


Рис. 2.2. Дизайн проведених клініко-лабораторних досліджень.

На другому етапі була проведена оцінка ефективності запропонованого супортивного профілактичного комплексу для осіб з ХА. Дослідження були проведені у 3-х групах хворих.

Контрольну групу склало 8 осіб з ХА, які не мали людини, яка б доглядала або опікувалась хворим. Цим пацієнтам була проведена базова терапія та призначено запропонований профілактичний комплекс.

До інших двох груп увійшли 18 пацієнтів з ХА, в яких у всіх був опікун. Пацієнти були умовно розподілені на 2 групи: порівняння (7 осіб, яким проводили тільки базову терапію) та основну (11 осіб, яким додатково до базової терапії призначали запропонований супортивний комплекс).

*Базова терапія* передбачала санацію порожнини рота та професійну гігієну порожнини рота в декілька етапів:

- підвищення мотивації. Мотивація, інструктаж пацієнта і його співпраця з лікарем багато в чому визначають успіх лікування. Мотивація – один з найважчих елементів лікування, якому, на жаль, лікарем приділяється часто недостатньо уваги [65]. Тому перед початком лікування були проведені бесіди зі всіма пацієнтками, що прийняли участь у дослідженні: були пояснені причин виникнення і розвитку стоматологічної патології, а також можливостей її профілактики та лікування; окреслена роль самих пацієнтів в проведеному лікуванні. Було проведено бесіди та навчання опікунів правильному догляду за порожниною рота їх підопічних з контролем гігієнічного стану.

- навчання пацієнтів та їх опікунів раціональному використанню засобів і методів гігієнічного догляду за ротовою порожниною;

- власне професійна гігієна порожнини рота (видалення лікарем-стоматологом зубних відкладена усіх видів: за показаннями scaling, root planning з використанням ручних універсальних кюрет і кюрет Gracey або ультразвукових приборів);

- полірування поверхонь зубів і пломб (за допомогою циркулярних щіточок і полірувальних силіконових чашечок та пасти Detartrine Z, Septodont);

- призначення місцевої протизапальної терапії (ротові ванночки 0,05 % розчину хлоргексидину 2 рази на добу, вранці та ввечері).

Додатково до базової терапії пацієнтам з когнітивними порушеннями призначали супортивний стоматологічний лікувально-профілактичний комплекс, який передбачав використання засобів загальної та місцевої дії (в порожнині рота) (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

### Супортивний лікувально-профілактичний комплекс для осіб з ХА

Використані препарати	Склад	Основна дія	Дозування	
1	2	3	4	
Загальної дії*	Готу Кола (ЕлітФарм, Україна)	екстракт Готу Кола (центелла), аскорбінова кислота	Геропротектор	по 1 табл. 3 рази на день, 4 тижні; 2-3 рази на рік
	Склерозін (Екосвіт ОЙЛ, Україна)	Ляна олія, олія виноградних кісточок, гінкго-білоба, часниковий екстракт	активізує діяльність клітин мозку, підвищує інтелект; покращує пам'ять; уповільнює старіння мозку; запобігає деменції	по 1 капс. 3 рази на день під час їжі, 1 місяць, 2-3 рази на рік.
	Леквін (НПА «Одеська біотехнологія», Україна)	кверцетин, лецитин, інулін, цитрат кальцію	антиоксидантна, гепатопротекторна, пробіотична	по 1 табл. 3 рази на день після їжі, 1 місяць
	Субалін-Форте (ПрАТ «Біофарма», Україна)	комплекс про- і пребіотиків	антивірусна, антибактеріальна, імуномодулююча	по 1 капс. 2 рази на день до їжі, 20 днів

	1	2	3	4
Місцевої дії	Зубна паста «VITIS antiage»	Фосфорильований вітамін С, вітамін Е, провітамін В5 (пантенол), фторид натрію, ксиліт	карієспрофілактична, протизапальна, антиоксидантна, усуває надлишок вільних радикалів, протидіє старінню тканин ротової порожнини	чистка зубів вранці
	БіоГая Продентіс	Lactobacillus reuteri (10 <sup>8</sup> КУО)	пробіотична	по 1 пастильці вранці після чистки зубів
	Зубна паста для усунення сухості в порожнині рота «Dentaид xeros»	Бетаїн, ксиліт, алантоїн, фторид натрію	усунення відчуття сухості в порожнині рота, протизапальна, захисна, зміцнення емалі	чистка зубів ввечері
	Гель «Квертулідон»	кверцетин, інулін, цитрат кальцію, імудон, екстракт з листя м'яти	протизапальна, протидисбіотична, антиоксидантна, імуномодулююча	аплікації гелю на ніч після чистки зубів

Примітка: \* всі засоби загальної дії призначалися тільки після консультації та дозволу лікуючого лікаря основної патології, а саме ХА.

Супортивний комплекс призначався 3 рази на рік.

Враховуючи категорію обстежених хворих, всім пацієнтам була проведена професійна гігієна порожнини рота з підвищенням мотивації та навчанням пацієнтів та їх опікунів раціональному використанню засобів і методів гігієнічного догляду за порожниною рота. Санація порожнини рота була рекомендована, проте через труднощі рідного характеру вона була проведена не у всіх хворих з ХА.

Капсули «Екстракт Готу Кола» - це рослинні капсули, які рекомендуються як біологічно активна добавка до їжі. Трава готу кола, або центелла, містить тритерпенові кислоти (азіатикова, термінолова,

медекассоновая), ефіри тритерпенових кислот і олігосахаридів (псевдосапоніни) - азіатікозід, азіатікозід А і В, ефірна олія (0,1%).

Застосування засобу показано при психічних порушеннях, шизофренії, епілепсії, нервових розладах, фізичних та психічних перевантаженнях, порушення пам'яті.

Компоненти екстракту готу кола належать до геропротекторів, які уповільнюють процеси старіння, збільшують тривалість життя, мають гіпотензивну і антисклеротичну дію, зміцнюють імунну систему. Препарати готу коли позитивно впливають на діяльність головного мозку – підвищують здатність до навчання, збільшують гостроту мислення, посилюють процеси запам'ятовування [186, 12, 98].

Є дослідження, які підтверджують ефективність використання Готу Кола в осіб з ХА [167, 139, 16, 131].

*Біоактивний комплекс «Склерозін»* рекомендовано як загальнозміцнюючий засіб, що стимулює кровопостачання головного мозку, розумову активність, зменшує прогресування атеросклерозу. Сприяє підвищенню концентрації уваги, поліпшенню настрою, зняття стресу, безсоння.

Містить олію лляну, олію виноградних кісточок, масляний екстракт часнику та масляний екстракт листя гінкго-білоба.

Ляна олія – джерело поліненасичених жирних кислот, з яких найбільше значення в даному контексті має комплекс Омега-3, що володіє здатністю протидіяти склерозуванню судин. Високий вміст активних полісахаридів зумовлює антиокислювальний, антивірусний, антибактеріальний і протипухлинний ефект, підвищує здатність протистояти негативним впливам зовнішнього середовища. Дуже важливою властивістю цієї олії є здатність не тільки попереджати розвиток склеротичних змін в кровоносних судинах, а й лікувати атеросклероз, повертаючи судинній стінці чистоту і еластичність.

Масло виноградних кісточок – джерело фосфоліпідів, біофлавоноїдів, що володіють високою антиоксидантною активністю, каротиноїдів, вітамінів



C, B, A, D, PP, P, K, фолієвої кислоти, мінералів (калій, кальцій, магній, залізо, марганець, кобальт) і величезної кількості інших біологічно активних речовин. Володіє потужною загальнозміцнюючою дією, з успіхом використовується при неврастенії (нервовому виснаженні), стресах, синдромі хронічної втоми і для попередження передчасного старіння, ефективно при порушеннях мозкового кровообігу.

Екстракт листя гінґко-білоба підвищує розумову працездатність, має антигіпоксичну дію, поліпшує мікроциркуляцію. Флавоноїди (мирицетин, кверцетин, білобін), що містяться в листях гінґко-білоба, забезпечують зниження проникності капілярів, покращують периферичний кровообіг.

Комплексна дія часникового екстракту полягає у відновленні мозкового кровообігу, поступовому розсмоктуванні склеротичних ущільнень в стінках артеріальних судин, підвищенні еластичності і міцності судинних стінок, зменшенні схильності їх до спазмування і утворення в них кров'яних згустків. Регулярний прийом капсул покращує пам'ять, відновлює інтелектуальні здібності, покращує загальне самопочуття і стан психоемоційної сфери [69].

*Дієтична добавка «Леквін»* (ТУ У 10.8-37420386-003:2016, Висновок МОЗ України № 05.03.02-06/8400 від 21.03.2016) (мстить лецитин, кверцетин, інулін, цитрат кальцію) сприяє нормалізації жирового обміну, бореться з дисбактеріозом і підвищує функціональну активність печінки [227].

Лецитин, що міститься у засобі, забезпечує нормальний обмін жирів, відновлює структуру печінкових клітин, знижує ризик розвитку атеросклерозу. Сприяє активації розумової діяльності, поліпшує пам'ять, мінімізує ризик виникнення деменції, в тому числі й в осіб з ХА [116, 66, 132].

Кверцетин – один із потужних антиоксидантів та інгібіторів деструктивних ферментів: протеаз, фосфоліпаз, гіалуронідази. Інулін має пробіотичну дію, стимулює зростання пробіотичних бактерій. Цитрат кальцію – джерело найбільш доступного кальцію і лимонної кислоти, яка стимулює цикл Кребса – головний енергетичний процес в мітохондріях клітин організму.

Леквін зміцнює стінки судин, захищає печінку від інтоксикації (що є дуже актуальним у людей похилого віку, враховуючи кількість застосовуваних медикаментозних засобів), усуває явище дисбіозу і дисбактеріозу, стимулює імунітет, підвищує рівень захисних систем організму [202, 198].

*Субалін* – це комплекс пре- и пробіотиків, який містить спори і живі мікробні клітини *Bacillus subtilis* (не менше  $1 \cdot 10^9$  КУО). Чинить антивірусну, антибактеріальну, імуномодулюючу дію, знижує рівень ендогенної інтоксикації організму.

Обґрунтуванням для включення субаліну у супортивний комплекс була доведена роль пробіотиків у полегшенні прогресування ХА через зменшення нейрозапалення та нейродегенерації в осіб з даними когнітивними порушеннями [150, 58, 94, 185].

*БіоГая Продентіс* – пастилки для розсмоктування, які містять не менше  $10^8$  КУО життєздатних бактерій *Lactobacillus reuteri*.

Їх використання зменшує кількість бактерій, що спричиняють карієс (*Streptococcus mutans*); селективно інгібує пародонтит-асоційовані бактерії (*Porphyromonas gingivalis*; *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*); зменшує запалення слизової оболонки ротової порожнини, пригнічує прозапальний цитокін TNF-альфа та інтерлейкіни ІЛ-6, ІЛ-8; зменшує формування зубного нальоту та перешкоджає формуванню зубного каменю; поліпшує стан ясен при гінгівіті, зменшуючи кровоточивість, запалення [208, 191, 223, 233, 190, 201, 107, 108].

*Мукозо-адгезивний гель «Квертулідон»* проявляє протизапальну, протидисбіотичну, антиоксидантну активність в порожнині рота. Комбінація активних сполук гелю дозволяє попередити розвиток імунодефіциту, стимулює ріст пробіотичних бактерій, стабілізує клітинні мембрани, зменшує проникність СОПР для мікробів, що в кінцевому результаті попереджає розвиток запально-дистрофічних процесів [224]. Ефективність гелю доведена багатьма дослідженнями [213, 197, 194].

Для гігієнічного догляду за порожниною рота були обрані зубні пасти «VITIS antiage» для застосування вранці та зубна паста для усунення сухості в порожнині рота «Dentaïd хеґос» для використання ввечері через їх активні компоненти (табл. 2.1)

Для оцінки стану твердих тканин зубів використовували індекс КПВ та його структуру (компонента К – карієс, П – пломба, В – видалений). Визначалися поширеність і інтенсивність каріозного процесу і кількість інтактних зубів (ВООЗ, 1962, 1980).

*Визначення рівня стоматологічної допомоги (РСД) проводили за методикою, запропонованою Леусом П.А. [230]. РСД є груповим індексом, що застосовуються при стоматологічних обстеженнях дітей і дорослого населення за умови поділу на вікові групи по ВООЗ. При стоматологічному обстеженні реєструються каріозні, пломбовані і віддалені зуби (індекс КПВ), а також визначається скільки зубів, з числа віддалених, відновлено протезами.*

РСД обчислюється за формулою (2.1):

$$РСД = 100\% - \left( 100 \times \frac{K + A}{КПВ} \right), \text{ де} \quad 2.1$$

КПВ – середня інтенсивність карієсу зубів обстеженої групи населення (індекс КПВ);

К – середня кількість нелікованих каріозних уражень, включаючи карієс пломбованого зуба;

А – середня кількість видалених зубів, не відновлених протезами.

РСД обчислюється у відсотках. Залежно від його величини, визначаються чотири рівні стоматологічної допомоги за наступною схемою: 0-9 % – поганий, 10-49 % – недостатній, 50-79 % – задовільний, 80 % та більше – гарний.

Стан гігієни порожнини рота оцінювали за допомогою індексів [235]:

- індексу гігієни Грін-Вермільйона (Green, Vermillion, 1960) з урахуванням компонента зубного каменю (в балах - від 0 до 3);

- індекс Silness-Loe, що дозволяє оцінити кількість м'якого зубного

нальоту в приясеній ділянці (в балах - від 0 до 3);

- індексу Stallard, заснованого на визначенні нальоту на вестибулярної поверхні коронки зуба (в балах - від 0 до 3).

Додатково для оцінки гігієнічного рівня порожнини рота було використано Qscan Plus (AIOBIO Co., Ltd., Корея), апарат для контролю гігієни ротової порожнини, що представляє собою простий і безпечний тест, який з допомогою флюоресценції чітко і яскраво демонструє зубний камінь і ділянки, покриті зубним нальотом. Qscan Plus використовує світлову технологію QLF, що дозволяє візуалізувати на поверхні зубів порфєрин, продукт життєдіяльності хвороботворних бактерій ротової порожнини (рис 2.3).



а)



б)

Рис. 2.3. Фото пацієнта К., 68 років. а – фото зубів; б – фото зубів через Qscan Plus.

Для оцінки стану тканин пародонту використовували [235, 210]:

- папілярний-маргінально-альвеолярний індекс РМА% (Parma С., 1960), який характеризує наявність запального процесу і його поширеність (в % - від 0 до 100 %);

- індекс кровоточивості ясен - «зондова проба» на кровоточивість по Мюллеману-Коуеллу (у балах від 0 до 3);

- пародонтальний індекс (PI) Рассела (Russel А., 1956), що характеризує не тільки ступінь запалення ясен, а й ступінь деструкції кісткової тканини (в балах – від 0 до 8);

- глибина зондування пародонтальних карманів (ПК), яку визначали за допомогою пародонтального зонда з чотирьох сторін зуба;

- втрата епітеліального прикріплення (ВЕП), для оцінки якої визначали відстань від емалево-цементної межі до дна пародонтальної кишені (у мм);

- визначення рецесії ясен, яке проводили пародонтологічним зондом з вестибулярної і піднебінної (язичної) поверхонь кожного зуба. Факт наявності рецесії встановлювали за діагностичним критерієм апікальної міграції маргінальних ясен з оголенням поверхні кореня зуба [209, 4].

Ступінь рухомості зубів визначали за загальноприйнятою методикою [226].

Результати всіх визначень вносили в розроблену в ДУ «ІСЦЛХ НАМН» «Карту обстеження стану порожнини рота пацієнта».

Діагноз захворювань пародонту встановлювали згідно класифікації Данилевського Н.Ф. [235].

За необхідності для оцінки ступеня і характеру деструкції кісткової тканини альвеолярних відростків і уточнення діагнозу проводили ортопантомографію (ORTHOPHOS XG 5, Sirona, Німеччина, характеристика рентгенівської трубки 80 kV, 10 mA).

Оцінка протизапальної ефективності комплексного лікування ГП проводилася за індексом кровоточивості та індексом РМА за формулою 2.2:

$$ПЗЕ = 100 - \left( \frac{A_{(oc)}}{A_{(nop)}} \cdot 100 \right), \quad (2.2)$$

де ПЗЕ – протизапальна ефективність в процентах,  $A_{(oc)}$  и  $A_{(nop)}$  – значення індексу кровоточивості або індексу РМА в основній групі і групі порівняння відповідно.

Динаміку змін показників, що вивчаються, фіксували у терміни через 6 та 12 місяців після початку дослідження.

### 2.2.1. Вербально-комунікативні методи дослідження.

#### *Визначення Геріатричного індексу оцінки здоров'я ротової порожнини.*

Протягом останніх двох десятиліть було розроблено ряд інструментів, які вимірюють якість життя, пов'язану зі здоров'ям порожнини рота (Oral Health-related Quality of Life – OHRQoL). Одним із таких інструментів є геріатричний індекс оцінки здоров'я ротової порожнини, часто використовуваний опитувальник, який спрямований на оцінку якості життя, пов'язаної зі здоров'ям порожнини рота, у старших вікових груп [120].

Геріатричний індекс оцінки здоров'я ротової порожнини (Geriatric Oral Health Assessment Index – GOHAI) – це шкала з 12 пунктів, яка оцінює якість життя здоров'я ротової порожнини людей похилого віку. Учасники відповідають, як часто вони стикаються з конкретною проблемою зі здоров'ям порожнини рота, зазначеною в пункті, на основі 5-бальної шкали Лайкерта (1-завжди і 5-ніколи). Загальний бал розраховується як сума балів за пунктами та коливається від 12 до 60. Вищий бал GOHAI вказує на кращу якість життя здоров'я порожнини рота [15].

Шкала має чотири виміри: функціональні обмеження (їжа, мова та ковтання), біль або дискомфорт (використання ліків для полегшення болю, їжа без дискомфорту та чутливість до гарячого, холодного чи солодкого), психологічні фактори (занепокоєння чи турбування) про здоров'я ротової порожнини, незадоволеність зовнішнім виглядом, самосвідомість щодо здоров'я ротової порожнини та відчуття дискомфорту під час їжі на очах у

людей, а також поведінкові наслідки (обмеження кількості та виду їжі та уникнення соціальних контактів через проблеми з порожниною рота) [143, 33].

У зв'язку з специфічною вибіркою обстежуваних осіб, а саме наявністю когнітивних порушень в осіб з ХА, нами була обрана не 5-бальна, а адаптована 4-бальна шкала для зручності та більшої легкості при наданні відповідей на питання (шкала відповіді: 1 – ніколи, 2 – іноді, 3 – часто, 4 – завжди) [176].

Геріатрична анкета індексу оцінки здоров'я рота [33, 176, 2]:

1. Як часто Ви обмежували вид або кількість їжі через проблеми з зубами чи зубними протезами?
2. Як часто у Вас виникали проблеми з відкушуванням або пережовуванням різних видів їжі, наприклад твердого м'яса чи яблук?
3. Як часто Ви могли комфортно ковтати?
4. Як часто Ваші зуби або зубні протези заважали вам говорити так, як ви хотіли?
5. Як часто Ви могли щось з'їсти, не відчуваючи дискомфорту?
6. Як часто Ви обмежували контакти з іншими людьми через стан Ваших зубів чи протезів?
7. Як часто Ви були задоволені зовнішнім виглядом ваших зубів і ясен або протезів?
8. Як часто Ви користувалися ліками/медикаментозними засобами для полегшення болю або дискомфорту в порожнині рота?
9. Як часто Ви хвилювалися або турбувалися про проблеми з Вашими зубами, яснами або зубними протезами?
10. Як часто Ви відчували нервозність або занепокоєння через проблеми із зубами, яснами чи зубними протезами?
11. Як часто Ви відчували дискомфорт під час їжі в присутності інших людей через проблеми з Вашими зубами або зубними протезами?
12. Як часто Ваші зуби або ясна були чутливі до гарячої, холодної або солодкої їжі?

В анкетуванні взяли участь 27 осіб з ХА. Контрольну групу складала 31 особа аналогічного віку (від 67 років до 77 років) без розладів когнітивної поведінки. Пацієнти контрольної групи були відібрані та проанкетовані під час їх звернення за стоматологічною допомогою у ДУ «ІСЦЛХ НАМН», м. Одеса.

### 2.3 Лабораторні методи дослідження

2.3.1. Молекулярно-генетичні дослідження. Для оцінки кількісного й якісного складу мікрофлори пародонтальних карманів у пацієнтів з ХА була проведена ПЛР-діагностика мікроорганізмів.

Забір ясенної рідини із пародонтального карману для визначення пародонтопатогенної мікрофлори методом полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) проводили за допомогою стерильних паперових ендодонтичних штифтів. Зразки поміщали безпосередньо в пробірки з реагентом «ДНК-ЕКСПРЕС» (НВФ «Літех»).

Аналізували наявність і кількісний вміст наступних патогенів: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa), *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Porphyromonas endodontalis* (Pe), *Treponema denticola* (Td), *Tannerella forsythia* (Tf), *Prevotella intermedia* (Pi), *Fusobacterium nucleatum* (Fn)

Ампліфікацію проводили на приладі CFX96 (Bio-Rad, США) з використанням набору ФЛУОРОПОЛ (НВФ «Літех»), реєстрацію флуоресцентного сигналу проводили по 2-м каналам – FAM/ROX і HEX [34, 215].

Молекулярно-генетичні дослідження проведені на базі сектору молекулярно-генетичних досліджень ДУ «ІСЦОХ НАМН» (зав. сек. – к.мед.н. Вербицька Т. Г.).

2.3.2. Мікробіологічні методи дослідження. Мікробіологічні дослідження включали виділення та видову ідентифікацію мікроорганізмів пародонтального карману осіб з ХА з використанням техніки



аеробного та анаеробного культивування шляхом посівів клінічного матеріалу з транспортного тампона (bioMerieux, Франція) на спеціальні живильні середовища.

Мікробіологічні дослідження з оцінки кількісного і якісного складу мікробіома пародонтальних карманів пацієнтів з ХА проведені у Клінічній лабораторії ТОВ «Нова діагностика» (м. Київ). Забір біологічного матеріалу у хворих для проведення мікробіологічних досліджень проводився на базі ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова Національної академії медичних наук України» та протягом 2-х годин був доставлений в лабораторію.

Результати кількісного дослідження мікрофлори (рівня обсіменіння) виражали в колонієутворюючих одиницях на 1 мл (КУО/мл) [217].

2.3.3. Біохімічні дослідження. Біохімічні дослідження експериментальних тварин передбачали визначення у гомогенатах слизової оболонки порожнини рота (СОПР) (20 мг/мл 0,05 М буфера трис - HCl, pH 7,5), альвеолярного відростка (75 мг/мл 0,1 М цитратного буфера, pH 6,1) та головного мозку (50 мг/мл 0,05 М буфера трис - HCl, pH 7,5) маркерів запалення, перекисного окислення ліпідів, маркерів резорбції кісткової тканини.

Було проведено визначення активності каталази, уреаз, кислоти та лужної фосфатази, вмісту МДА [187], активності еластази [211], вмісту кальцію та загального білку [216].

2.3.4. Біофізичні методи дослідження.

*Оцінка зарядового стану клітин буккального епітелію.*

Метод був запропонований Деньгою О.В. (1997) [195]. Оцінюється відсоток електрофоретично рухомих ядер клітин буккального епітелію (КБЕ), відсоток рухомих плазмолем КБЕ, амплітуди зміщення ядер та плазмолем та їх відношення. Всі ці величини пов'язані з рівнем неспецифічної резистентності в ротовій порожнині і залежать від ступеня запального процесу в тканинах пародонту і інтенсивності каріозного процесу. Цей метод обстеження дозволяє судити про рівень адаптаційних та функціональних

реакцій у порожнині рота та перехідних процесах в результаті проведених профілактики та лікування.

Клітини буккального епітелію бралися натще після полоскання ротової порожнини, легким зішкрібом. Препарати готувалися за методикою [195]. Відсоток рухомих ядер та плазмолем КБЕ оцінювався за допомогою біологічного мікроскопа при збільшенні  $480\times$  для 100 неушкоджених клітин у кожному препараті. Амплітуди зміщення ядер та плазмолем оцінювалися за допомогою окулярної лінійки.

#### 2.3.5. Функціональні методи дослідження.

Для оцінки функціональної активності слинних залоз хворих з ХА проводили вимірювання швидкості нестимульованого слиновиділення.

Рівень саливації досліджували вранці за однакових умов: не менше ніж через 2 години після вживання їжі та води, а також догляду за порожниною рота або натщесерце. Виразали у мілілітрах на хвилину [212]. За норму прийнято рівень слиновиділення 0,5 мл/хв. [221]

## 2.4 Статистичні дослідження

Отримані цифрові дані експериментальних, клінічних і лабораторних досліджень піддавалися статистичній обробці відповідно до мети і завдань роботи.

Статистичну обробку результатів проводили біостатистичними методами аналізу на персональному комп'ютері IBM PC в пакетах Microsoft Excel 2010 і Statistica 6.1 (StatSoftInc., Серійний № AGAR909E415822FA) в режимі Windows XP.

Основні статистичні характеристики, наведені в описі результатів дослідження, в таблицях і на графіках, включають: кількість спостережень ( $n$ ), середню арифметичну ( $M$ ), стандартне відхилення ( $SD$ ,  $\sigma$ ), стандартну помилку середньої величини ( $SE$ ,  $m$ ), рівень статистичної значущості ( $p$ ).

Статистично значуща відмінність між альтернативними кількісними ознаками з розподілом, відповідним нормальному закону, оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента [192].

Для встановлення взаємозв'язків між вивченими показниками застосовувалися методи кореляційного аналізу: за наявності нормального закону розподілу використовували коефіцієнт лінійної кореляції Пірсона [229]

### РОЗДІЛ 3

## ОЦІНКА СТОМАТОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ ОСІБ ІЗ ХВОРОБОЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА

### 3.1 Результати клініко-лабораторного обстеження осіб з ХА

Люди з деменцією відчують ті ж проблеми зі здоров'ям порожнини рота, що й загальне населення. Однак їх здоров'я ротової порожнини може бути під загрозою через характер деменції, включаючи тяжкість когнітивних порушень, соціального функціонування та поведінкових аспектів; дотримання догляду за зубами; здатність осіб і осіб, які здійснюють догляд, виконувати процедури гігієни порожнини рота; і здатність людей займатися повсякденною діяльністю [61, 55].

На жаль, не завжди хворі з ХА можуть розпізнавати та повідомляти про проблеми зі здоров'ям ротової порожнини, що призводить до розвитку стоматологічної патології або погіршення стану зубо-щелепної системи та значного зниженні якості життя даної категорії хворих.

Це обґрунтовує необхідність дослідження стоматологічного статусу осіб з ХА зі стандартизованими результатами для здоров'я ротової порожнини, щоб надати рекомендації, які відповідають потребам як пацієнтів, так і опікунів у конкретних умовах.

При виконанні роботи було клінічно обстежено 27 осіб із хворобою Альцгеймера, середній вік яких склав  $72,09 \pm 1,11$  років.

Було визначено стан твердих тканин зубів й стан тканин пародонту за допомогою індексної оцінки, гігієнічний рівень порожнини рота, функціональну активність слинних залоз, визначено потребу у різних видах стоматологічного лікування, геріатричний індекс оцінки здоров'я порожнини рота та наявність соматичної патології.

Після збору анамнезу в осіб з ХА було встановлено, що основними скаргами пацієнтів з когнітивними порушеннями з боку порожнини рота були сухість СОПР (92,6 % обстежених), ангулярний хейліт (85,2 %), відчуття «болісності» (66,7 %) та печіння в порожнині рота (62,9 %) (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

**Основні скарги щодо стану порожнини рота в осіб з ХА (n = 27)**

Основні скарги	Кількість пацієнток
Сухість СОПР	25 осіб (92,6 %)
Гіпогевзія	5 осіб (18,5 %)
Дисгевзія	15 осіб (55,6 %)
Набряк язика	12 осіб (44,4 %)
Ангулярний хейліт (періодичні заїди)	23 особи (85,2 %)
Кровоточивість ясен	6 осіб (22,2 %)
Труднощі носіння знімних протезів	13 осіб (48,2 % серед всіх обстежених) (100 % серед тих, хто мав знімні протези)
«Болісність» в порожнині рота	18 осіб (66,7 %)
Печіння в порожнині рота	17 осіб (62,9 %)
Наліт на язика	11 осіб (40,7 %)
Неприємний запах з рота	4 особи (14,8 %)

Труднощі при користування знімними зубними протезами мали всі хворі (100 %), що мали знімні ортопедичні конструкції в порожнині рота без залежності від терміну їх постановки.

Велика кількість обстежених осіб скаржилася на порушення смакової чутливості у вигляді гіпогевзії (18,5 %) або дисгевзії (55,6 %).

Окремо пацієнти відповідали на запитання доступності для них стоматолога та стоматологічної допомоги. Більшість пацієнтів (19 осіб,

70,4 %) були не мотивовані для відвідування стоматолога і не бачили в цьому сенсу. За останні 3 роки тільки 8 осіб (29,6 %) були на стоматологічному прийомі (переважно для хірургічної санації, а саме видалення зубів). Жодний дементний пацієнт не відвідував стоматолога з метою проведення професійної гігієни порожнини рота, проходження курсу протизапальної терапії або лікування захворювань СОПР. Незважаючи на те, що проблеми зі здоров'ям ротової порожнини та скарги були широко поширені серед даної категорії хворих, вони не були головною проблемою.

3.1.1. Визначення показників карієсу зубів та некаріозних уражень у пацієнтів з ХА. Визначення показників карієсу зубів показало, що поширеність каріозного процесу в осіб з ХА складає 100 %. Індекс КПВ дорівнював  $22,3 \pm 0,77$ , що відповідало даним, отриманим Кананович Т.Н., Вороніною І.Є. (2018), які обстежували осіб старечого та похилого віку м. Києва [204] (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

**Індекс КПВ в осіб із ХА у порівнянні з пацієнтами без соматичної патології**

Показник, що вивчається	Особи без ХА (середній вік $71,8 \pm 0,65$ ) (n = 67) <i>/Кананович ТН, Вороніна ІЄ, 2018/</i>	Особи з ХА (середній вік $72,07 \pm 1,11$ ) (n = 26)
Індекс КПВ	$20,6 \pm 0,34$	$22,3 \pm 0,77$ $p < 0,05$ $p = 0.046460$

Примітка. p – показник достовірності, розрахований по відношенню до групи осіб без ХА.

Так, за наявності у пацієнтів ХА, індекс КПВ був вищим всього на 8,5 %, але міжгрупова різниця достовірна ( $p < 0,05$ ).

При аналізі структури індексу КПВ було встановлено превалювання в ній компоненту «В» (рис. 3.1).

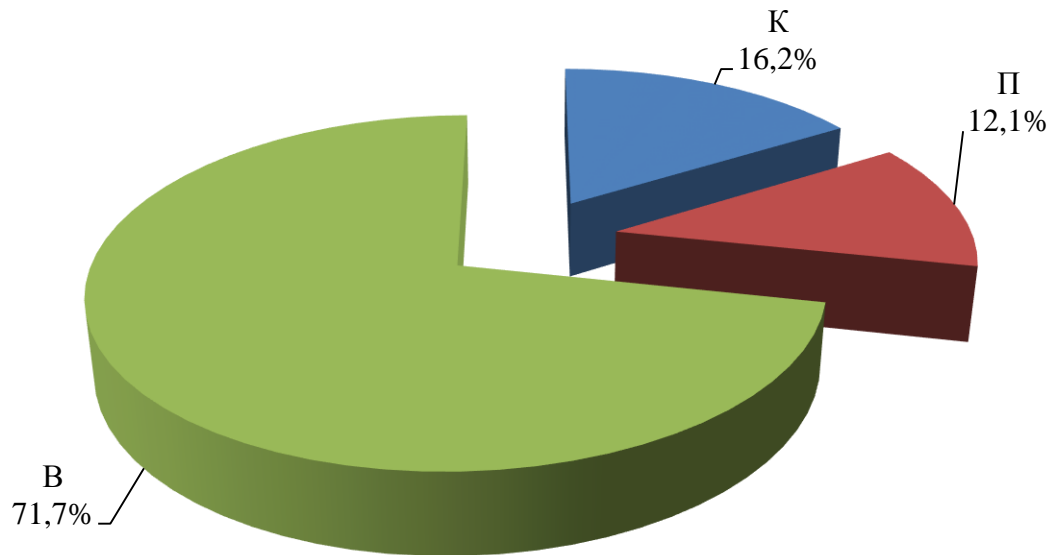


Рис. 3.1. Структура індексу КПВ в осіб з ХА.

Компонент «К» дорівнював  $3,62 \pm 0,89$  ум. од., що склало 16,2 %, компонент «П» –  $2,7 \pm 0,7$  ум. од., що склало 12,1 % відповідно.

Компонент «В» склав  $16,0 \pm 1,09$  ум. од. (71,7 %), що було в 1,7 рази більше, ніж в осіб без ХА (41,6 % за даними Кананович Т.Н., Вороніної І.Є.) ( $p < 0,05$ ) [204].

Кількість збережених зубів в осіб з соматичною патологією склала  $6,32 \pm 0,8$ , що було майже в 2 рази менше показника збережених зубів, рекомендованого ВООЗ для даної вікової групи [225].

З обстежених осіб з ХА тільки одна жінка була в повною вторинною адентією, що склало 3,7 % серед всіх оглянутих пацієнтів.

Для оцінки якості надання стоматологічної допомоги обстеженим особам було розраховано рівень стоматологічної допомоги за складовими індексу КПВ (Леус П.А., 1997), який склав 17,1 %. Отриманий показник відповідав недостатньому рівню та був в 2,1 рази менше за показник, отриманий у пацієнтів без соматичної патології ( $p < 0,05$ ) (рис. 3.2).

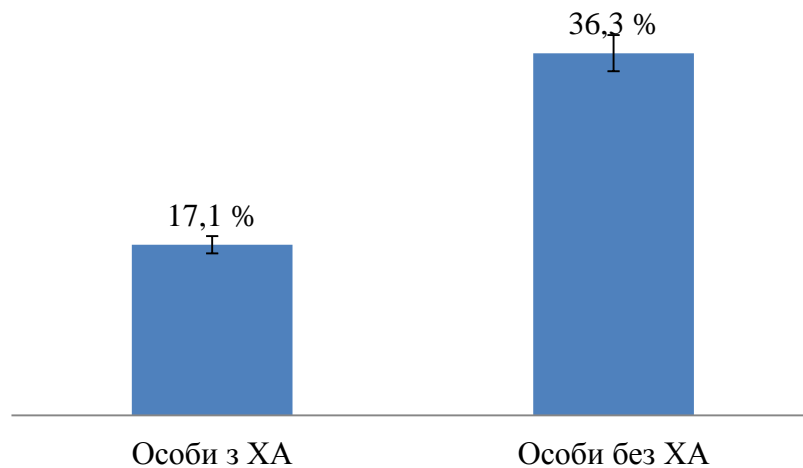


Рис. 3.2. Рівень стоматологічної допомоги обстеженим за Леусом П.А.  
Особи без ХА – за даними Кананович ТН, Вороніної ІЄ [204].

Що стосується некаріозних уражень твердих тканин зубів, то серед осіб з деменцією патологічна стираємість зустрічалася у 23,1 %, клиноподібні дефекти та ерозії емалі у 34,6 % та 7,7 % осіб відповідно (рис. 3.3-3.5, табл. Б.1).

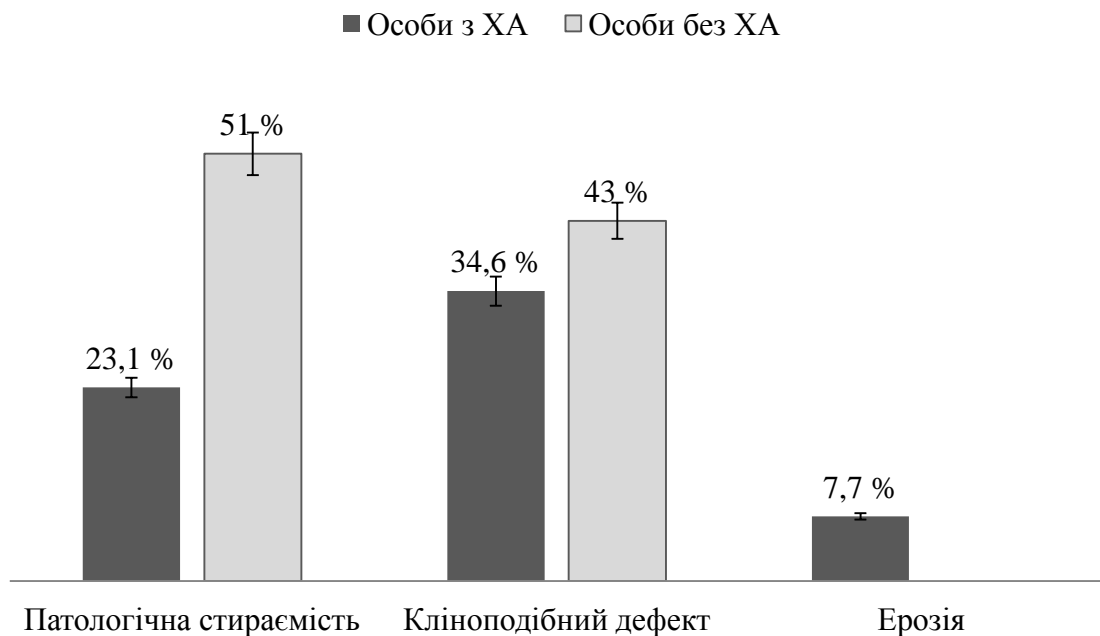


Рис. 3.3. Частота зустрічаємості некаріозних уражень в осіб з ХА.  
Особи без ХА – за даними Кананович ТН [204, 203].





Рис. 3.4. Фото пацієнтки М., 73 роки. ГП II-III ст., патологічна стираємість, ерозії емалі зубів.



Рис. 3.5. Фото пацієнтки Ж., 68 років. ГП I-II, II ст., некаріозні ураження зубів.

Кількість осіб із стираємістю зубів була меншою в 2,2 рази у порівнянні з пацієнтами без ХА ( $p < 0,001$ ), зустрічаємість клиноподібних дефектів була в 1,3 рази меншою.

Проведення статистичного аналізу показало пряму низьку кореляційну залежність між патологічною стираємістю зубів та віком пацієнта з ХА ( $r = 0.226$ ) та відсутність кореляційної залежності між віком та клиноподібними дефектами зубів (коефіцієнт кореляції Пірсона  $r = 0.051$ ).

Таким чином, оцінка стоматологічного статусу осіб з ХА характеризується вищим індексом КПВ (на 8,5 %,  $p < 0,005$ ) з превалуванням компоненти «В» –  $16,0 \pm 1,09$  ум. од. (71,7 %), що було в 1,7 рази більше, ніж в осіб без ХА.

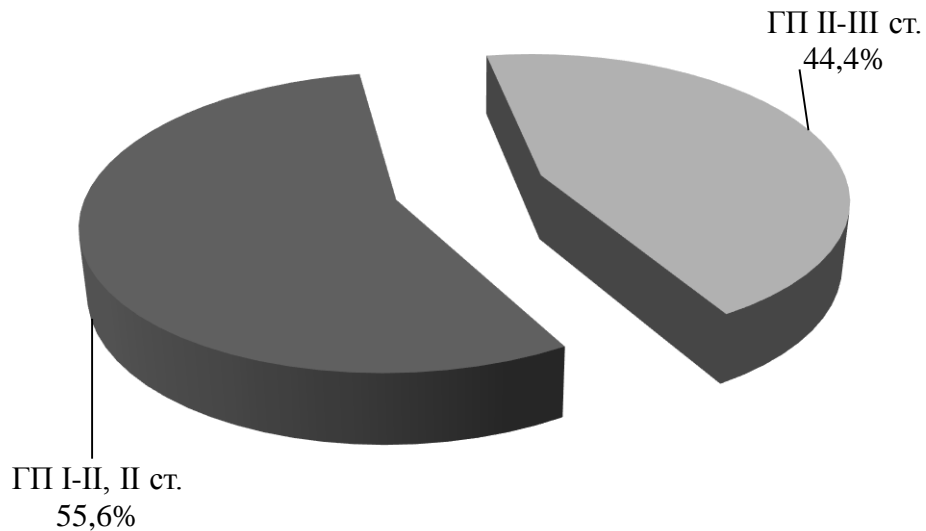
Кількість збережених зубів в осіб з соматичною патологією склала  $6,32 \pm 0,8$ , що було майже в 2 рази менше показника збережених зубів, рекомендованого ВООЗ для даної вікової групи.

Розрахований за складовими індексу КПВ рівень стоматологічної допомоги в осіб з ХА склав 17,1 %, що відповідало недостатньому рівню та було в 2,1 рази менше за показник, отриманий у пацієнтів без когнітивних порушень.

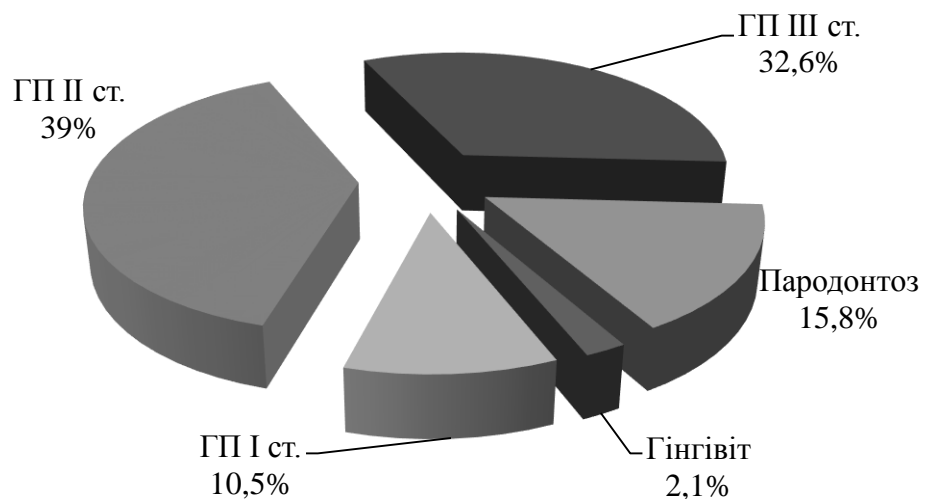
Кількість осіб з патологічною стираємістю зубів була меншою в 2 рази у порівнянні з пацієнтами без ХА, кількість осіб з клиноподібними дефектами – в 1,3 рази меншою, проте були пацієнти з ерозією емалі зубів (7,7 %).

**3.1.2. Оцінка стану тканин пародонту в осіб з ХА.**  
Клініко-лабораторна оцінка стану тканин пародонту в осіб з ХА показала 100 %-ву поширеність в них захворювань пародонту у вигляді генералізованого пародонтиту (ГП).

Розподіл пацієнтів за важкістю ГП був наступний: кількість осіб з ГП I-II ступеню склала 55,6 % (15 осіб, з них 14 жінок та 1 чоловік), з ГП II-III ступеню – 44,4 % (12 осіб, з них 3 жінки та 1 чоловік) (рис. 3.6).



Структура захворювань пародонту в осіб з ХА.



Структура захворювань пародонту у пацієнтів без ХА [203].

Рис. 3.6. Структура захворювань пародонту у пацієнтів в залежності від наявності когнітивних порушень.

Структура захворювань пародонту дещо відрізнялася від аналогічної у пацієнтів без ХА [203]. Так, нами не було зафіксовано жодного випадку чисто дистрофічного процесу в пародонті, а саме пародонтозу. Також не було серед пацієнтів з ХА осіб з гінгівітом та не було осіб з ГП виключно I ступеня.

Хоча в цілому можна зробити аналогічний висновок: у пацієнтів похилого віку з ХА ГП II ступеня розвитку зустрічається частіше, ніж інші ступені розвитку захворювання, що співпадає з даними Кананович ТМ [203].

Що стосується перебігу захворювання, то у більшості пацієнтів (85,2 %) ГП був у хронічній формі. Це можна пояснити двома факторами: по-перше – превалювання атрофічно-дистрофічних процесів у пацієнтів геронтологічного віку, по-друге – набір та обстеження пацієнтів відбувалися на базі Інституту геронтології, коли пацієнти перебували на черговому плановому стаціонарному лікуванні і комплексна терапія, що проводилася в стаціонарі, могла позитивно вплинути на запальні процеси в тканинах пародонту.

Результати індексної оцінки стану тканин пародонту показали, що індекси РМА й РІ в осіб з ХА майже не відрізняються від аналогічних показників у пацієнтів без деменції [203] (табл. 3.3).

Дані індексу РМА % ( $47,6 \pm 4,2$  %) відповідали середньому ступеню важкості гінгівіту і, хоча і були дещо збільшеними, але не відрізнялися достовірно від показників пацієнтів без деменції ( $54,6 \pm 3,2$  %,  $p > 0,05$ ). Дані пародонтального індексу були однаковими в обстежених пацієнтів без залежності від наявності порушень когнітивних функцій ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 3.3

**Показники індексів РМА % і РІ в осіб в залежності від наявності соматичної патології**

Показник, що вивчається	Особі без ХА <i>Кананович ТМ [203]</i>	Особі з ХА (n = 27)
Індекс РМА %	$54,6 \pm 3,2$ %	$47,6 \pm 4,2$ % $p > 0,05$ ( $p = 0.188325$ )
РІ, бали	$2,8 \pm 0,3$	$3,0 \pm 0,2$ $p > 0,05$ ( $p = 0.589086$ )

Примітка.  $p$  – показник достовірності, розрахований по відношенню до групи осіб без ХА.

Результати визначення проби Шиллера-Писарева ( $2,07 \pm 0,09$  бали) свідчать про помірно виражений запальний процес в пародонті хворих з деменцією, що підтверджувалося значенням індексу кровоточивості ( $1,52 \pm 0,12$  бали) (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

#### Індексна оцінка стану тканин пародонту в осіб з ХА

Показник, що вивчається	Особи з ХА (n = 27)
Проба Шиллера-Писарева, бали	$2,07 \pm 0,09$
Індекс кровоточивості, бали	$1,52 \pm 0,12$
Глибина пародонтального карману, мм	$3,21 \pm 0,15$
Рецесія ясен, мм	$2,08 \pm 0,10$
Втрата епітеліального прикріплення (ВЕР), мм	$5,25 \pm 0,15$
СРІТН	$2,54 \pm 0,13$
Рухливість зубів (зафіксована у 38,5 % осіб)	$0,46 \pm 0,05$

Результати визначення глибини пародонтального карману ( $3,21 \pm 0,15$  мм) відповідали легкому та середньому ступеню ГП, проте, з нашої точки зору, вони не відображали справжньої картини стану пародонту через наявність рецесії ясен, біфуркаційних дефектів, оголення шийок зубів внаслідок посилення дистрофічних процесів в альвеолярній кістці, пов'язаних з віком пацієнтів.

Рецесія ясен була діагностована у 100 % обстежених осіб з ХА із середнім значенням  $2,08 \pm 0,10$  мм.

Дистрофічні зміни, що спостерігаються в літніх людей, призвели до значної втрати епітеліального прикріплення ( $5,25 \pm 0,15$  мм) (рис. 3.7-3.8).





Рис. 3.7. Фото пацієнтки К., 81 рік. Генералізований пародонтит I-II, II ст., рецесія ясен.



Рис. 3.8. Фото пацієнтки К., 69 років. Генералізований пародонтит, II, II-III ст., рецесія ясен.

Значення індексу СРІТН ( $2,54 \pm 0,13$  бали) свідчили про необхідність проведення пародонтологічного лікування всіх осіб з ХА.

Рухливість зубів серед осіб з деменцією була зафіксована у 10 осіб, що склало 38,5 %. Серед осіб з рухливістю зубів її показник дорівнював  $0,46 \pm 0,05$ .

3.1.3. Визначення рівня гігієнічного догляду за ротовою порожниною у пацієнтів з ХА. Що стосується гігієнічного рівня догляду за порожниною рота, то були отримані наступні результати (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

**Індексна оцінка рівня гігієни порожнини рота у пацієнтів з ХА**

Показник, що вивчається	Особи з ХА
Зубний камінь, бали	$1,39 \pm 0,10$
Індекс Stallard, бали	$1,69 \pm 0,12$
Індекс Silness-Loe, бали	$1,76 \pm 0,14$

При визначенні площі зубної бляшки (індекс Stallard) було зафіксовано фарбування від 1/3 до 1/2 поверхні коронкової частини зубу ( $1,69 \pm 0,12$  бали).

При визначенні м'якого зубного нальоту (індекс Silness-Loe) була зафіксована достатньо велика його кількість на кінчику зонда, наліт визначається візуально ( $1,76 \pm 0,14$  бали).

Кількість зубного каменю склало  $1,39 \pm 0,10$  бали, що говорить про наявність над ясенного та під ясенного зубного каменю. Найнижчий показник зубного каменю було зафіксовано пацієнта з ХА за наявності генералізованого пародонтиту III ступеня (2,4 бали).

Хочеться відмітити, що гігієнічний рівень порожнини рота в осіб з ХА був не таким поганим, як в осіб аналогічного віку без когнітивних порушень [203, стор. 50-51] (рис. 3.9). Забігаючи трохи наперед, ми пов'язуємо це з наявністю опікуна у хворих з ХА та з посиленням доглядом за порожниною рота з боку близької людини.



а)



б)

Рис. 3.9. Пацієнтка Ж., 68 років. Задовільний рівень гігієни порожнини рота. а) фото вестибулярної групи зубів; б) фото зроблено при використанні Qscan Plus (AIOBIO, прилад для контролю гігієни порожнини рота).



Таким чином, клініко-лабораторна оцінка стану тканин пародонту в осіб з ХА показала 100 %-ву поширеність в них захворювань пародонту у вигляді ГП з превалюванням ГП II ступеня важкості, осіб з гінгівітом та пародонтозом не виявлено.

Індекси РМА та РІ майже не відрізнялися від показників осіб без когнітивних порушень. Результати визначення проби Шиллера-Писарева та індексу кровоточивості свідчать про помірно виражений запальний процес в пародонті хворих з деменцією.

Дистрофічні зміни, що спостерігаються в пародонті, призвели до значної втрати епітеліального прикріплення та рецесії ясен (у 100 % осіб з ХА).

Гігієнічний рівень порожнини рота в осіб з ХА був не таким поганим, як у пацієнтів без когнітивних порушень аналогічного віку, що ми пов'язуємо з наявністю опікунів, які більш ретельно слідкують за гігієною порожнини рота своїх підлеглих.

3.1.4. Потреба у різних видах стоматологічного лікування осіб з ХА. Після визначення всіх запланованих стоматологічних індексів було проведено аналіз потреби осіб з ХА у стоматологічному лікуванні різної спрямованості (рис. 3.10, табл. Б.2).

Так, у пародонтологічному лікуванні потребували всі обстежені пацієнти із ХА (100 %). На другому місці на потребою стало лікування карієсу зубів та його ускладнень (92,3 %).

У відновленні зубів та зубних рядів за допомогою ортопедичних конструкцій або у раціональному перепротезуванні потребувало 74,1 % осіб з когнітивними порушеннями, що майже збігається з показником в 66,7 %, отриманим Павленко ЕМ із співавт. [222].

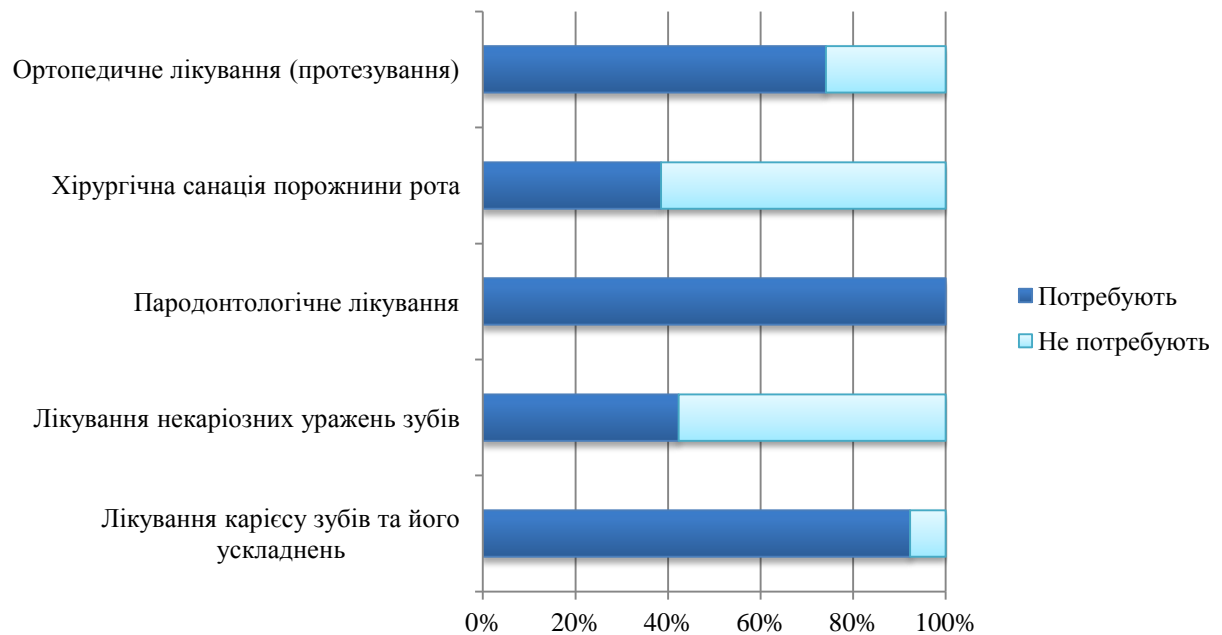


Рис. 3.10. Потреба у стоматологічному лікуванні різної спрямованості в осіб з ХА.

Лікування некаріозних уражень твердих тканин зубів було необхідно 42,3 % оглянутих осіб. Хірургічній санації порожнини рота підлягали 38,5 % пацієнтів з деменцією.

3.1.5. Оцінка функціональної активності слинних залоз в осіб з ХА. Відомо, що похилий вік пов'язаний з поліфармацією, особливо з прийомом потенційно ксерогенних ліків, і меншими середніми обсягами слини. Ускладнення у вигляді сухості в роті потребує ретельного збору медикаментозного анамнезу, анамнез споживання ліків має велике значення [88].

Також вважається, що функція виділення слини пов'язана з когнітивними порушеннями [37]. Секреція слини контролюється вегетативною нервовою системою і регулюється рефлекторними шляхами, включаючи центр слиновиділення в головному мозку [130]. Дегенерація центральної нервової системи при когнітивних порушеннях може змінити аферентний або еферентний рефлекс, зменшивши швидкість слиновиділення.

Вегетативні дисфункції, що спостерігаються при когнітивних порушеннях, також можуть сприяти гіпосалівації [28, 165].

Пацієнти з хворобою Альцгеймера можуть мати ксеростомію через антихолінергічні та анксиолітичні препарати [125].

У зв'язку з вищенаведеним було вивчено стан функціональної активності слинних залоз в осіб з ХА. Було встановлено, що 18 осіб з ХА (66,7 %) мають слиновиділення  $< 0,1$  мл/хв., що, згідно даним Новицької ІК, відповідає ксеростомії [221] (рис. 3.11).



Рис. 3.11. Показники швидкості салівації в осіб з ХА.

Ще у 9 осіб (33,3 %) рівень слиновиділення склав  $0,12 \pm 0,01$  мл/хв., що відповідає гіпосалівації III ступеня та свідчить про секреторну дисфункцію слинних залоз.

Якщо порівнювати швидкість салівації з пацієнтами без когнітивних порушень аналогічного віку, то у дементних хворих вона була в 2,8 разів меншою ( $p < 0,001$ ) (табл. 3.6).

Отримані результати свідчать про значне зниження функціональної активності слинних залоз серед пацієнтів з ХА, що може бути обумовлено поєднанням вікових дистрофічних змін, що відбуваються у слинних залозах, а

також прийомом медикаментозних препаратів для лікування когнітивних порушень.

Таблиця 3.6

**Показники швидкості салівації в осіб з ХА у порівняльному аспекті з пацієнтами без когнітивних порушень**

Показник, що вивчається	Особи з ХА 64-80 років (72,09 ± 1,11 років)	Особи без когнітивних порушень		
		61-74 роки	75-89 років	56-66 років
		<i>За даними Різаєва ЖО із співавт., 2018 [231]</i>		<i>За даними Новицької ІК [221]</i>
Швидкість салівації, мл/хв.	0,11 ± 0,01	0,32 ± 0,01 p < 0,001	0,27 ± 0,01 p < 0,001	0,40 ± 0,05 p < 0,001

Примітка. p –показник достовірності розрахований по відношенню до групи осіб з ХА.

3.1.6. Біофізична оцінка стану клітин буккального епітелію осіб з ХА. Зарядовий стан ядер і плазмолем клітин буккального епітелію (КБЕ) є репрезентативним показником стану клітинного метаболізму не тільки у буккальному епітелію, але і для цілого організму, який визначає рівень адаптаційно-компенсаторних реакцій [175].

Буккальний епітелій можна розглядати як прикордонну зону між зовнішнім та внутрішнім середовищем організму. Таким чином, зміни функціональної активності клітин буккального епітелію (процеси клітинного оновлення та диференціації, експресія різних сигнальних молекул) багато в чому відображають стан локального та системного гомеостазу організму або його порушення при старінні чи хворобі.

Раніше були проведені дослідження для встановлення взаємозв'язку між станом КБЕ та ХА з метою використання КБЕ в якості неінвазивного діагностичного методу, що дуже важливо для пацієнтів похилого віку [175, 158].

В роботах Деньга О.В. із співавт. показано, що зарядовий стан ядер і плазмолем КБЕ пов'язано з рівнем неспецифічної резистентності в порожнині

рота і залежить від ступеня запального процесу в тканинах пародонта і інтенсивності каріозного процесу. У запропонованому методі крім оцінки відсотка електрофоретично рухливих ядер КБЕ оцінюються амплітуди електрофоретичного зміщення ядер і плазмолем клітин і їх відношення, що дозволяє судити про рівень адаптаційних і функціональних реакцій в порожнині рота і перехідних процесах в результаті проведених профілактики і лікування [195, 196].

Нами було вивчено показники електрофоретично рухливих ядер КБЕ, амплітуди зміщення ядер та плазмолем та їх співвідношення в осіб з ХА в порівняльному аспекті (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

**Показник електрофоретично рухливих ядер КБЕ в осіб з ХА та в осіб без когнітивних порушень**

Показник, що вивчається	Пацієнти з ХА (середній вік 72,07 ± 1,11 рр.)	Пацієнти без когнітивних порушень		
		середній вік 72,6 ± 2,4 рр. (61-85 років) за даними Колупаєвої ТВ із співавт. [206]	55-74 роки (похилий вік) за даними Комариці О.Й. [207]	75-90 років (старечий вік)
Рухливість ядер, %	13,4 ± 0,20	21,8 ± 1,9* p=0.000069	49,6 ± 2,08* p=0.000069	18,0 ± 1,97* p=0.024860

Примітка. p – показник достовірності розрахований по відношенню до показника пацієнтів з ХА; \* – відмінності достовірні.

З наведених у табл. 3.7 даних видно, що у пацієнтів з ХА спостерігається значно знижений порівняно з контрольними групами відсоток рухливих ядер клітин буккального епітелію ( $p < 0,001-0,05$ ). У порівнянні з пацієнтами без ХА похилого віку у пацієнтів з деменцією показник рухливості ядер зменшений в 1,63-3,7 рази. При порівнянні з пацієнтами старечого віку він все одно залишається зменшеним на 25,6 % ( $p < 0,05$ ).

Що стосується співвідношення амплітуди плазмолем до амплітуди ядер, то показник Апл/Ая склав  $0,30 \pm 0,01$  (при нормі 1,8-2,0 [ ])

Встановлені морфологічні особливості ядер епітеліоцитів обстежених осіб свідчать про значне зниження в них регенеративних здібностей.

3.1.7. Результати визначення Геріатричного індексу оцінки здоров'я порожнини рота. Для оцінки здоров'я ротової порожнини недостатньо лише клінічних показників. Окрім здоров'я та хвороби, здоров'я ротової порожнини включає соціально-стоматологічні показники фізичного, психологічного та соціального аспектів благополуччя. Адаптивна здатність людини впливає на сприйняття якості життя, пов'язаної зі здоров'ям порожнини рота (Oral Health-related Quality of Life – OHRQoL). Для вимірювання OHRQoL використовуються такі індекси, як «Профіль впливу на здоров'я ротової порожнини», «Вплив ротової порожнини на щоденні показники» та «Геріатричний індекс оцінки здоров'я порожнини рота». Нами для визначення OHRQoL в осіб з ХА було обрано Геріатричний індекс оцінки здоров'я порожнини рота (Geriatric Oral Health Assessment Index – GOHAI).

GOHAI був спеціально розроблений для самооцінки стану ротової порожнини у людей похилого віку і є одним із найбільш часто застосовуваних інструментів у геріатричній стоматології в усьому світі. Оскільки він більше наголошує на функціональних проблемах, болю та дискомфорті, він може легше ідентифікувати оральні проблеми у людей похилого віку порівняно з іншими пов'язаними індексами [80, 160].

GOHAI було перекладено та підтверджено різними мовами та культурами, такими як німецька, шведська, французька, малайська, мандарин-китайська, турецька, японська, мексиканська та арабська, і було показано, що він є ефективним і надійним засобом оцінки якості життя літніх людей, пов'язаної зі здоров'ям ротової порожнини [56].

В анкетуванні взяли участь 27 осіб з ХА. Контрольну групу склала 31 особа аналогічного віку (від 67 років до 77 років) без розладів когнітивної поведінки.

Результати визначення індексу GOHAI представлено у табл. 3.8 і Б.3.

Таблиця 3.8

**Результати визначення геріатричного індексу оцінки здоров'я порожнини рота  
(Geriatric Oral Health Assessment Index – GOHAI) у пацієнтів із хворобою Альцгеймера та без неї**

Питання	Наявність ХА	Відповіді			
		ніколи	іноді	часто	завжди
1	2	3	4	5	6
Обмеження їжі?	ХА	0 %	0 %	37 %	63 %
	без ХА	19,4 %	45,2 %	29,0 %	6,4 %
Вам важко відкусити тверде м'ясо та яблука?	ХА	7,4 %	7,4 %	37 %	48,2 %
	без ХА	6,4 %	64,6 %	29,0 %	0 %
Дискомфорт під час ковтання?	ХА	44,5 %	22,2 %	3,7 %	29,6 %
	без ХА	74,3 %	12,9 %	6,4 %	6,4 %
Заважає комфортно говорити?	ХА	59,3 %	11,1 %	7,4 %	22,2 %
	без ХА	67,7 %	16,2 %	9,7 %	6,4 %
Дискомфорт під час їжі?	ХА	22,2 %	14,8 %	22,2 %	40,8 %
	без ХА	22,6 %	12,9 %	3,2 %	61,3 %
Контакт з людьми обмежений цим станом?	ХА	59,3 %	29,6 %	3,7 %	7,4 %
	без ХА	16,1 %	29,0 %	38,8 %	16,1 %

Подовження табл. 3.8

1	2	3	4	5	6
Незадоволені зовнішністю?	ХА	48,2 %	25,9 %	3,7 %	22,2 %
	без ХА	9,7 %	3,2 %	61,3 %	25,8 %
Ліки для полегшення болю чи дискомфорту?	ХА	37,0 %	48,2 %	3,7 %	11,1 %
	без ХА	51,7 %	29,0 %	12,9 %	6,4 %
Турбуєтесь про проблеми з зубами чи протезами?	ХА	63 %	29,6 %	0 %	7,4 %
	без ХА	6,4 %	12,8 %	58,1 %	22,7 %
Відчували нервозність або занепокоєння?	ХА	22,2 %	7,4 %	0 %	70,4 %
	без ХА	38,7 %	6,4 %	3,2 %	51,7 %
Вам було некомфортно їсти в присутності інших людей?	ХА	59,3 %	18,5 %	0 %	22,2 %
	без ХА	25,8 %	12,9 %	32,3 %	29,0 %
Чутливий до гарячої, холодної або солодкої їжі?	ХА	44,5 %	22,2 %	25,9 %	7,4 %
	без ХА	51,7 %	19,4 %	6,4 %	22,6 %

Для зручності сприйняття матеріалу та подальшого аналізу отриманих даних відповіді «ніколи» та «іноді» були поєднані в одну групу, а відповіді «часто» і «завжди» - в іншу групу. Результати визначення геріатричного індексу оцінки здоров'я порожнини рота за умов поєднання відповідей «ніколи/іноді» та «часто/завжди» представлено на рис. 3.12 та у табл. Б.4.



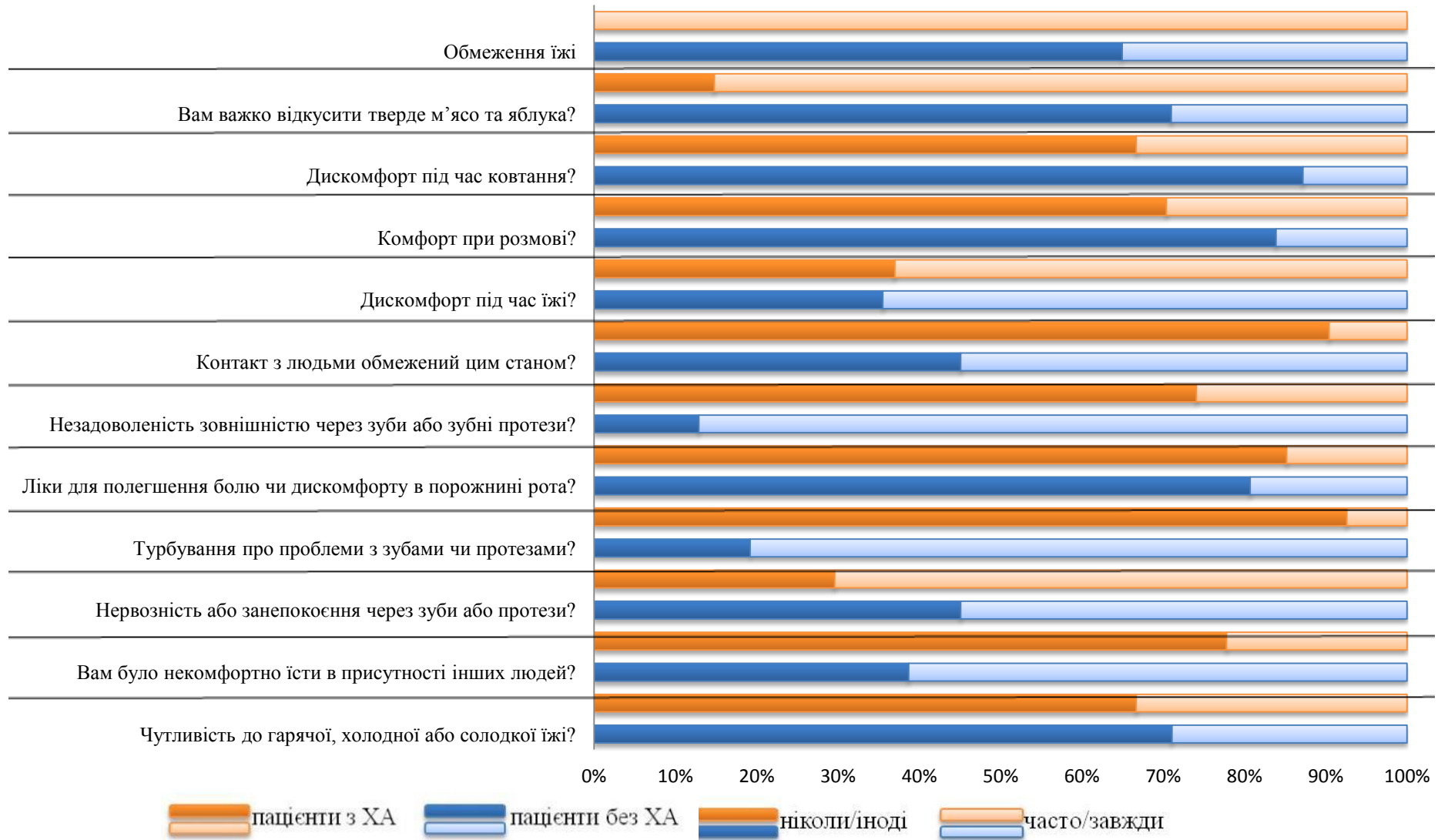


Рис. 3.12. Графічне зображення визначення геріатричного індексу оцінки здоров'я порожнини рота (за умов поєднання відповідей «ніколи/іноді» та «часто/завжди»).

Це дослідження показало, що сприйняття фізичних, психологічних та соціальних проблем, пов'язаних із здоров'ям ротової порожнини, суттєво відрізнялося між групами пацієнтів з ХА або без неї. Особи з наявністю когнітивних порушень повідомляли про фізичні проблеми гостріше, ніж пацієнти без ХА.

Так, виявилось, що всі 100 % осіб з ХА обмежували вид або кількість їжі через проблеми с зубами, хоча про це відмічали тільки 35,4 % осіб без ХА (міжгрупова різниця склала 64,6 %).

85,2 % пацієнтів з ХА було важко відкушувати або пережовувати тверду їжу (проти 29,0 % серед осіб без деменції), що було на 56,2 % більше. На дискомфорт під час ковтання скаржилися 33,3 % осіб з когнітивними порушеннями та всього 12,8 % осіб без ХА (в 2,6 разів менше). Кількість осіб з ХА, які відчували дискомфорт при розмові, була майже в 2 рази більшою, ніж кількість осіб без деменції з аналогічними скаргами (29,3 % та 16,1 % відповідно).

Кількість осіб, що не відчувала дискомфорт під час їжі була майже однаковою в обох групах (63,0 % та 64,5 % пацієнтів), а 37,0 % та 35,5 % відповідно мали дискомфортні явища при прийомі їжі.

Чутливість до гарячої, холодної або солодкої їжі також була майже однаковою в обох групах опитуваних. Так, серед осіб з ХА кількість пацієнтів, що відчують температурні подразники та солодке, склала 33,3 %, серед осіб без ХА – 28,9 % пацієнтів.

Навпаки, проблеми, пов'язані із зовнішнім виглядом і ставленням до догляду за зубами, більше турбували осіб без когнітивних порушень.

На обмеження контактів з іншими людьми через стан зубів або протезів вказало 54,9 % осіб без ХА (і тільки 9,6 % осіб з ХА, з міжгруповою різницею в 5,7 разів). Незадоволеність зовнішнім видом зубів, ясен або протезів виказали 87,1 % респондентів без когнітивних порушень (проти 25,9 % осіб з ХА), що було в 3,4 рази більше.

На некомфортність під час прийому їжі в присутності інших людей через проблеми з зубами або зубними протезами скаржилися 61,3 % осіб без когнітивних порушень і 22,2 % пацієнтів з ХА (в 2,8 разів менше відповідно).

На питання стосовно частоти хвилювання або турбування про проблеми з зубами, яснами або зубними протезами «часто» або «завжди» відповіли 80,8 % осіб без ХА. Що стосується пацієнтів з когнітивними порушеннями, то кількість осіб, що турбуються про стоматологічні проблеми склала всього 7,4 %, що було в 10,9 разів меншим.

Не дивлячись на це, на нервозність або занепокоєння через проблеми с зубами вказали 70,4 % осіб з ХА та 54,9 % осіб без когнітивних порушень.

Що стосується частоти використання ліків або медикаментозних засобів для полегшення болю або дискомфорту в порожнині рота, то вона була майже однаковою і дуже низькою в обох групах: часто або завжди використовували медикаментозні засоби 14,8 % осіб з ХА та 19,3 % осіб без ХА.

Таким чином, результати визначення геріатричного індексу оцінки здоров'я порожнини рота показали, що у пацієнтів з ХА суттєво відрізняється сприйняття фізичних, психологічних та соціальних проблем, пов'язаних із здоров'ям ротової порожнини. Особи з наявністю когнітивних порушень повідомляли про фізичні проблеми гостріше, ніж пацієнти без ХА, а психологічні та соціальні проблеми, пов'язані із зовнішнім виглядом і ставленням до догляду за зубами, більше турбували осіб без когнітивних порушень. Окрім того, враховуючи вищенаведене, можна зробити висновок про те, що стоматологічна допомога не вважалася основною проблемою для осіб з когнітивними порушеннями.

3.1.8. Визначення структури соматичної патології в осіб з ХА. Відомо, що системне запалення є фактором, що викликає ураження органів та тканин порожнини рота. На сьогодні відомо близько 100 захворювань внутрішніх органів та >350 медикаментів, які як безпосередньо, так і опосередковано впливають на стан слизової оболонки порожнини рота та зубів, на кількісний і якісний склад слини та ін. [199, 60, 76].

Враховуючи, що патологічні процеси в тканинах порожнини рота розвиваються на тлі соматичних та системних захворювань, а для людей похилого віку характерна множинність соматичної патології, нами було вивчено структуру системної патології в осіб з ХА. Були визначені нозологічні одиниці, які найбільш часто зустрічаються у даного континенту хворих (рис. 3.13).

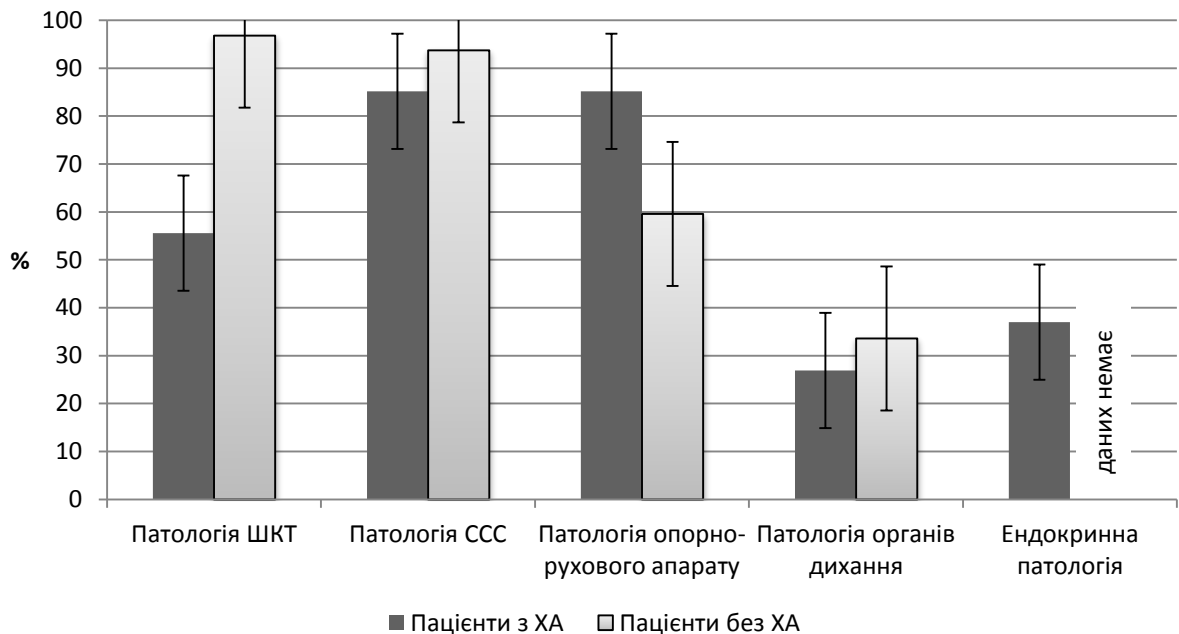


Рис. 3.13. Структура соматичної патології в осіб з ХА.

*Дані осіб без ХА – Кананович ТМ [203].*

За даними виписок з медичних карток більша частина обстежених хворих мала захворювання серцево-судинної системи (85,2 %) та опорно-рухового апарату (85,2 %). Наявність патології шлунково-кишкового тракту була зафіксована у 55,6 % осіб, ендокринна патологія – у 37,0 %, патологія органів дихання – у 26,9 % пацієнтів.

У порівнянні з пацієнтами без ХА в осіб з когнітивними порушеннями майже в 2 рази рідше зустрічалася патологія шлунково-кишкового тракту, майже в 1,5 рази частіше – патологія опорно-рухового апарату ( $p < 0,05$ ).

Що стосується частоти зустрічаємості серцево-судинної патології та патології органів дихання, то кількість осіб з вищевказаними захворюваннями

була майже однаковою і статично не відрізнялася в залежності від наявності когнітивних порушень.

Хочеться відмітити, що не було пацієнтів серед осіб з ХА з одним видом соматичної патології, частіше всього поєднувалися 2 або більше загальних захворювання.

### 3.2 Визначення кореляційних зв'язків між отриманими клінічними показниками

Отримані клінічні дані індексної оцінки стану тканин порожнини рота осіб з ХА були піддані статистичній обробці для визначення статистично значущих кореляційних зв'язків.

При статистичній обробці отриманих результатів з розрахунком коефіцієнта кореляції Пірсона було встановлено, що в осіб з ХА інтенсивність каріозного процесу за індексом КПВ не залежала від віку пацієнта – коефіцієнт кореляції склав  $r = -0,204$ , що свідчить про низький негативний зв'язок (рис. 3.14).

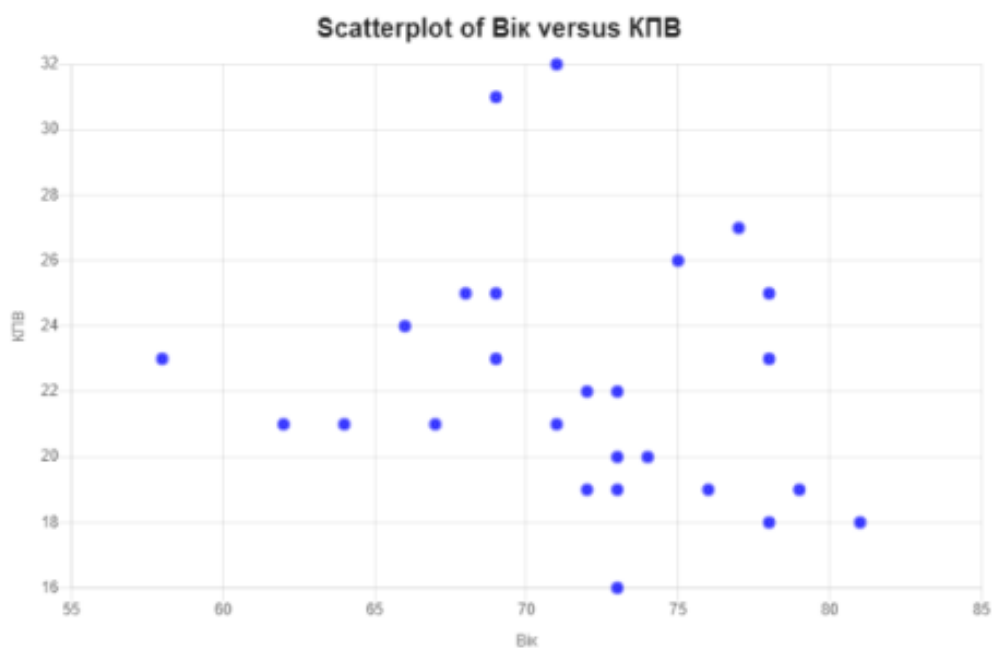


Рис. 3.14. Діаграма розсіювання: відсутність залежності індексу КПВ від віку пацієнтів з ХА ( $r = -0,204$ ).

Що стосується ступеня важкості дистрофічно-запального процесу в пародонті, то ми отримали прямий значимий кореляційний зв'язок з віком осіб з ХА: чим старше людина з когнітивними порушеннями, тим більший ступінь важкості ГП (коефіцієнт кореляції Пірсона  $r = 0,819$ ) (рис. 3.15).

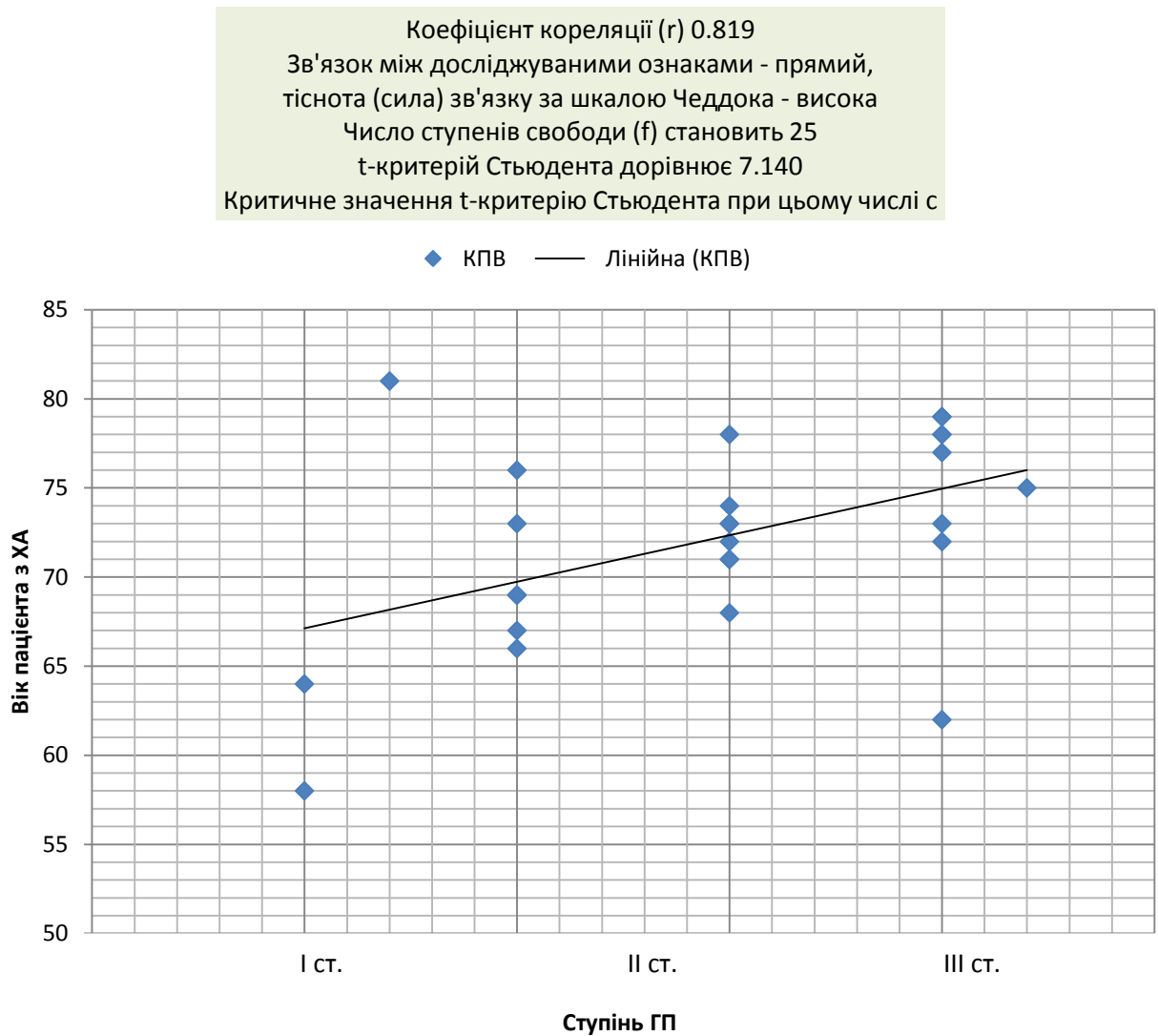


Рис. 3.15. Діаграма розсіювання: залежність ступеня важкості генералізованого пародонтиту від віку осіб з ХА.

При визначенні кореляційних зв'язків індексу КПВ з гендерним фактором ми не отримали будь-якої статистично значущої кореляції (рис. 3.16).

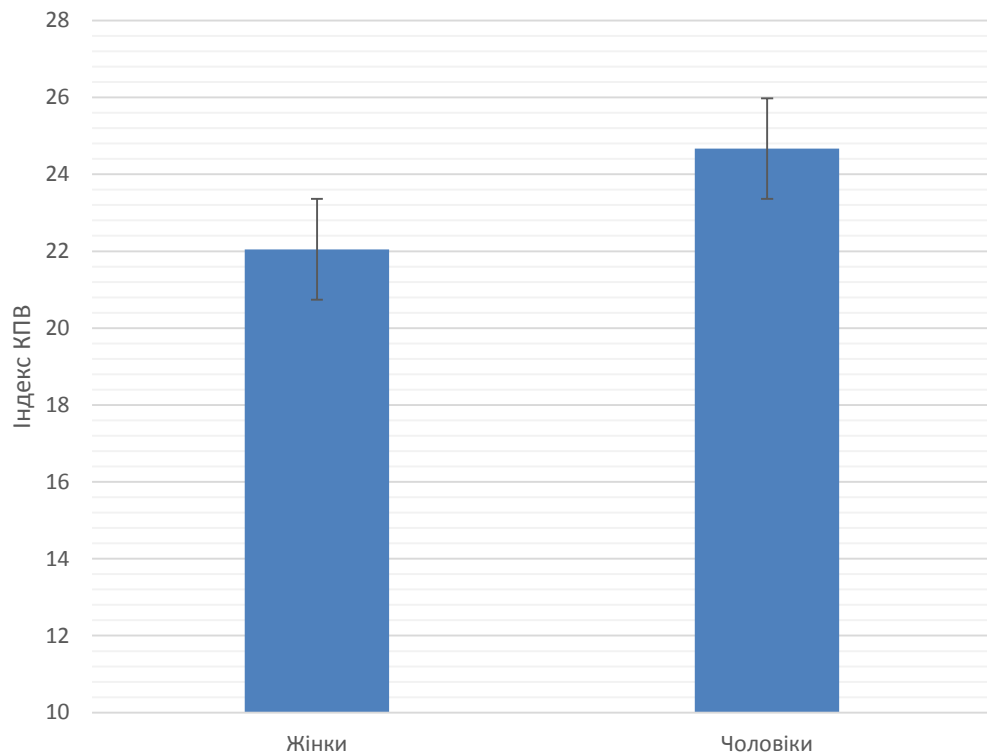


Рис. 3.16. Показник індексу КПВ серед осіб з ХА в залежності від гендерного фактору.

Так, середнє значення індексу КПВ у чоловіків склало  $24,67 \pm 1,57$  (Me: 24.5;  $\sigma$ : 3.50; Cv: 14.20 %), а у жінок –  $22,05 \pm 0,93$  (Me: 21;  $\sigma$ : 4.18; Cv: 18.95 %). Хоча значення показника активності каріозного процесу у чоловіків було на 11,8 % більше, проте відмінності були недостовірними ( $p = 0.163967$ ).

При проведенні кореляційного аналізу було виявлено прямий зв'язок між активністю каріозного процесу за індексом КПВ та ступенем важкості генералізованого пародонтиту (рис. 3.17).

Коефіцієнт кореляції Пірсона склав  $r = 0,402$ .

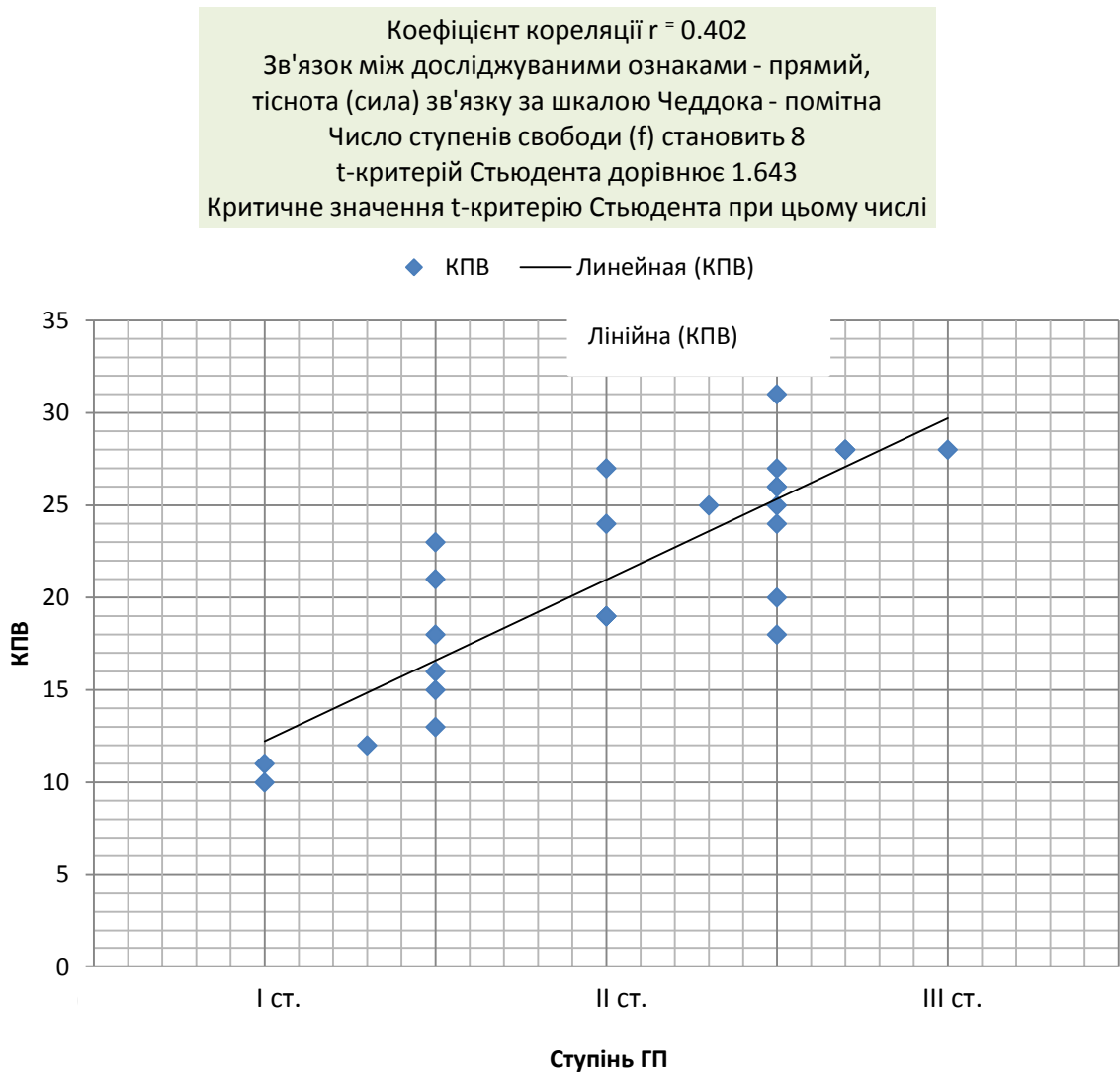


Рис. 3.17. Діаграма розсіювання: залежність індексу КПВ від ступеня важкості генералізованого пародонтиту в осіб з ХА.

Тобто у пацієнтів з ХА висока інтенсивність каріозного процесу поєднувалась з більш важким ступенем дистрофічно-запального процесу в пародонті: зв'язок між досліджуваними ознаками прямий, тіснота (сила) зв'язку за шкалою Чеддока – помітна.

Ще одне статистичне дослідження з цікавими достовірними результатами стосувалося взаємозв'язку показників каріозного процесу з соціально-економічним статусом (СЕС) осіб з ХА.

При умовному формуванні груп було враховано наявність освіти та її якість, умови праці, соціальний статус, професію, розумову діяльність



протягом життя. Наприклад, пацієнтка К., освіта вища, все життя пропрацювала в посольствах європейських країн (Чехословаччина, Чехія, Польща) в Україні перекладачем (рис. 3.18).



Рис. 3.18. Фото порожнини рота пацієнтки К., 71 рік. Перекладач у посольствах Європейських країн в Україні. КПВ – 19.

Пацієнтка М., 73 роки, освіта середня, все життя пропрацювала маляром на будівництві та/або на ремонтних роботах, або пацієнт Т., 66 років, освіта середня, вантажник, охоронець у магазині, на автостоянці (рис. 3.19-3.20).



Рис. 3.19. Фото порожнини рота пацієнтки М., 73 роки. Освіти середня, маляр на будівництві та/або на ремонтних роботах. КПВ – 27.





Рис. 3.20. Фото порожнини рота пацієнта Г., 66 років. Освіта середня, вантажник, охоронець у магазині, на автостоянці. КПВ – 26.

При визначенні кореляційних взаємозв'язків між індексом КПВ та наявністю вищої освіти, розумової діяльності та соціально-економічного статусу (СЕС) протягом життя в осіб з ХА було отримано прямий помітний зв'язок, коефіцієнт Пірсона склав  $r = 0.688$  (рис. 3.21).

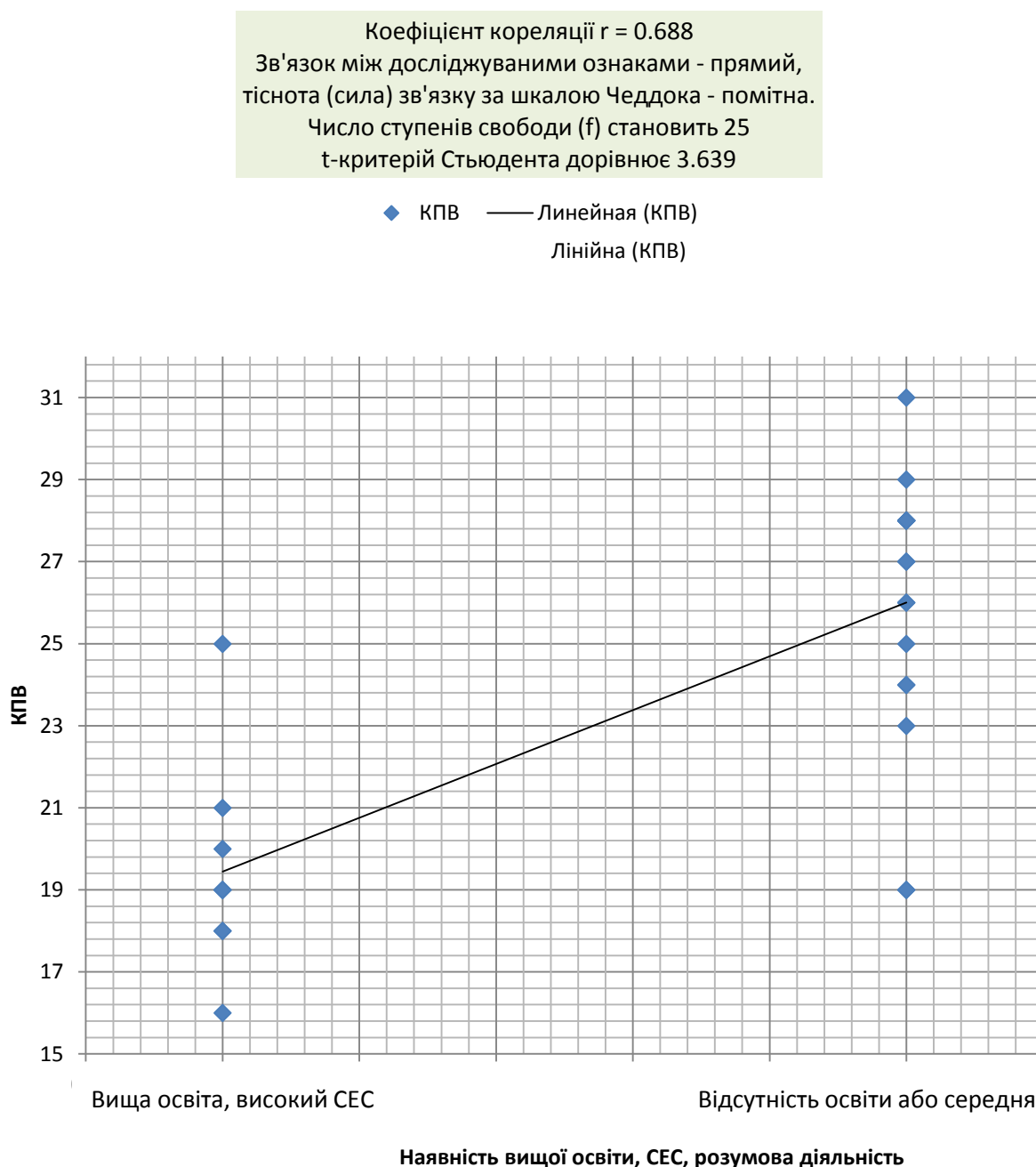


Рис. 3.21. Діаграма розсіювання: залежність індексу КПВ від наявності вищої освіти, розумової діяльності та соціально-економічного статусу протягом життя в осіб з ХА.

Таким чином, на підставі отриманих результатів можна зробити висновок, що пацієнти з вищою освітою, активною розумовою діяльністю та вищим СЕС протягом життя володіють більшою кількістю санітарно-гігієнічних та медичних знань і навичок для збереження здоров'я, працездатності та свого довголіття. Такі пацієнти мотивовані на збереження стоматологічного здоров'я ротової порожнини і протягом життя краще доглядають за цілісністю зубо-щелепної системи.

При проведенні клінічного обстеження пацієнтів з ХА привернув до себе увагу факт наявності опікуна в осіб з деменцією (частіше всього це були або чоловік/дружина/діти, або близькі родичі; соціальних працівників в якості доглядачів за хворими з ХА серед оглянутих осіб не було).

Всі пацієнти з когнітивними порушеннями були розподілені на дві групи в залежності від наявності опікуна. Отримані результати представлені в табл. 3.9.

Таблиця 3.9

**Залежність показників карієсу зубів, пародонтальних та гігієнічних індексів у хворих із ХА від наявності опікуна**

Показник, що вивчається	Є опікун (n = 12)	Немає опікуна (n = 14)
1	2	3
КПВ	21,35 ± 1,04	23,17 ± 1,14 p = 0.255376
К	4,5 ± 1,44	2,86 ± 1,17 p = 0.385893
П	3,25 ± 1,39	2,21 ± 0,42 p = 0.481065
В	13,6 ± 1,53	18,1 ± 1,4 * p = 0.040595

Продовж. табл. 3.9

1	2	3
Індекс Silness-Loe, бали	1,17 ± 0,16	2,26 ± 0,11 ** p = 0.000010
Індекс Stallard, бали	1,3 ± 0,12	2,02 ± 0,14 ** p = 0.000712
Зубний камінь, бали	1,13 ± 0,14	1,61 ± 0,08 * p = 0.006747
Індекс РМА %	35,4 ± 5,21	58,1 ± 5,14 * p = 0.040595
Проба Шиллера-Писарева, бали	1,73 ± 0,12	2,35 ± 0,09 ** p = 0.000404
Індекс кровоточивості, бали	1,15 ± 0,12	1,84 ± 0,16 * p = 0.002178
ПК, мм	2,75 ± 0,16	3,61 ± 0,20 * p = 0.002723
Рецесія ясен, мм	2,13 ± 0,13	2,03 ± 0,15 p = 0.619199
ВЕР, мм	4,9 ± 0,2	5,57 ± 0,19 * p = 0.023376
СРІТН, бали	2,06 ± 0,15	2,94 ± 0,14 ** p = 0.000274
PI (Russel), бали	2,3 ± 0,22	3,61 ± 0,23 ** p = 0.000422

Примітка: міжгрупові відмінності достовірні: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,001$ .

При аналізі отриманих даних було встановлено, що індекс КПВ хоча і був меншим в осіб з опікуном на 8,1 %, але дані не достовірні ( $p = 0,26$ ).

Порівняння компонент індексу КПВ показало наступне. Компонента «К» у пацієнтів з опікуном була на 57,3 % більше, ніж компонента в осіб без доглядача ( $4,5 \pm 1,44$  проти  $2,86 \pm 1,17$  відповідно), але данні недостовірні ( $p = 0,38$ ).

Компонента «П» була більшою на 47,1 % у пацієнтів з опікуном ( $3,25 \pm 1,39$  проти  $2,21 \pm 0,42$  відповідно), проте  $p > 0,05$  ( $p = 0,48$ ).

Що стосується кількості видалених зубів, то їх кількість була на 33,1 % більшою у пацієнтів без опікуна (міжгрупова різниця достовірна,  $p = 0,04$ ).

Більша кількість каріозних та пломбованих зубів у пацієнтів з ХА свідчить про мотивованість цих пацієнтів та їх доглядачів до збереження цілісності зубного ряду, тоді як в осіб з ХА без опікуна превалює хірургічна санація порожнини рота з видаленням зубів, про що свідчить достовірне збільшення компоненти «В» (на 33,1 %).

При аналізі рівня гігієнічного догляду за ротовою порожниною було показано, що за наявності опікуна гігієна порожнини рота пацієнтів з когнітивними порушеннями достовірно відрізняється у кращий бік, що підтверджується показниками гігієнічних індексів: Silness-Loe був меншим в осіб з доглядачем в 1,9 рази, Stallard – в 1,6 рази, показник зубного каменю – на 42,5 %, що можна пояснити постійним нагадуванням опікуном чистити зуби для підтримки гігієнічного рівня порожнини рота.

Краща гігієна ротової порожнини відбилася і на пародонтальних індексах. Так, індекс РМА був меншим на 64,1 % ( $p < 0,05$ ) за умов присутності доглядача, проба Шиллера-Писарева – на 35,8 % ( $p < 0,001$ ), індекс кровоточивості – на 40,0 % ( $p < 0,01$ ).

Глибина ПК в осіб з опікуном була меншою на 31,3 % ( $p < 0,01$ ), ВЕП – на 13,7 % ( $p < 0,05$ ), індекс PI Russel – в 1,5 рази ( $p < 0,001$ ).

Що стосується індексу СРІТН, то, не дивлячись на те, що він також був меншим у пацієнтів з доглядом на 42,7 % ( $p < 0,01$ ), проте всі пацієнти обох груп все ж таки потребували пародонтологічного лікування.

Кількість осіб з ХА, що потребували у різних видах стоматологічного лікування в залежності від наявності опікуна, представлена на рис. 3.22.

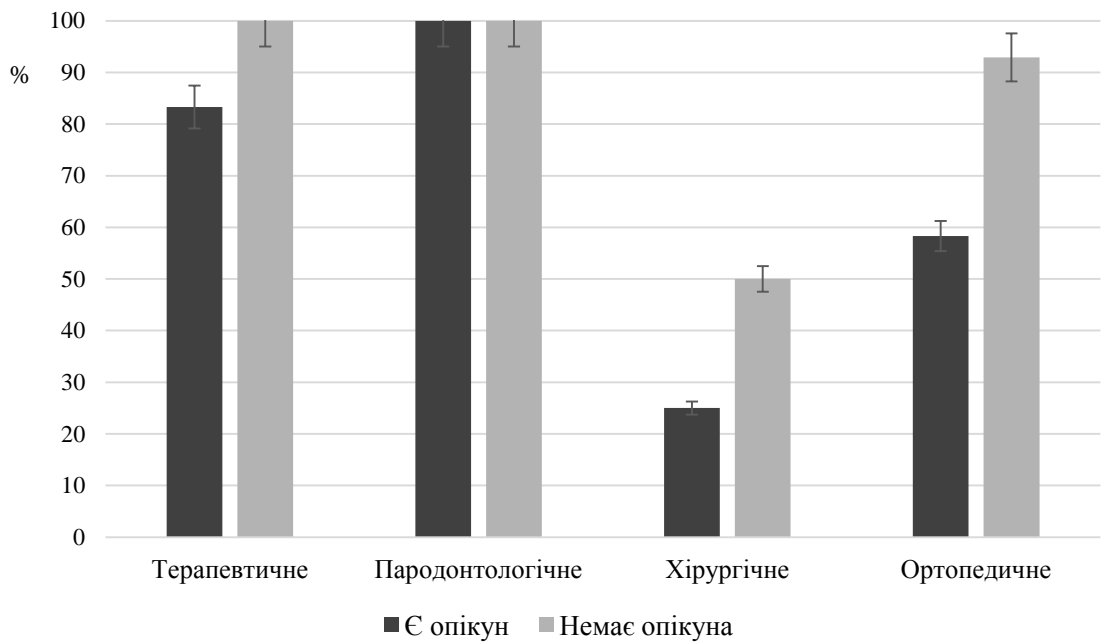


Рис. 3.22. Потреба у різних видах стоматологічного лікування осіб з ХА в залежності від наявності опікуна, %.

Примітка: терапевтичне лікування – лікування карієсу, його ускладнень та некаріозних уражень твердих тканин зубів.

Так, у терапевтичному лікуванні потребували 83,3 % осіб за наявності опікуна, без нього потреба у відповідному лікуванні склала 100 %.

У проведенні пародонтологічного лікування потребували 100 % обстежених осіб обох груп.

Хірургічна санація порожнини рота була потрібна в 2 рази меншій кількості осіб з деменцією з опікуном (25 %), тоді як у групі осіб, де був відсутній помічник, потреба у хірургічному лікуванні склала 50 %.

В ортопедичному лікуванні потребувало майже в 1,6 рази менше дементних осіб з доглядачем (58,3 %) при потребі 92,9 % серед осіб з когнітивними порушеннями без належного догляду.



Отримані достовірні дані вказують на дуже важливу роль опікунів (близьких осіб) у збереженні здоров'я ротової порожнини дементних хворих та підтримці якості життя хворих з ХА взагалі.

### *Резюме*

Основними скаргами осіб з ХА з боку порожнини рота були сухість СОПР (92,6 %), ангулярний хейліт (85,2 %), порушення смакової чутливості у вигляді гіпогевзії або дисгевзії (74,1 %); відчуття «болісності» (66,7 %) та печіння в порожнині рота (62,9 %). На труднощі при користування знімними зубними протезами скаржилися всі хворі (100 %), що мали знімні ортопедичні конструкції в порожнині рота.

70,4 % оглянутих осіб були не мотивовані для відвідування стоматолога і не бачили в цьому сенсу, не дивлячись на те, що проблеми зі здоров'ям ротової порожнини та скарги були широко поширені серед даної категорії хворих.

Оцінка стану твердих тканин зубів в осіб з ХА показала 100 % поширеність каріозного процесу з середнім значенням індексу КПВ  $22,3 \pm 0,77$  з превалюванням компоненти «В» (в 1,7 рази більше, ніж в осіб без ХА).

Кількість збережених зубів в осіб з соматичною патологією склала  $6,32 \pm 0,8$ , що було майже в 2 рази менше показника збережених зубів, рекомендованого ВООЗ для даної вікової групи.

Рівень стоматологічної допомоги в осіб з ХА склав 17,1 %, що відповідало недостатньому рівню та було в 2,1 рази менше за показник, отриманий у пацієнтів без когнітивних порушень.

Кількість осіб з патологічною стираємістю зубів була меншою в 2 рази у порівнянні з пацієнтами без ХА, кількість осіб з клиноподібними дефектами – в 1,3 рази меншою, проте були пацієнти з ерозією емалі зубів (7,7 %).

Клініко-лабораторна оцінка стану тканин пародонту в осіб з ХА показала 100 %-ву поширеність в них захворювань пародонту у вигляді ГП з

превалюванням ГП II ступеня важкості, осіб з гінгівітом та пародонтозом не виявлено.

Індекси РМА та РІ майже не відрізнялися від показників осіб без когнітивних порушень. Результати визначення проби Шиллера-Писарева та індексу кровоточивості свідчать про помірно виражений запальний процес в пародонті хворих з деменцією, проте спостерігається значна втрата епітеліального прикріплення та рецесія ясен (у 100 % осіб з ХА).

Гігієнічний рівень порожнини рота в осіб з ХА був не таким поганим, як в осіб аналогічного віку без когнітивних порушень, що можна пояснити наявністю опікуна у хворих з ХА та з посиленням доглядом за порожниною рота з боку близької людини .

Серед різних видів стоматологічного лікування найбільше дементні хворі потребували у пародонтологічному лікуванні (100 %) та лікуванні карієсу зубів та його ускладнень (92,3 %). В ортопедичному лікуванні потребували 74,1 % осіб з когнітивними порушеннями. Лікування некаріозних уражень твердих тканин зубів було необхідно 42,3 % оглянутих осіб. Хірургічній санації порожнини рота підлягали 38,5 % пацієнтів з деменцією.

Швидкість слиновиділення в осіб з ХА була в 2,45-2,9 рази меншою за показники осіб без когнітивних порушень, спостерігалася гіпосалівація III ст. або ксеростомія, що свідчить про значне зниження функціональної активності слинних залоз у даної категорії хворих.

Проведені біофізичні дослідження КБЕ осіб з ХА свідчать про значне зниження в них регенеративних здібностей та порушення адаптаційно-трофічних реакцій в порожнині рота дементних хворих.

Результати визначення геріатричного індексу оцінки здоров'я порожнини рота показали, що у пацієнтів з ХА суттєво відрізняється сприйняття фізичних, психологічних та соціальних проблем, пов'язаних із здоров'ям ротової порожнини. Особи з наявністю когнітивних порушень повідомляли про фізичні проблеми гостріше, ніж пацієнти без ХА, психологічні та соціальні проблеми, пов'язані із зовнішнім виглядом і

ставленням до догляду за зубами, дементних хворих турбували менше ніж осіб без когнітивних порушень. Окрім того, за результатами індексу GONAI можна зробити висновок про те, що стоматологічна допомога не вважалася основною проблемою для осіб з когнітивними порушеннями.

В структурі соматичної патології в осіб з ХА превалювали захворювання серцево-судинної системи (85,2 %) та опорно-рухового апарату (85,2 %)

При визначенні кореляційних зв'язків було встановлено прямий високий зв'язок ступеня важкості дистрофічно-запального процесу в пародонті з віком пацієнта з ХА (коефіцієнт кореляції Пірсона  $r = 0,819$ ), помірний зв'язок – з інтенсивністю каріозного процесу за індексом КПВ ( $r = 0,502$ ).

Індекс КПВ в осіб з ХА не залежав від віку пацієнта ( $r = -0,204$ ), а залежав від соціальних факторів (наявність вищої освіти та її якість, умови праці, соціальний статус, професія, розумова діяльність протягом життя) –  $r = 0.688$  (зв'язок прямий, помітний).

Найбільше всього стоматологічний статус осіб відрізнявся серед осіб з ХА в залежності від наявності опікуна: у хворих без опікуна кількість видалених зубів була на 33,1 % більшою, гігієнічний рівень порожнини рота був гіршим в 1,5-1,9 рази, інтенсивність запального процесу в пародонті була більшою на 35,8-64,1 %, глибина ПК більшою на 31,3 %, ВЕП – на 13,7 %, індекс PI Russel – в 1,5 рази.

За наявності опікуна потреба у терапевтичному лікуванні була меншою на 26,7 %, у хірургічній санації – в 2 рази, в ортопедичному лікуванні – в 1,6 рази, що підтверджує важливу роль опікунів у збереженні здоров'я ротової порожнини дементних хворих та підтримці якості життя хворих з ХА взагалі.

За матеріалами розділу надрукована наступна робота:

Бабеня Г., Гаращук І. Результати оцінки стану твердих тканин зубів й тканин пародонту в осіб з хворобою Альцгеймера. Current questions of modern science : VIII міжнар. наукова конф., Таллінн, Естонія, 05-06.10.2023. С. 33-34. <https://doi.org/10.5281/zenodo.8431742>.

## РОЗДІЛ 4

### ОЦІНКА МІКРОБІОМА ПАРОДОНТАЛЬНИХ КАРМАНІВ ОСІБ ІЗ ХВОРОБОЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Дослідження оральної мікробіоти у пацієнтів із ХА необхідно для виявлення особливостей її якісного і кількісного складу з метою розробки адаптованих індивідуалізованих схем профілактики стоматологічної патології, враховуючи дані літератури щодо участі мікробіоти порожнини рота у патогенезі деменції, в тому числі і ХА.

Було проведено 2 серії досліджень у дементних осіб:

- оцінка якісного і кількісного складу основних видів пародонтопатогенів за допомогою полімеразно-ланцюгової реакції;
- кількісна і якісна оцінка мікробіома пародонтальних карманів посівними методами.

#### **4.1 Молекулярно-генетична оцінка основних видів пародонтопатогенів в осіб із хворобою Альцгеймера**

Результати молекулярно-генетичного дослідження вмісту пародонтальних карманів пацієнтів з ХА свідчать про високий ступінь обсіменіння пародонтопатогенами. Так, *Tannerella forsythia* (Tf) й *Fusobacterium nucleatum* (Fn) зустрічались у 100 % обстежених осіб. На другому місці за частотою зустрічаємості був *Porphyromonas endodontalis* (77,8 %). Частота зустрічаємості *Porphyromonas gingivalis* склала 44,4 %. Найнижча частота виділення в пародонтальних карманів серед досліджуваних пародонтопатогенів у пацієнтів з ХА була у *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa), *Treponema denticola* (Td) та *Prevotella intermedia* (Pi) (по 33,3 %) (рис. 4.1).

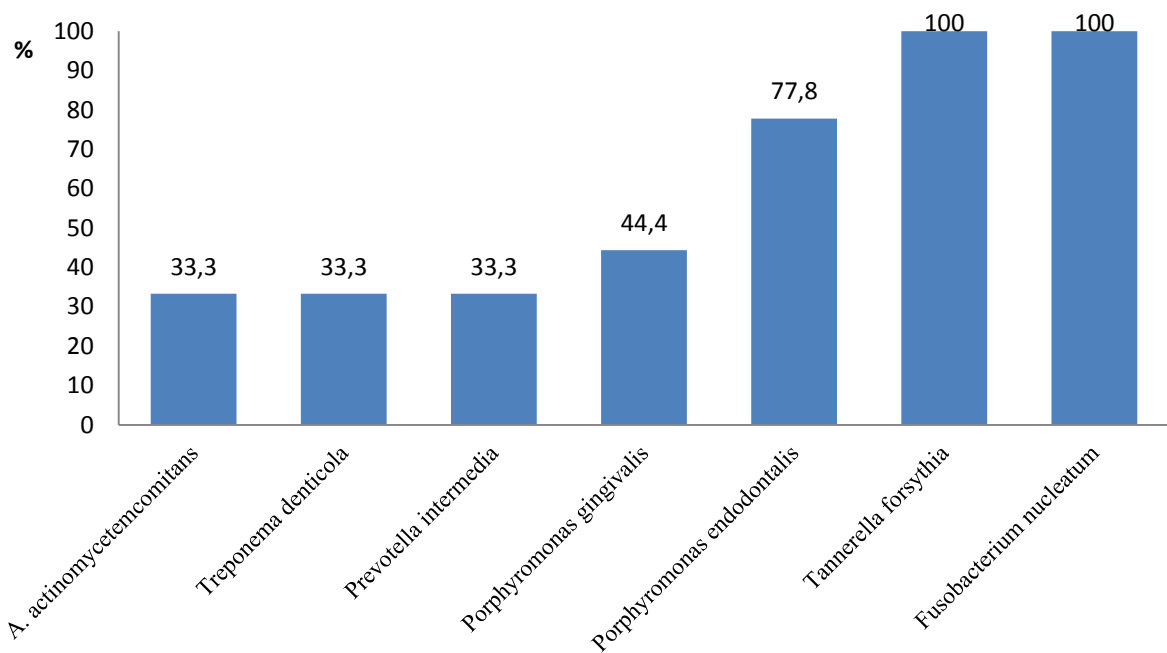


Рис. 4.1. Частота зустрічаємості пародонтопатогенів у пацієнтів з хворобою Альцгеймера, %.

Згідно Socransky S. (1998), який сформулював так звану класифікацію пародонтальних мікробних комплексів, які складаються з пародонтопатогенних мікроорганізмів з факторами вірулентності і патогенності щодо пародонтальних тканин, з пародонтопатогенів «червоного» комплексу у всіх обстежених пацієнтів виділялась тільки *Tannerella forsythia*. *Fusobacterium nucleatum*, який був також виділений у 100 % обстежених, відноситься до «помаранчевого» комплексу.

Пародонтопатогени зазвичай не виявляються окремо, а у вигляді асоціацій або в комбінації з іншими патогенами.

При вивченні мікробних асоціацій в обстежених осіб були отримані наступні дані. Монобактерій або асоціацій 2-х бактерій в обстежених пацієнтів не було. Асоціації 3-х пародонтопатогенів були у 3-х осіб, що склало 11,1 % (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

**Характеристика асоціацій пародонтопатогенів у пацієнтів з хворобою Альцгеймера**

Кількість пародонтопатогенів в асоціації	Частота зустрічаємості асоціацій	
	абс.	%
Асоціації 3 бактерій	3	11,1
Асоціації 4 бактерій	18	66,7
Асоціації 5 бактерій	3	11,1
Асоціації 6 бактерій	3	11,1

Асоціації 3 бактерій були представлені *Porphyromonas endodontalis*/*Tannerella forsythia*/*Fusobacterium nucleatum*.

У найбільшого числа пацієнтів з ХА (66,7 %) зустрічалися асоціації 4 бактерій. Найчастіше зустрічалась асоціація *Porphyromonas gingivalis*/*Porphyromonas endodontalis* / *Tannerella forsythia* / *Fusobacterium nucleatum* (у 29,7 % випадків). Майже однакову частоту зустрічаємості (11,1-14,8 %) мали асоціації:

- *Porphyromonas gingivalis*/*Treponema denticola*/*Tannerella forsythia*/*Fusobacterium nucleatum*;
- *Porphyromonas endodontalis*/*Treponema denticola*/*Tannerella forsythia*/*Fusobacterium nucleatum*;
- *Porphyromonas endodontalis*/*Prevotella intermedia*/*Tannerella forsythia*/*Fusobacterium nucleatum*;
- *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*/*Prevotella intermedia*/*Tannerella forsythia*/*Fusobacterium nucleatum*

Ще у 6 пацієнтів з ХА були виявлені асоціації 5-ти і 6-ти пародонтопатогенів (по 11,1 % відповідно). В асоціації 5 бактерій серед досліджуваних 7 пародонтопатогенів була відсутня *Porphyromonas gingivalis* та *Treponema denticola*, в асоціації 6 бактерій – *Prevotella intermedia*.

Що стосується кількісного складу пародонтопатогенів у пацієнтів з ХА, то були отримані наступні результати (табл. 4.2).

**Кількісний склад пародонтопатогенів у вмісті пародонтальних карманів пацієнтів з ХА у порівняльному аспекті**

Вид мікроорганізму	Рівень обсіменіння		
	Пацієнти з ХА (середній вік 72,07 ± 1,11 pp.)	Пацієнти без ХА	
		з генералізованим пародонтитом (вік > 65 p.) за даними <i>Feres M. et al. [44], рис. Б.2</i> (додаток Б)	без врахування пародонтального статусу (середній вік 64,33 ± 3,73 pp.) за даними <i>Taati Moghadam M. et al. [172], рис. Б.1 (додаток Б)</i>
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	3,1 ± 1,23×10 <sup>5</sup>	0,93×10 <sup>5</sup>	1,3×10 <sup>3</sup>
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	5,5 ± 1,1×10 <sup>3</sup>	9,0×10 <sup>5</sup>	2,1×10 <sup>3</sup>
<i>Porphyromonas endodontalis</i>	3,0 ± 1,1×10 <sup>4</sup>	-	-
<i>Treponema denticola</i>	2,3 ± 0,8×10 <sup>4</sup>	3,0×10 <sup>5</sup>	-
<i>Tannerella forsythia</i>	4,0 ± 1,6×10 <sup>4</sup>	6,4×10 <sup>5</sup>	-
<i>Prevotella intermedia</i>	6,7 ± 1,3×10 <sup>4</sup>	3,4×10 <sup>5</sup>	3,9×10 <sup>3</sup>
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	3,8 ± 1,8×10 <sup>5</sup>	3,2×10 <sup>5</sup>	3,9×10 <sup>3</sup>

Примітка. - – немає даних.

Найбільший кількісний склад мали *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* та *Fusobacterium nucleatum* ( $\times 10^5$ ), найменший – *Porphyromonas gingivalis* ( $\times 10^3$ ).

При порівнянні отриманих даних з показниками пацієнтів без деменції, але з встановленим діагнозом генералізований пародонтит було встановлено зменшений рівень обсіменіння *Porphyromonas gingivalis* ( $10^3$  проти  $10^5$  у пацієнтів без деменції), *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia* і *Prevotella intermedia* ( $10^4$  проти  $10^5$  відповідно). Кількість *Fusobacterium nucleatum* була однаковою без залежності від наявності когнітивних порушень ( $3,8 \times 10^5$  проти  $3,2 \times 10^5$  відповідно).

Що стосується *A. actinomycetemcomitans*, то рівень його обсіменіння хоч і був більшим, проте також статистично не різнився між групами осіб з ХА та без ХА ( $3,1 \times 10^5$  проти  $0,93 \times 10^5$  відповідно).

Якщо порівнювати отримані результати з даними пацієнтів без когнітивних порушень та без врахування захворювань пародонту, то рівень обсіменіння ротової порожнини пародонтопатогенами в останніх значно менший і не перевищує показника  $10^3$  ступеня.

Хочеться відмітити той факт, що наявність у хворих *P. gingivalis* у вмісті пародонтальних карманів на пряму корелювало з важкістю генералізованого пародонтиту й глибиною пародонтальних карманів. Так, серед пацієнтів з генералізованим пародонтитом II-III ступеня важкості та вираженими пародонтальними карманами *P. gingivalis* виявлялась у 100 %. Серед пацієнтів з генералізованим пародонтитом I-II, II ступеня або у пацієнтів з вираженою рецесією ясен *Porphyromonas gingivalis* була виявлена тільки у 18,5 %.

Серед осіб, в яких було виявлено *Treponema denticola*, переважали пацієнти з генералізованим пародонтитом II-III ступеня (66,7 %), частка осіб з генералізованим пародонтитом I-II, II ступеня склала 33,3 %.

Що стосується *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, представника «зеленого» комплексу, то було отримано інші данні. Серед осіб з виділеним мікроорганізмом переважали пацієнти з генералізованим пародонтитом I-II, II



ступеня (75 %), частка хворих з більш важким перебігом пародонтиту склала 25 %.

Кореляції *Porphyromonas endodontalis* з важкістю дистрофічно-запального процесу в пародонті не було виявлено. Найбільші її кількісні значення були отримані у пацієнта з генералізованим пародонтитом I-II, II ступеня ( $4,4 \times 10^4$  од.), наступні ( $3,2 \times 10^4$  од.) у пацієнта з ГП II-III ступеня важкості.

Що стосується мікроорганізму «померанчевого» комплексу *Prevotella intermedia*, то всі пацієнти, в яких вона була виділена, мали генералізований пародонтит I-II, II ступеня. У пацієнтів з більш важким перебігом захворювання пародонту цей мікроорганізм не виявлявся у достатній для ідентифікації кількості.

Таким чином, при проведенні досліджень з оцінки складу пародонтопатогенів, виділених з пародонтальних карманів пацієнтів з ХА методом полімеразно-ланцюгової реакції, було встановлено, що найбільшу частоту зустрічальності серед обстеженої категорії осіб має *Fusobacterium nucleatum* (100 %), що корелює з даними Fan Z. et al., 2023 [41], та *Tannerella forsythia* (100 %), що підтверджує дані Leblhuber F. et al., 2020 [90] щодо передбачуваної участі зазначених пародонтопатогенів у патофізіологічних та імунізапальних механізмах хвороби Альцгеймера.

Пародонтопатоген *Porphyromonas gingivalis*, якому останнім часом присвячено багато публікацій у сучасній літературі як можливій причині виникнення або прогресування ХА, зустрічався тільки у 44,4 % обстежених осіб, і частота його зустрічальності напряду корелювала з важкістю дистрофічно-запального процесу в пародонті.

Таким чином, результати вивчення якісного та кількісного складу оральної мікробіоти можуть бути основою для розробки персоналізованих лікувально-профілактичних комплексів для догляду за порожниною рота в домашніх умовах з включенням до їх складу патогенетично обґрунтованих складових протимікробної дії.

## 4.2 Оцінка мікробіома пародонтальних карманів в осіб із хворобою Альцгеймера

Мікробіологічні дослідження, проведені за допомогою посівного методу, показали, що склад мікрофлори пародонтальних карманів в осіб з ХА носить полімікробний характер. Були виявлені аеробно-анаеробно-грибкові, анаеробно-грибкові, аеробно-грибкові асоціації мікроорганізмів. Тільки у 5 осіб (18,5 %) виявлені аеробно-анаеробні асоціації.

Мікробіота, що була виділена з пародонтальних карманів у пацієнтів з ХА за допомогою посівного методу, в основному представлена (табл. 4.3):

- аеробними і факультативними грампозитивними коками (77,8 %) – стафілококи (22,2 %); стрептококи (55,6 %);
- факультативними грамнегативними палочками (33,3 %) – *Escherichia coli* (14,8 %), *Klebsiella spp.* (18,5 %);
- умовно патогенними дріжджовими грибами (81,5 %) – *Candida albicans* (59,3 %), *Candida tropicalis* (22,2 %).

Таблиця 4.3

### Рівень обсіменіння й частота виділення мікроорганізмів з пародонтальних карманів осіб з ХА

Види мікробіоти	Рівень обсіменіння, КУО/мл	Частота виділення	
		кількість осіб	%
1	2	3	4
<b>Staphylococcus spp.</b>	<b>10<sup>3</sup>-10<sup>4</sup></b>	<b>6</b>	<b>22,2</b>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	10 <sup>3</sup> -10 <sup>4</sup>	4	14,8
<i>Staphylococcus aureus</i>	10 <sup>3</sup> -10 <sup>4</sup>	2	7,4
<b>Streptococcus spp.</b>	<b>10<sup>4</sup>-10<sup>6</sup></b>	<b>15</b>	<b>55,6</b>
<i>Streptococcus mitis</i>	10 <sup>4</sup> -10 <sup>5</sup>	3	11,1
<i>Streptococcus anginosus</i>	10 <sup>5</sup> -10 <sup>6</sup>	2	7,4
<i>Streptococcus mutans</i>	10 <sup>4</sup> -10 <sup>6</sup>	1	3,7

Продовж. табл. 4.3

1	2	3	4
<i>Streptococcus viridans</i>	10 <sup>4</sup> -10 <sup>5</sup>	1	3,7
<i>Streptococcus pyogenes</i>	10 <sup>5</sup> -10 <sup>6</sup>	6	22,2
<i>Streptococcus agalactiae</i>	10 <sup>5</sup> -10 <sup>6</sup>	2	7,4
<b><i>Escherichia coli</i></b>	<b>10<sup>4</sup>-10<sup>5</sup></b>	<b>4</b>	<b>14,8</b>
<b><i>Klebsiella spp.</i></b>	<b>10<sup>3</sup>-10<sup>6</sup></b>	<b>5</b>	<b>18,5</b>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10 <sup>3</sup> -10 <sup>4</sup>	2	7,4
<i>Klebsiella oxytoca</i>	10 <sup>5</sup> -10 <sup>6</sup>	3	11,1
<b><i>Acinetobacter baumannii</i></b>	<b>10<sup>4</sup></b>	<b>2</b>	<b>7,4</b>
<b><i>Candida spp.</i></b>	<b>10<sup>4</sup>-10<sup>6</sup></b>	<b>22</b>	<b>81,5</b>
<i>Candida albicans</i>	10 <sup>4</sup> -10 <sup>6</sup>	16	59,3
<i>Candida tropicalis</i>	10 <sup>5</sup> -10 <sup>6</sup>	6	22,2

У 2-х хворих, що склало 7,4 %, висіявся *Acinetobacter baumannii*, який відноситься до опортуністів у госпіталізованих пацієнтів і є частим збудником госпітальних інфекцій, здатним викликати гнійні інфекції у будь-якій системі організму.

Рід *Staphylococcus* було представлено всього 2-ма мікроорганізмами: *S. haemolyticus* та *S. aureus*.

Що стосується роду *Streptococcus*, то його представництво було більш різноманітним: *S. mitis*, *S. anginosus*, *S. mutans*, *S. viridans*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae* з превалюванням *S. pyogenes* (22,2 %).

Хочеться відмітити, що було встановлено прямий помітний взаємозв'язок між частотою виділення мікроорганізмів роду *Streptococcus spp.* та індексом КПВ (коефіцієнт кореляції Пірсона  $r = 0,677$ ) (рис. 4.2).

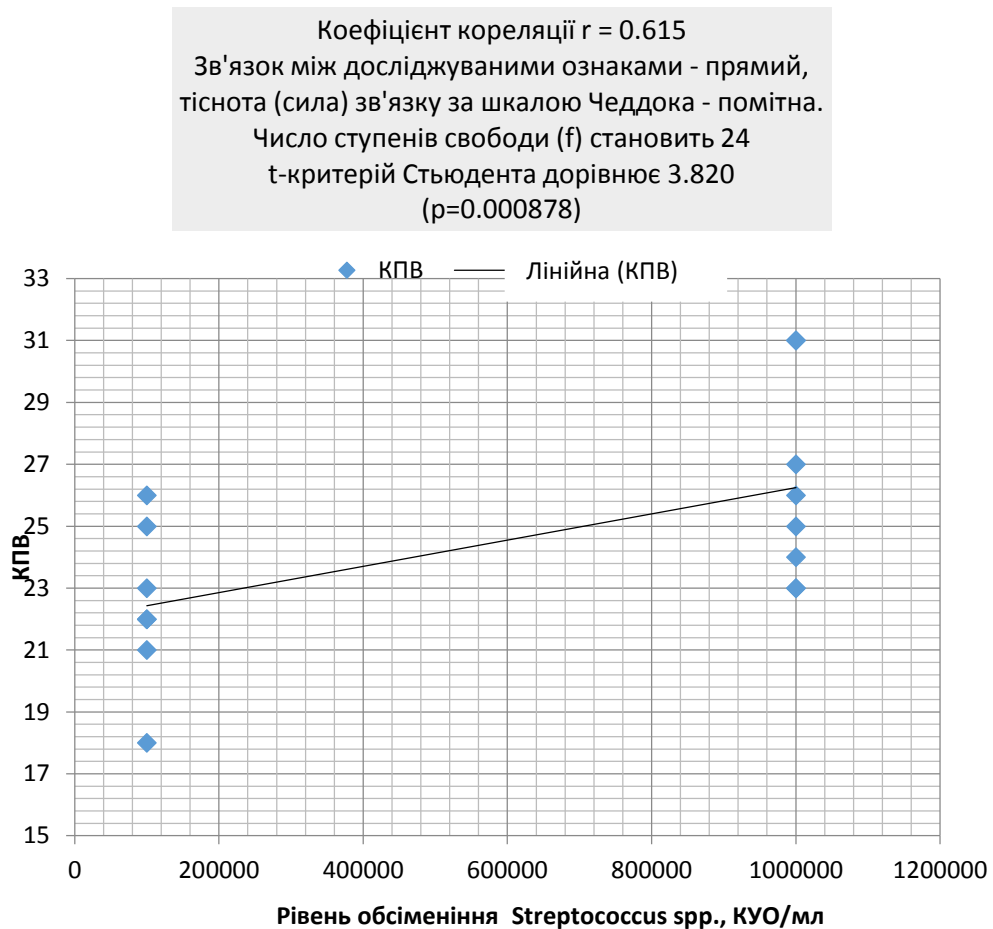


Рис. 4.2. Діаграма розсіювання: залежність рівня обміненія *Streptococcus spp.* від інтенсивності каріозного процесу (за індексом КПВ) в осіб з ХА.

Статистично значущої взаємозалежності між іншими представниками біотопу пародонтальних карманів та ступенем тяжкості ГП в осіб з ХА виявлено не було.

При проведенні порівняльної оцінки рівня обміненія пародонтальних карманів пацієнтів з ХА та пацієнтів з ГП без когнітивних порушень (за даними Чумакової Ю.Г. [239]) було встановлено менше різномайття якісного складу мікроорганізмів біотопу, що досліджується. Було ідентифіковано 14 мікроорганізмів, представників різних груп, проти 46 ідентифікованих мікроорганізмів у роботі [239].

Також було встановлено зменшену частоту виділення *Staphylococcus spp.* в осіб з ХА (на 33,4 %) (рис. 4.10).

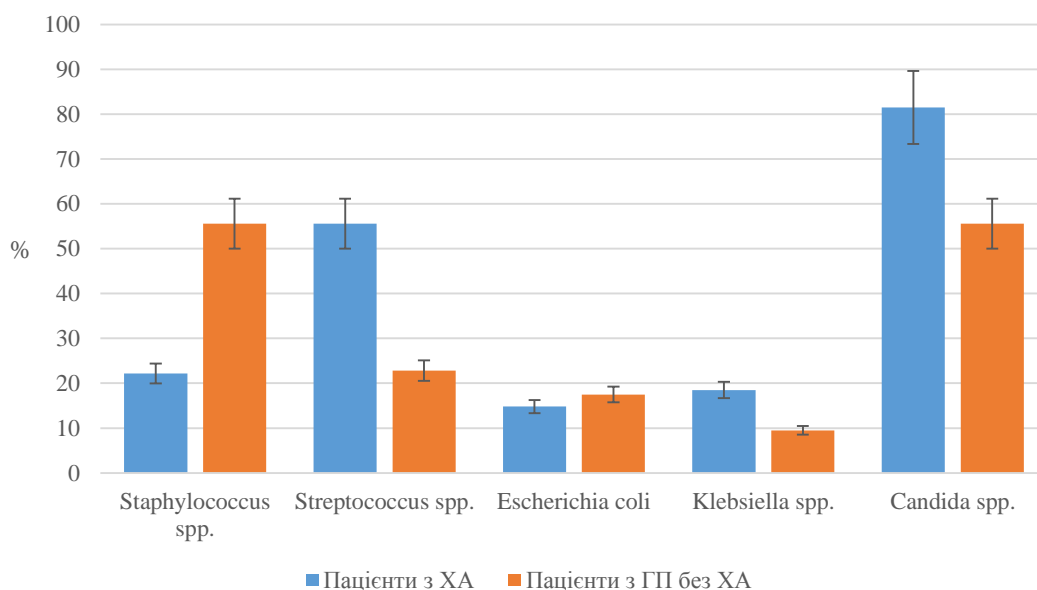


Рис. 4.10. Порівняльна оцінка частоти виділення окремих видів мікробіоти пародонтальних карманів у пацієнтів з ХА та осіб без когнітивних порушень з ГП. *Пацієнти з ГП – за даними Чумакової Ю.Г. [239].*

Частота виділення *Streptococcus spp.* навпаки була збільшена на 32,8 %, що збігається з даними Wu Y.F. et al. [181] щодо збільшеної кількості стрептококів у пацієнтів з ХА та підтверджує роль стрептококів у прогресуванні ХА [157].

*Escherichia coli* не мала статистично значущих відмінностей між групами осіб з ХА та пацієнтів без деменції. Частота виділення мікроорганізмів роду *Klebsiella* у дементних пацієнтів була збільшена в 2 рази (18,5 % проти 9,5 % відповідно).

Що стосується грибів дріжджоподібних грибів роду *Candida*, то частота їх виділення була більшою на 25,9 % за умов когнітивних порушень (при 55,6 % у пацієнтів без ХА).

Таким чином, були встановлені особливості якісного та кількісного складу біотопу пародонтальних карманів у пацієнтів з ХА у порівняльному аспекті з хворими на генералізований пародонтит без когнітивних порушень.

### Резюме

За результатами оцінки вмісту пародонтальних карманів у пацієнтів з хворобою Альцгеймера за допомогою полімеразно-ланцюгової реакції визначено частоту зустрічаємості основних пародонтопатогенів. Показано, що у 100 % пацієнтів даної категорії виявляється *Tannerella forsythia* і *Fusobacterium nucleatum*.

У пацієнтів з ХА досліджені основні асоціації пародонтопатогенів та встановлено, що у найбільшого числа обстежених осіб з ХА (66,7 %) зустрічалися асоціації 4 бактерій з найчастішою асоціацією *Porphyromonas gingivalis*/ *Porphyromonas endodontalis* / *Tannerella forsythia* / *Fusobacterium nucleatum* (у 29,7 %).

Визначено кількісний склад основних видів пародонтопатогенів у пацієнтів з ХА. Показано, що найбільший кількісний склад мали *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* та *Fusobacterium nucleatum* ( $\times 10^5$ ), найменший – *Porphyromonas gingivalis* ( $\times 10^3$ ).

Показано пряму кореляційну залежність виявлення *Porphyromonas gingivalis* із ступенем важкості дистрофічно-запального процесу в пародонті та наявності глибоких пародонтальних кишень ( $r = 0.807$ ). *Treponema denticola* зустрічається переважно у пацієнтів з генералізованим пародонтитом II-III ступеня (66,7 %), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* – в осіб з генералізованим пародонтитом I-II, II ступеня (75 %).

За допомогою посівних методів досліджено кількісний та якісний склад оральної мікробіоти у дементних хворих.

Мікробіота, що була виділена з пародонтальних карманів у пацієнтів з ХА за допомогою посівного метода, в основному була представлена аеробними і факультативними грампозитивними коками (стафілококи – 22,2 %; стрептококи – 55,6 %), факультативними грамнегативними паличками (*Escherichia coli* – 14,8 %, *Klebsiella* spp. – 18,5 %, умовно патогенними дріжджовими грибами (*Candida albicans* – 59,3 %, *Candida tropicalis* – 22,2 %).

При проведенні порівняльної оцінки рівня обсіменіння пародонтальних

карманів пацієнтів з ХА та пацієнтів з ГП без когнітивних порушень було встановлено менше різномайття якісного складу мікроорганізмів біотопу, що досліджується.

Встановлено зменшення частоти виділення *Staphylococcus* spp. в осіб з ХА (на 33,4 %), збільшення частоти виділення *Streptococcus* spp. (на 32,8 %) та *Klebsiella* spp. (в 2 рази).

В осіб з ХА виявлена висока грибоквова контамінація порожнини рота. Частота виділення грибів роду *Candida* склала 81,5 % з високим рівнем обсіменіння ( $10^4$ - $10^6$ ), що було на 25,9 % більше, ніж в осіб з ГП без когнітивних порушень, що свідчило про наявність кандидозного стоматиту у дементних хворих та на пряму корелювало з їх основними скаргами (наявність заїд, що довго не загоюються, «болісність» та печіння в порожнині рота, наліт на язичку).

Виявлено прямий помітний взаємозв'язок між частотою виділення *Streptococcus* spp. та інтенсивністю каріозного процесу за індексом КПВ (коефіцієнт кореляції Пірсона  $r = 0,677$ ).

Визначення особливостей оральної мікробіоти в осіб з хворобою Альцгеймера дозволить уточнити механізми розвитку деменції та запропонувати відповідні адаптовані лікувально-профілактичні заходи для збереження здоров'я ротової порожнини.

За матеріалами розділу надруковано наступну роботу:

Babenia HO, Harashchuk IV, Shnaider SA, Kotova IO, Khrystova MT, Savvova AO, Korniiichuk OE. Molecular genetic assessment of the oral microbiome in patients with Alzheimer's disease. Світ медицини та біології. 2023; № 2: 016-020. DOI: 10.26724/2079-8334-2023-3-85-16-20. *Участь здобувача полягає в обстеженні пацієнтів із хворобою Альцгеймера, заборі матеріалу для молекулярно-генетичних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

## РОЗДІЛ 5

### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАПРОПОНОВАНОГО СУПОРТИВНОГО СТОМАТОЛОГІЧНОГО КОМПЛЕКСУ ЗА УМОВ ПОРУШЕННЯ КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ

Аналіз літератури показав, що алюміній, накопичуючись у структурах головного мозку, викликає хронічну інтоксикацію, яка може супроводжуватися морфологічними ознаками, характерними для ХА (накопичення  $\beta$ -амілоїду і  $\tau$ -протеїну переважно в лобовій та скроневій областях кори) [93]. Механізми впливу цієї інтоксикації на молекулярному рівні можуть бути пов'язані з прямим заміщенням іонів двовалентних біометалів, що беруть участь у біохімічних реакціях, які протікають у головному мозку, зі стимуляцією перекисного окислення ліпідів або з формуванням епігенетичних модифікацій гістонів та посиленням [153].

Також зазначається, що як легкі, так і важкі метали, токсично впливаючи на центральну нервову систему, можуть бути залучені в етіопатогенез ХА. Найбільш значуща кореляція із захворюваністю на ХА відзначена в осіб, які піддавалися токсичному впливу алюмінію у зв'язку з надходженням цього металу в організм з питною водою, антацидними препаратами тощо [114].

У проведених дослідженнях було доведено нейротоксичні ефекти алюмінію, а також показано роль алюмінію як фактору ХА, який не можна відкидати [99, 46].

Існує багато доказів, які підтверджують роль алюмінію в патогенезі ХА. Алюміній викликає накопичення тау-білка і білка А $\beta$  в мозку піддослідних тварин, індукує нейрональний апоптоз *in vivo* та *in vitro* через ендоплазматичний стрес від відповіді розгорнутого білка, мітохондріальної дисфункції або їх комбінацію. Тому алюміній можна розглядати як один із етіологічних факторів разом з іншими факторами в поєднанні з



диференціальною генетичною сприйнятливістю, які можуть мати вирішальне значення у розвитку ХА [75].

Використання експериментальних моделей із застосуванням хімічних речовин, що порушують метаболізм амілоїду (d-галактоза, хлорид алюмінію), поряд з використанням трансгенних моделей, дозволяє ідентифікувати нові молекули-мішені та проводити дослідження з метою розробки патогенетичної терапії нейродегенерації альцгеймерівського типу [6].

У дослідях на тваринах при використанні препаратів алюмінію спостерігався розвиток різних патологічних змін та клінічних симптомів, подібних до таких при деменції альцгеймерівського типу [162].

Саме тому для оцінки ефективності запропонованого супортивного стоматологічного комплексу за умов порушення когнітивних функцій була обрана модель деменції, яка відтворювалася за допомогою алюмінієвої інтоксикації.

Всі експериментальні тварини були розподілені на 3 групи: 1 група – інтактні тварини; 2 група – моделювання деменції; 3 група – моделювання деменції і введення запропонованого ЛПК. З метою моделювання експериментальної деменції щурам 2-ї та 3-ї груп пероральним шляхом вводили 0,5 мл 12% розчину  $AlCl_3 \times 6H_2O$  (80 мг Al/кг) протягом двох місяців.

Маса щурів в групах складала у середньому 258,5 г на початку експерименту та зростала під кінець експерименту, причому більш відчутно у щурів 3-ї групи, котрі в якості профілактики отримували комплекс препаратів, що свідчило про позитивний вплив останнього (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

**Середня маса щурів в ході експерименту, г**

Група тварин	Початкова маса	Кінцева маса	Приріст
1 група (інтактна)	248	266	18
2 група (модель деменції)	269	297	28
3 група (модель деменції + ЛПК)	270	304	34

В результаті введення водного розчину  $AlCl_3$  щурам 2-ї групи, останні збільшили свою вагу у порівнянні з початковою масою (на 28 г), але не перевищили по масі групу з профілактикою (збільшення маси на 34 г), що ймовірно пов'язано з інтоксикацією. Тобто, у щурів 3-ї групи «модель деменції + комплекс» сповільнився процес набору ваги до завершення експерименту.

Зовні тварини виглядали добре, мали блискучий шерстяний покрив, у них не спостерігалось виділень з очей та носа, реагували на зовнішні стимули, не виявляли агресії ні до інших тварин у клітці, ні до експериментаторів.

**5.1. Визначення поведінкової активності щурів у лабіринті Барнса**

*Пошукова активність щурів у лабіринті Барнса (вибір стратегії пошуку «рятівної» лунки)*

Аналіз пошукової активності тварин виявив ряд особливостей характеру пошуку «рятувальної» лунки.

Якщо пошук лунки супроводжувався перетином центру лабіринту більше трьох разів, то така стратегія вважалась «випадковою» (рис. 5.2).

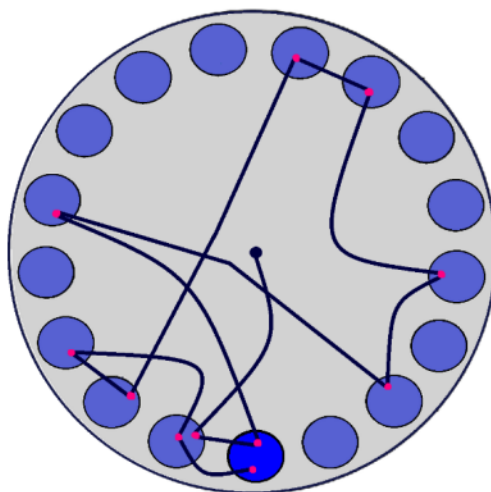


Рис. 5.2. «Випадкова» стратегія пошуку «рятувальної» лунки

У разі, якщо експериментальна тварина почергово зазірала у кожен лунку, то стратегія пошуку мала назву «послідовна» (рис. 5.3).

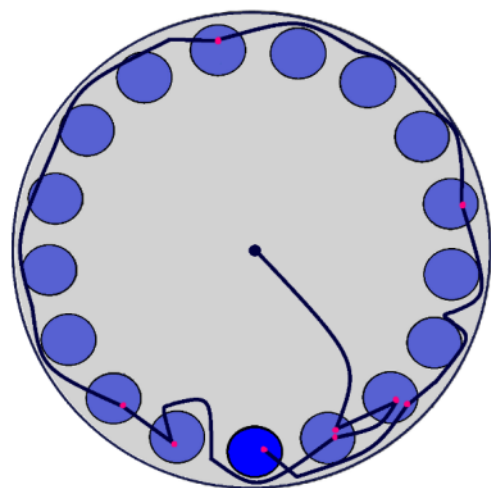


Рис. 5.3. «Послідовна» стратегія пошуку «рятувальної» лунки

Якщо щур не перетинав центр лабіринту та майже одразу знаходив потрібну лунку, тобто робив не більше трьох помилок, то така стратегія пошуку вважалась «прямою» (рис. 5.4).

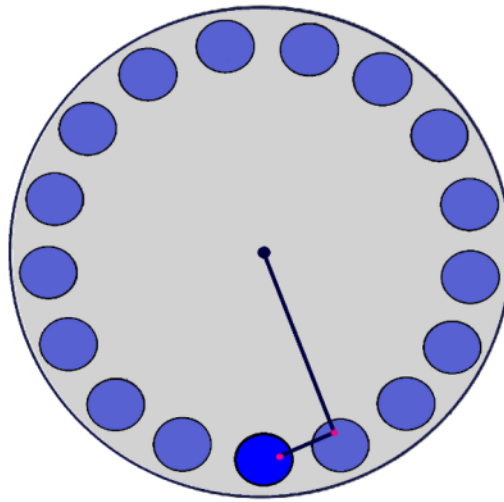


Рис. 5.4. «Пряма» стратегія пошуку «рятувальної» лунки

*Визначення поведінкової активності щурів у лабіринті Барнса*

На 5-й день дослідження середній час пошуку сховища щурами контрольної групи становив в середньому 48 с., а протягом наступних днів дослідження зменшувався (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

**Час пошуку сховища щурами протягом експерименту**

День експерименту	1 група (контроль)	2 група (модель деменції)	3 група (модель деменції + ЛПК)
5	48 ± 20,35	101 ± 24,76*	51 ± 18,90
7	58 ± 22,65	69 ± 17,16	57 ± 12,88
9	46 ± 20,50	111 ± 24,85*	81 ± 22,91*
12	36 ± 10,65	79 ± 25,88	68 ± 11,76

Примітка.\* – достовірність відмінностей по відношенню до значень групи «контроль».

У самців 2-ї групи, яких поїли водним розчином алюмінію, цей час становив в середньому 101 секунду, що у 2 рази більше за показники контрольної групи щурів ( $p \leq 0,05$ ,  $U_{\text{емп}}=13$ ). Протягом останніх днів дослідження середній час пошуку «рятувальної» лунки дещо коливався та на 9-й день експерименту максимально зріс ( $p \leq 0,05$ ,  $U_{\text{емп}}=12$ ) порівняно 5-м днем

експерименту, що свідчило про дезорієнтацію цих щурів в оточуючому просторі.

У самців 3-ї групи, яким окрім розчину алюмінію давали профілактичний комплекс, середній час пошуку «рятівної» лунки протягом усіх днів дослідження збільшувався порівняно з контролем, але все ж був меншим, ніж у групи з інтоксикацією.

Кількість хибних занурювань у лунки контрольних самців на 5-й день експерименту становила 4, а у самців з інтоксикацією – 6. Протягом дослідження кількість помилок у контрольних самців суттєво не змінювалась, а у самців 2-ї групи лише зростала і по відношенню до 5-го дня, і до контролю та була найбільшою на 9-й день експерименту ( $p \leq 0,05$ ,  $U_{\text{емп}}=15,5$ ) (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

#### Середня кількість помилок, здійснена щурами протягом експеримента

День експерименту	1 група (контроль)	2 група (модель деменції)	3 група (модель деменції + ЛПК)
5	4 ± 1,31	6 ± 1,03	3 ± 0,92
7	6 ± 1,71	7 ± 1,29	6 ± 1,60
9	5 ± 2,40	10 ± 3,36*	5 ± 1,41**
12	5 ± 1,55	9 ± 2,80	5 ± 1,42

Примітка.\* – достовірність відмінностей по відношенню до значень групи «контроль»;\*\* – достовірність відмінностей по відношенню до значень 2-ї групи.

У самців 3-ї групи протягом всього експерименту кількість помилкових занурювань коливалась. Так, на 5-й день спостерігали лише 3 невірних занурювання, а у наступні дні дослідження кількість помилок попермінно зростала та зменшувалась.

Аналіз стратегії пошуку «рятівної» лунки щурами контрольної групи показав, що «пряма» стратегія пошуку домінувала у 50-75 % цих тварин протягом усіх днів дослідження.

Щури з інтоксикацією на початку дослідження в 62,5 % випадків обирали «послідовну» стратегію пошуку «рятівної» лунки, яка в подальшому (на 12-й день) змінилася з перевагою «випадкової». Необхідно відмітити, що 12,5 % щурів взагалі відмовились від пошуку лунки.

Щури з алюмінієвою інтоксикацією, яким давали запропонований ЛПК, протягом всього періоду дослідження користувались усіма видами стратегій в рівній мірі.

Таким чином, тривала інтоксикація хлоридом алюмінію щурів призвела до підвищення кількості помилок експериментальних тварин в 1,5 рази, часу проходження лабіринту в 2,2 рази порівняно з контролем. Спостерігали зміну стратегії пошуку «рятівної» лунки від «послідовної» до «випадкової» протягом періоду досліджень. Це свідчить про виникнення когнитивних порушень у щурів у поведінкових реакціях, притаманих хворим з деменцією альгеймеровського типу.

Вживання профілактичного комплексу позитивно вплинуло на характер поведінкових реакцій щурів: кількість помилок знизилась у 1,3 рази, час пошуку «рятівної» лунки скоротився у 1,2 рази порівняно з 2-ю групою (модель деменції). Щури користувались усіма видами стратегій.

## **5.2. Визначення ступеня атрофії щелеп та біохімічних маркерів в гомогенатах слизової оболонки порожнини рота, альвеолярного відростка та головного мозку щурів**

Для оцінки ефективності запропонованого лікувально-профілактичного комплексу щодо стоматологічної патології була вивчена інтенсивність резорбтивних процесів в альвеолярній кістці щурів. Було показано, що моделювання експериментальної деменції за допомогою алюмінієвої

інтоксикації призводить до інтенсифікації резорбтивних процесів в альвеолярній кістці щелеп у щурів, про що свідчить збільшення ступеня атрофії щелеп на 17,1 % ( $p < 0,01$ ), що вимагає використання додаткових профілактичних пародонтопротекторних засобів (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

**Ступінь атрофії альвеолярного відростка щурів, %**

Групи щурів	Атрофія, %	p
1 група (інтактна)	$37,4 \pm 1,6$	
2 група (модель деменції)	$43,8 \pm 0,8$	$p < 0,01$
3 група (модель деменції + ЛПК)	$35,7 \pm 1,8$	$p > 0,05$ $p_1 < 0,02$

Примітка. p – показник достовірності відмінностей розрахований по відношенню до групи інтактних тварин,  $p_1$  – до групи тварин з алюмінієвою інтоксикацією.

Введення щурам ЛПК з їжею та обробка порожнини рота запропонованими гігієнічними засобами гальмує резорбтивні процеси у щелепах тварин, знижуючи ступінь атрофії до рівня інтактних тварин ( $p > 0,05$ ). Міжгрупова різниця при використанні ЛПК у порівнянні з групою інтоксикації склала 18,5 % ( $p_1 < 0,05$ ), що свідчить про пародонтопротекторні властивості запропонованого комплексу.

Результати дослідження показників системи ПОЛ-АОС, визначені в гомогенетах СОПР щурів, свідчать про зниження антиоксидантного захисту та посилення процесів перекисного окислення ліпідів у досліджуваному матеріалі при моделюванні деменції у щурів. Активність каталази зменшилася на 20,4 %, вміст МДА навпаки збільшився – на 54 % (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

**Оцінка біохімічних показників у гомогенатах слизової оболонки порожнини рота щурів при моделюванні деменції та під впливом застосування запропонованого ЛПК**

Показник, що вивчається	Групи тварин		
	1 група (контроль)	2 група (модель деменції)	3 група (модель деменції + ЛПК)
Активність каталази, мкат/кг	7,61 ± 0,16	6,06 ± 0,11  p < 0,05	7,59 ± 0,14  p > 0,05  p <sub>1</sub> < 0,01
Вміст МДА, ммоль/кг	14,58 ± 1,02	22,44 ± 1,42  p < 0,05	12,18 ± 0,98  p > 0,05  p <sub>1</sub> < 0,02
Активність КФ, мккат/кг	19,0±0,45	25,32±0,38  p < 0,05	20,65±0,32  p > 0,05  p <sub>1</sub> < 0,01
Активність еластази, мккат/кг	55,0±2,45	75,92±2,20  p < 0,05	58,17±2,67  p > 0,05  p <sub>1</sub> < 0,05
Активність уреази, мккат/кг	0,209±0,011	0,321±0,007  p < 0,001	0,240±0,009  p < 0,05  p <sub>1</sub> < 0,02

Примітка. p – показник достовірності відмінностей розрахований по відношенню до групи інтактних тварин, p<sub>1</sub> – до 2-ї групи тварин з деменцією.

Введення щурам з їжею запропонованого ЛПК призводить до нормалізації вивчаємих показників 3-ї групи до рівня групи інтактних тварин. Міжгрупова різниця між показниками 2-ї та 3-ї груп склала 20,2 % за активністю каталази, 45,7 % за вмістом МДА (p<sub>1</sub> < 0,01 та p<sub>1</sub> < 0,02 відповідно).



Що стосується еластази, то при моделюванні експериментальної патології її активність збільшилась на 38 %, що свідчить про посилення запальних процесів у СОПР. Підвищена активність КФ у щурів 2-ї групи (на фоні інтоксикації алюмінієм на 33,3 %) сприяє пошкодженню тканин пародонту, знижує регенеративні процеси в них, сприяє розвитку захворювань слизової оболонки порожнини рота.

Профілактичне введення щурам запропонованого ЛПК дозволяє гальмувати запалення СОПР (зменшення активності еластази на 23,4 % у порівнянні з щурами 2-ї групи, активності КФ на 18,5 %).

При визначенні мікробного обсіменіння, про яке опосередковано можна судити за активністю уреаз, було встановлено його достовірне збільшення при моделюванні деменції у щурів (на 53,6 %). У щурів 3-ї групи на тлі моделювання деменції та прийому ЛПК активність уреаз зменшується, проте залишаючись достовірно вищою на 14,8 % від показника контрольної групи. Міжгрупова різниця між щурами 2-ї та 3-ї груп склала 25,3 % ( $p_1 < 0,02$ ).

Визначення біохімічних маркерів у гомогенатах альвеолярного відростка щелеп свідчить про порушення процесів мінералізації у кістковій тканині при моделюванні деменції. Так, активність КФ, яка опосередковано свідчить про остеокластичні процеси, збільшилася в 1,8 рази, а активність ЛФ, відповідної за роботу остеобластів, зменшилася в 1,6 рази (табл. 5.6).

Концентрація кальцію хоча і зменшилася всього на 7 % за умов моделювання експериментальної патології, проте відмінності були достовірними.

За збільшеною в 1,3 рази активністю еластази можна зробити висновок про інтенсифікацію запального процесу у кістці.

Достовірне зменшення загального білку на 12,8 % у щурів з алюмінієвою інтоксикацією порівняно з інтактними щурами свідчить про порушення колагенової матриці кісткової тканини.

Таблиця 5.6

**Оцінка біохімічних показників у гомогенатах альвеолярного відростка щурів при моделюванні деменції та під впливом застосування запропонованого ЛПК**

Показник, що вивчається	Групи тварин		
	1 група (контроль)	2 група (модель деменції)	3 група (модель деменції + ЛПК)
Активність КФ, мк-кат/кг	4,78 ± 0,24	8,42 ± 0,37 p < 0,001	5,90 ± 0,32 p < 0,05 (p = 0.015030) p <sub>1</sub> < 0,001 (p <sub>1</sub> =0.000186)
Активність еластази, мккат/кг	16,86 ± 0,58	21,86 ± 0,86 p < 0,001	16,42 ± 0,44 p > 0,05 p <sub>1</sub> < 0,001
Активність ЛФ, мк-кат/кг	46,64 ± 3,51	29,46 ± 2,10 p < 0,001	43,71 ± 2,12 p > 0,05 p <sub>1</sub> < 0,001
Концентрація кальцію, ммоль/г	6,29 ± 0,09	5,90 ± 0,08 p < 0,05	6,20 ± 0,10 p > 0,05 p <sub>1</sub> < 0,05 (p <sub>1</sub> =0,035715)
Концентрація загального білка, г/кг	2,18 ± 0,15	1,90 ± 0,13 p > 0,05	2,50 ± 0,12 p > 0,05 (p=0.119642) p <sub>1</sub> < 0,05 (p <sub>1</sub> =0.004821)

Примітка. p – показник достовірності відмінностей розрахований по відношенню до групи інтактних тварин, p<sub>1</sub> – до 2-ї групи тварин з деменцією.

Введення щурам 3-ї групи запропонованого профілактичного комплексу гальмувало резорбтивні процеси в альвеолярному відростку експериментальних тварин, що підтверджується збільшенням активності ЛФ на 48,4 % (p<sub>1</sub> < 0,05) у порівнянні з 2-ю групою (майже до показників контрольної групи, p > 0,05) та зменшенням активності КФ на 30,0 % (p < 0,05).

Вміст кальцію у кістковій тканині щелеп у щурів основної групи відновився майже до рівня інтактних тварин ( $p > 0,05$ ).

Зменшення кількості еластази на 24,8 % у щурів 3-ї групи підтверджує протизапальні властивості запропонованого супортивного комплексу.

Концентрація загального білка збільшилася на 24,0 % у порівнянні з групою щурів з моделлю деменції, та була більшою за показник контрольних тварин, хоча дані недостовірні, що опосередковано свідчить про збільшення кількості колагену у кістковій тканині.

Динаміка змін біохімічних показників запалення, перекисного окислення ліпідів та мікробного обсіменіння, визначених в гомогенатах головного мозку щурів, представлені в табл. 5.7.

Таблиця 5.7

**Оцінка біохімічних показників у гомогенатах головного мозку щурів при моделюванні деменції та під впливом застосування ЛПК**

Показник, що вивчається	Групи тварин		
	1 група (контроль)	2 група (модель деменції)	3 група (модель деменції + ЛПК)
1	2	3	4
Активність КФ, мк-кат/кг	19,21 ± 0,16	24,50 ± 0,18 $p < 0,001$	20,83 ± 0,13 $p < 0,001$ $p_1 < 0,01$
Активність еластази, мккат/кг	34,10 ± 0,68	33,13 ± 0,54 $p > 0,05$	34,23 ± 0,46 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$
Активність уреази, мккат/кг	0,230 ± 0,039	0,213 ± 0,008 $p > 0,05$	0,224 ± 0,004 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$

Продовж. табл. 5.7

1	2	3	4
Активність каталази, мкат/кг	0,770 ± 0,035	0,594 ± 0,024 p < 0,05 (p=0.0012)	0,740 ± 0,032 p > 0,05 p <sub>1</sub> < 0,01
Вміст МДА, ммоль/кг	11,79 ± 0,32	15,28 ± 0,29 p < 0,01	9,39 ± 0,22 p < 0,01 p <sub>1</sub> < 0,001

Примітка. p – показник достовірності відмінностей розрахований по відношенню до групи інтактних тварин, p<sub>1</sub> – до 2-ї групи тварин з деменцією.

Загальновідомо, що ліпіди є важливими компонентами для міжнейронної комунікації, нейрогенезу, синаптичної передачі, сигнальної трансдукції, мембранної компарменталізації і регуляції експресії генів. В даний час вважається, що визначення ліпідного складу мозку може дати цінну інформацію не тільки про нормальне функціонування мозку, але також про вікові зміни в умовах норми і патології, зокрема, при хворобі Альцгеймера, при якій вивчаються мембранні мікродомени, що змінюють свою структуру відповідно до пошкодження нейронів, будучи ключовими факторами для сигнальних процесів під час клітинних відповідей і тому пропонуються для використання в якості діагностичних і прогностичних біомаркерів при даному нейродегенеративному захворюванні [113].

Для хвороби Альцгеймера характерно накопичення в білках значно більшої кількості карбонільних груп, ніж при звичайному старінні, а це результат вільнорадикального ушкодження білків. В ініціації вільнорадикальних реакцій має значення пряма шкідлива дія β-амілоїду на плазматичні мембрани, що призводить до посилення перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і лавиноподібного накопичення в клітинах вільних радикалів [137, 236].

Тому нами було визначено маркери перекисного окислення ліпідів при моделюванні деменції та їх динаміку під впливом ЛПК. Встановлено, що моделювання експериментальної патології викликає значне посилення ПОЛ на тлі зниження антиоксидантного захисту у головному мозку щурів. Активність каталази зменшилася на 22,9 % ( $p < 0,05$ ) у щурів 2-ї групи (під впливом алюмінієвої інтоксикації), що призвело до достовірного збільшення у щурів цієї групи кінцевого продукту ПОЛ – вмісту МДА на 29,6 %, що підтверджує літературні дані про порушення в системі ПОЛ-АОС як одного з факторів етіопатогенезу хвороби Альцгеймера [45].

У щурів 3-ї групи, яким додатково давали супортивний комплекс, активність каталази збільшилася до показника інтактних тварин та перевищувала аналогічний показник щурів 2-ї групи на 24,6 % ( $p_1 < 0,01$ ).

Вміст МДА в головному мозку щурів 3-ї групи під впливом проводимої терапії був меншим на 38,6 % ( $p_1 < 0,001$ ) ніж аналогічний показник у щурів 2-ї групи, що свідчить про гальмування процесів ПОЛ. Варто відзначити, що під впливом запропонованого ЛПК вміст МДА був меншим за показник інтактних тварин (на 20,4 %), отримані дані достовірні ( $p < 0,01$ ).

Збільшення активності КФ у щурів з алюмінієвою інтоксикацією (на 27,5 %,  $p < 0,001$ ) свідчить про руйнування клітинних мембран та виникнення патологічних процесів у структурах головного мозку. У щурів 3-ї групи (модель + ЛПК) вивчаємий показник був нижчим на 15,0 % у порівнянні зі щурами 2-ї групи ( $p_1 < 0,01$ ), що свідчить про захисну дію ЛПК, але показника інтактних щурів не досягнув ( $p < 0,001$ ).

Що стосується активності еластази й уреазы, то спостерігалася тенденція до їх змін, проте дані недостовірні, а зміни (3,3-5,1 %) були у межах похибки досліджу.

Таким чином, за результатами проведених експериментальних досліджень доведено загальну захисну та пародонтопротекторну ефективність запропонованого ЛПК у щурів в умовах моделювання експериментальної деменції за допомогою інтоксикації алюмінієм, що обґрунтовує використання

запропонованого ЛПК в клініці в осіб з деменцією, зокрема із хворобою Альцгеймера.

### *Резюме*

Тривала інтоксикація хлоридом алюмінію у щурів приводила до порушення поведінкових реакцій, подібних до тих, які спостерігаються на початкових етапах розвитку деменції, в тому числі і ХА, що підтверджує відтворення експериментальної деменції та дає підстави для використання цієї моделі в якості моделі когнітивних порушень (ХА зокрема).

Встановлено, що тривала інтоксикація щурів хлоридом алюмінію призводить до посилення резорбтивних процесів в альвеолярній кістці експериментальних тварин, про що свідчить достовірне збільшення ступеня атрофії щелеп (на 17,1 %) та динаміка змін маркерів кісткового метаболізму (збільшення в кістковій тканині альвеолярного відростка активності КФ в 1,8 рази, зменшення активності ЛФ в 1,6 рази), зменшення загального білку на 12,8 %, що свідчить про порушення колагенової матриці кісткової тканини.

Показано, що моделювання експериментальної патології призводить до порушення системи ПОЛ-АОС у бік посилення процесів перекисного окислення ліпідів (збільшення вмісту МДА на 29,6 % та 54 % у головному мозку та СОПР відповідно, зменшення активності каталази на 22,9 % та 20,4 % відповідно), до підвищення запальних процесів в СОПР (збільшення активності еластази на 38 %, КФ на 33,3 %), підвищенню мікробного обсіменіння СОПР (збільшення активності уреазі на 53,6 %).

Профілактичне введення щурам запропонованого лікувально-профілактичного комплексу сприяє гальмуванню виявлених порушень за умов інтоксикації хлоридом алюмінію, нормалізуючи вивчаємі показники до рівня інтактних тварин, що свідчить про антиоксидантні, протизапальні й протимікробні властивості комплексу.

Доведено пародонтопротекторну ефективність запропонованого лікувально-профілактичного комплексу в умовах моделювання у щурів

деменції через інтоксикацію хлоридом алюмінію, що підтверджується гальмуванням резорбтивних процесів та зниженням ступеня атрофії альвеолярного відростка щелеп експериментальних тварин.

За матеріалами розділу опубліковано наступні роботи:

1. Бабеня ГО, Гаращук ІВ. Вплив моделювання експериментальної деменції на поведінкові реакції та показники атрофії щелеп у щурів. Інновації в стоматології. 2023; 2: 2-6. DOI: 10.35220/2523-420X/2023.2.1. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, заборі матеріалу для морфологічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

2. Бабеня ГО, Гаращук ІВ. Експериментальна оцінка ефективності комплексу засобів для профілактики стоматологічної патології у щурів в умовах моделювання деменції. Вісник стоматології. 2023; 123 (2); 2-5. DOI: <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2023-48-2.1>. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, заборі матеріалу для подальших біохімічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

## **РОЗДІЛ 6**

### **КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАПРОПОНОВАНОГО СУПОРТИВНОГО СТОМАТОЛОГІЧНОГО КОМПЛЕКСУ ДЛЯ ОСІБ З ХВОРОБОЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА**

Вивчена та проаналізована література, а також результати власних досліджень (розділ 3-4) показують, що у пацієнтів з ХА параметри стоматологічного здоров'я порушені, а рівні запальних маркерів ротової порожнини збільшені.

Багато досліджень свідчать про погану гігієну ротової порожнини як результат відсутності або нерегулярного чищення зубів. Щодо стосується інтенсивності каріозного процесу, то частіше всього не було зафіксовано статистично значущої різниці між показниками індексу КПВ у дементних хворих та осіб без когнітивних порушень. Захворювання пародонту були відзначені на підвищених рівнях у пацієнтів з ХА та демонстрували прогресування із загостренням неврологічних розладів. Стоматит і обкладений язик та інші захворювання ротової порожнини значно частіше зустрічаються у пацієнтів з ХА. Пацієнти з ХА мають також зниження функціональної активності слинних залоз, що проявляється значним зниженням секреції слини з її низькою буферизацією.

Пацієнти з ХА продемонстрували вищий рівень бактеріального навантаження та запалення, ніж контрольна група, і, отже, підвищений рівень запальних біомаркерів [181, 179, 47].

Враховуюче вищенаведене, для осіб з ХА було запропоновано супортивний стоматологічний комплекс для підтримки здоров'я порожнини рота (див. табл. 2.1).

Метою даного етапу роботи була оцінка ефективності його використання пацієнтами з ХА.



На жаль, представлені дослідження почалися у момент всесвітньої коронавірусної пандемії, а люди похилого віку та люди з хронічними захворюваннями є вразливою групою, тобто схильні до розвитку важких симптомів та ускладнень [189, 237]. На жаль, Covid-19 був смертельним в окремих випадках, здебільшого серед людей похилого віку з фоновими захворюваннями.

Окрім того, у лютому 2022 року у нашій країні почалася війна, пов'язана з російською агресією проти України. Через ці обставини проведення досліджень з оцінки ефективності запропонованого супортивного комплексу в осіб з ХА дуже ускладнилося через неможливість набрати когортну групу хворих у віддалені терміни спостереження, набрати матеріал для деяких мікробіологічних досліджень (пацієнти не давали згоду на забір біологічного матеріалу), а також провести раціональне стоматологічне лікування.

В оцінці ефективності комплексу прийняло участь 27 осіб з ХА, поділених на 3 групи:

- 8 осіб без опікуна, супортивний комплекс;
- 11 осіб з опікуном, супортивний комплекс;
- 8 осіб з опікуном, базова терапія.

Дослідження були проведені через 6 та 12 місяців після первинного обстеження та призначення запропонованого комплексу. У пацієнтів збирали основні скарги, визначали гігієнічні й пародонтальні індекси, виміряли швидкість саливації, проводили оцінку стану КБЕ та досліджували вміст ПК.

### **6.1 Оцінка змін клінічних показників стану тканин ротової порожнини в осіб з ХА під впливом супортивного комплексу**

Обстеження, проведені через 6 місяців, показали значне зменшення скарг хворих, що використовували ЛПК. Це стосувалося навіть тих осіб, які не мали опікуна або доглядача, тобто тих пацієнтів, стосовно яких ми не можемо

стверджувати, що вони завжди виконували запропоновані рекомендації через наявність когнітивної дисфункції (табл. 6.1).

Так, на сухість СОПР в цій групі пацієнтів скарилося в 2,5 рази менше осіб, на порушення смакової чутливості – в 1,3 рази менше, кількість осіб з заїдами стала на 30 % менше. Що стосується кровоточивості ясен, то показник не змінився. Кількість осіб з болісністю та печінням в порожнині рота стала на в 2-2,5 рази меншою. Спостерігалися труднощі при носінні зубних протезів, хоча показник знизився з 100 % до 75 %. Наліт на язика турбував меншу (на 38,6 %) кількість осіб, а от кількість пацієнтів з неприємним запахом з рота збільшилася до 25 %.

Таблиця 6.1

**Динаміка змін основних скарг щодо стану  
порожнини рота в осіб з ХА (кількість осіб, %)**

Основні скарги	Термін спостереження	Групи обстежених пацієнтів з ХА		
		с опікуном (ЛПК) (n = 11)	с опікуном (без ЛПК) (n = 8)	без опікуна (ЛПК) (n = 8)
1	2	3	4	5
Сухість СОПР	до	92,6 %		
	6 міс.	18,2 %	87,5 %	37,5 %
	12 міс.	27,3 %	100 %	62,5 %
Гіпогевзія або дисгевзія	до	74,1 %		
	6 міс.	9,1 %	62,5 %	50 %
	12 міс.	27,3 %	87,5 %	50 %
Набряк язика	до	44,4 %		
	6 міс.	9,1 %	62,5 %	50 %
	12 міс.	9,1 %	50 %	62,5 %
Ангулярний хейліт (періодичні заїди)	до	85,2 %		
	6 міс.	8,2 %	75 %	62,5 %
	12 міс.	27,3 %	75 %	75 %

Продовж. табл. 6.1

1	2	3	4	5
Кровоточивість ясен	до	22,2 %		
	6 міс.	9,1 %	37,5 %	25 %
	12 міс.	27,3 %	62,5 %	25 %
Труднощі носіння знімних протезів	до	100 %		
	6 міс.	18,2 %	62,5 %	75 %
	12 міс.	18,2 %	100 %	75 %
«Болісність» в порожнині рота	до	66,7 %		
	6 міс.	9,1 %	62,5 %	25 %
	12 міс.	27,3 %	75 %	50 %
Печіння в порожнині рота	до	62,9 %		
	6 міс.	18,2 %	62,5 %	37,5 %
	12 міс.	18,2 %	87,5 %	87,5 %
Наліт на язичку	до	40,7 %		
	6 міс.	0	37,5 %	25 %
	12 міс.	27,3 %	62,5 %	50 %
Неприємний запах з рота	до	14,8 %		
	6 міс.	9,1 %	12,5 %	25 %
	12 міс.	18,2 %	37,5 %	37,5 %

Що стосується групи дементних хворих, яким не було призначено супортивний комплекс, то скарги в них майже не змінилися, не дивлячись навіть на наявність опікуна та проведену з ним навчальну роботу. На сухість СОПР продовжувалися скаржитися 87,5 % осіб, на порушення смакової чутливості – 62,5 %, на наявність заїд – 75 %. Кількість осіб, що скаржилося на болісність, печіння в порожнині рота та неприємний запах не змінилося в порівнянні з вихідними даними. Збільшилася кількість осіб, що скаржилися на кровоточивість ясен та набряк язичку.

Найбільші зміни було отримано в осіб з ХА з опікуном, яким призначали запропонований комплекс. Так, скарги на сухість СОПР зменшилися в 5,2 рази, на порушення смакової чутливості – в 8,1 рази, на наявність заїд та набряк язика – в 4,6 та 4,8 рази відповідно. Кількість осіб, що скаржилися на кровоточивість ясен, зменшилася в 2,5 рази, на болісність та печію в порожнині рота – в 7,3 рази та 3,5 рази відповідно. На наліт на язика не скаржився жоден хворий. На труднощі при носінні протезів скаржилися всього 18,2 % пацієнтів цієї групи.

Сбір скарг, проведений через 12 місяців, в групі пацієнтів без призначення супортивного комплексу показав збільшення осіб зі всіма видами скарг до вихідного рівня і вище. Зменшеною залишилася тільки кількість пацієнтів, що скаржилися на ангулярний хейліт (75 % проти 85,2 % на вихідному рівні). Сухість СОПР та неможливість носити зубні протези відмічали всі 100 % осіб обстеженої групи.

У групі осіб з ХА, які не мали опікуна, але використовували запропонований комплекс засобів, динаміка змін скарг була іншою. Так, кількість осіб, що скаржилися на сухість СОПР, болісність та печіння в порожнині рота збільшилася в 2-2,6 рази. Кількість осіб зі скаргами на набряк язика та заїди збільшилася на 10-12 %. Скарги на кровоточивість не підвищилися, також не збільшилися скарги, пов'язані з користуванням зубними протезами. Більшість скарг були меншими у порівнянні з вихідним рівнем, вищими за показники до лікування були тільки скарги на неприємний запах та печіння в порожнині рота.

Серед пацієнтів з ХА з опікуном, що використовували призначений ЛПК, кількість осіб із скаргами хоча і збільшилася (в 1,3-1,8 рази), проте продовжувалася залишатися значно меншою ніж у представників інших груп. Єдина скарга, кількість осіб з якою була вищою за вихідний рівень, це кровоточивість ясен. Приємним є той факт, що через 1 рік було всього 18,2 % хворих в цій групі, які відмічали труднощі носіння знімних протезів, що

свідчить про ефективність запропонованого супортивного комплексу та, як наслідок, про підвищення якості життя цієї групи пацієнтів.

Що стосується інтенсивності каріозного процесу, то провести статистичну оцінку динаміки змін індексу КПВ не вдалося, бо за період спостереження деякі пацієнти (5 осіб, 19,2 %) провели повну санацію порожнини рота з раціональним перепротезуванням, деякі пацієнти, на жаль, не дивлячись на рекомендації, стоматолога не відвідували. Зміни, які будуть фіксуватися в індексі КПВ, будуть пов'язані з проведеним стоматологічним лікуванням, а не з дією супортивного комплексу.

Результати індексної оцінки гігієнічного стану ротової порожнини у пацієнтів з ХА різних груп представлено на рис. 6.1 та в табл. Б.5.

Так, гігієнічний рівень порожнини рота покращився у пацієнтів всіх груп, проте найбільш достовірні зміни відбулися у пацієнтів з ХА без опікуна, яким призначався супортивний комплекс. На жаль, через 12 місяців гігієнічні показники в цій групі повернулися до вихідних значень, що можна пояснити прогресуванням когнітивних порушень, труднощами у проведенні догляду за порожниною рота та відсутністю особи, що опікується дементним хворим.

Що стосується груп пацієнтів, в яких був опікун, то призначення ЛПК призвело до достовірних міжгрупових відмінностей на всіх термінах спостереження. Через 12 місяців у групі осіб, які застосовували супортивний комплекс, індекс Silness-Loe був меншим на 17,2 % ( $p_2 > 0,05$ ), індекс Stallard – в 1,73 рази ( $p_2 < 0,01$ ), зубний камінь – на 43,2 % ( $p_2 < 0,01$ ) за показники осіб з ХА з опікуном, яким не призначали ЛПК.

Визначення пародонтальних індексів, що відображають інтенсивність запального процесу в пародонті, показало зменшення запалення в обох групах дементних хворих, яким призначався супортивний комплекс (рис. 6.2, табл. Б.5).

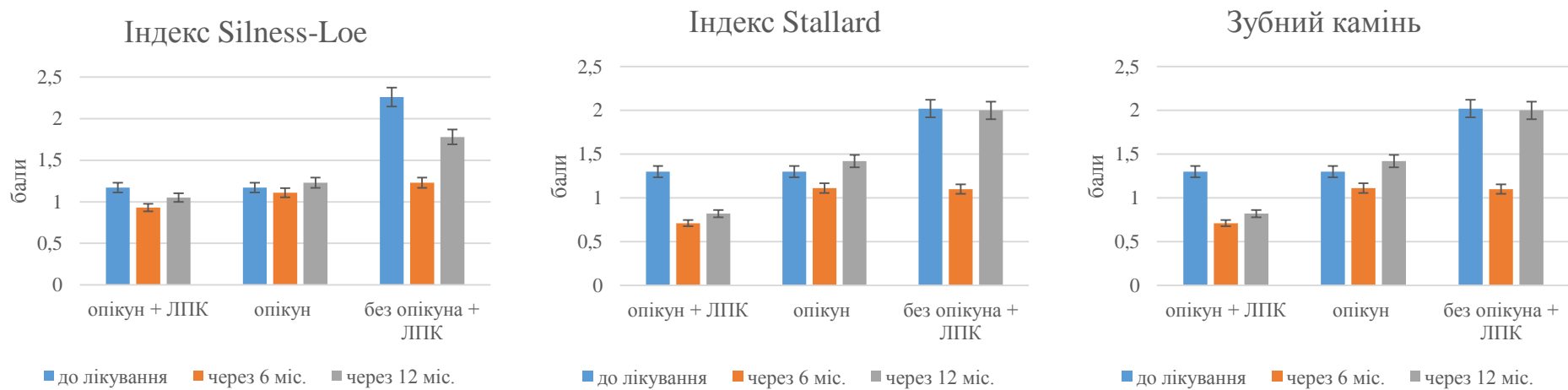


Рис. 6.1. Динаміка змін гігієнічних індексів у хворих із ХА різних груп під впливом запропонованого супортивного стоматологічного комплексу.

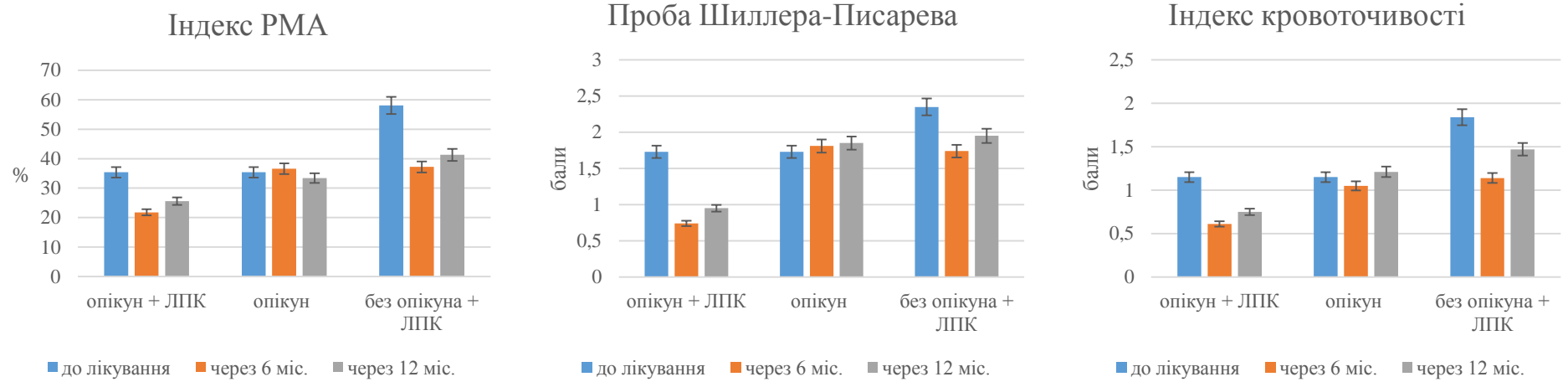


Рис. 6.2. Динаміка змін пародонтальних запальних індексів у хворих із ХА різних груп під впливом запропонованого супортивного стоматологічного комплексу.

Індекс РМА % через 6 місяців у групі «опікун + ЛПК» зменшився на 38,4 % ( $p < 0,05$ ), в групі «без опікуна + ЛПК» – на 36,0 % ( $p < 0,01$ ), проба Шиллера-Писарева – в 2,3 рази та в 1,35 рази відповідно ( $p < 0,05$ ), індекс кровоточивості – в 1,9 рази та 1,6 рази відповідно ( $p < 0,01$ ).

Через 12 місяців індекси, що вивчалися, у групі «опікун + ЛПК» дещо збільшилися по відношенню до показників, отриманих в термін 6 місяців, (проте данні недостовірні), але продовжувалися залишатися значно меншими вихідного рівня (індекс РМА на 38,4 %, проба Шиллера-Писарева – в 2 рази, індекс кровоточивості – на 34,9 %).

Динаміка змін запальних індексів в групі осіб «без опікуна + ЛПК» була подібною. Не дивлячись на те, що через 12 місяців у цій групі пацієнтів гігієна ротової порожнини погіршилася майже до вихідного рівня, пародонтальні індекси через 1 рік збільшилися, проте також були меншими за показники до лікування (індекс РМА на 28,9 %,  $p < 0,05$ ; проба Шиллера-Писарева – на 17,02 %,  $p < 0,01$ ; індекс кровоточивості – на 20,1 %,  $p > 0,05$ ), що свідчить про зменшення проявів симптоматичного гінгівіту.

Що стосується пародонтальних запальних індексів у групі хворих з опікуном, які не використовували ЛПК, то показники індексів майже не змінювались, залишаючись на рівні до лікування ( $p > 0,05$ ).

Протизапальна ефективність супортивного комплексу через 1 рік склала 37,8 % за індексом кровоточивості та 23,4 % за індексом РМА %.

Визначення пародонтальних індексів, віддзеркалюючих дистрофічні процеси в пародонті, в осіб з опікуном, яким було призначено ЛПК, свідчили про стабілізацію деструктивного процесу, що підтверджується відсутністю змін у показниках рецесії ясен, ВЕП, глибини зондування ПК та індексу РІ, що підтверджує пародонтопротекторні властивості комплексу (рис. 6.3, табл. Б.5).



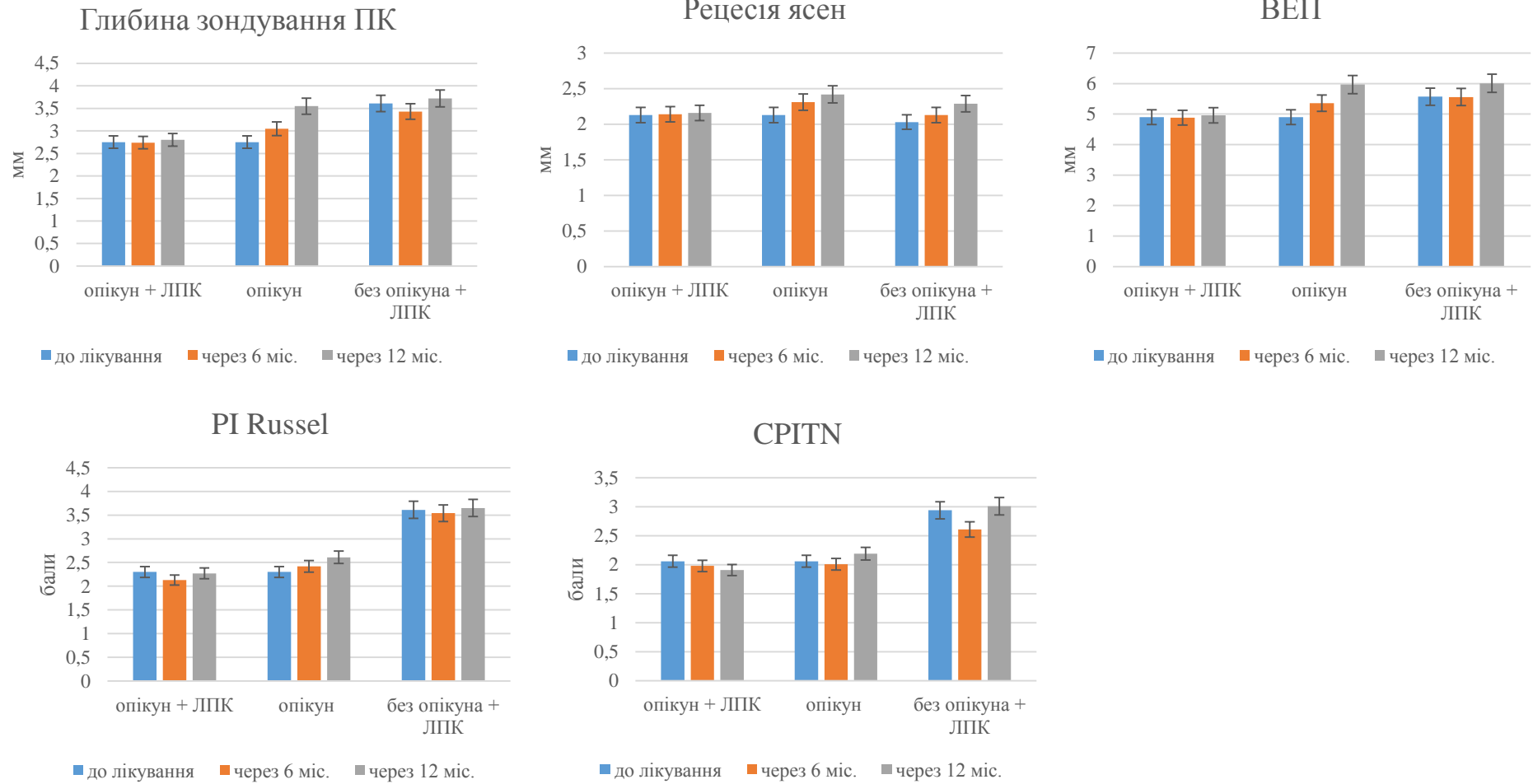


Рис. 6.3. Динаміка змін пародонтальних індексів у хворих із ХА різних груп під впливом запропонованого супортивного стоматологічного комплексу.

У групі осіб з опікуном, яким не призначали ЛПК, спостерігається тенденція до погіршення дистрофічно-запального процесу в пародонті, про що свідчило збільшення показників цієї групи індексів, хоча дані недостовірні. Що стосується осіб з ХА, які не мали опікуна, але використовували ЛПК, то через 6 місяців в них спостерігалася позитивна динаміка змін пародонтальних індексів, через 12 місяців вивчаємі показники були вищими на вихідний рівень (хоча  $p > 0,05$ ).

Потреба у лікуванні за індексом СРІТН у групі «опікун + ЛПК» хоча і недостовірно, проте знижалася протягом усього періоду спостереження. В решті груп через 12 місяців індекс СРІТН збільшився на 13,5-18,9 % при порівнянні з вихідними даними.

Таким чином, результати опитування пацієнтів та індексної оцінки стану ротової порожнини свідчать про протизапальні й пародонтопротекторні властивості запропонованого супортивного комплексу, про що свідчить зменшення скарг хворих, зниження пародонтальних запальних індексів та відсутність змін пародонтальних індексів, що віддзеркалюють дистрофічні процеси в пародонті.

## **6.2 Динаміка змін клініко-лабораторних показників в осіб з ХА різних груп спостереження під впливом супортивного комплексу**

6.2.1. Оцінка змін функціональної активності слинних залоз в осіб з ХА під впливом ЛПК. При визначенні швидкості салівації через 12 місяців були отримані наступні результати (табл. 6.2).

Призначення супортивного комплексу пацієнтам з ХА, що мають опікуна, призвело до достовірного збільшення швидкості салівації в 1,7 рази (до  $0,19 \pm 0,02$  мл/хв.,  $p < 0,01$ ). В інших групах спостережень змін в функціональній активності слинних залоз не спостерігалосся.

**Динаміка змін швидкості салівації в осіб з ХА  
різних груп спостереження, мл/хв.**

Показник, що вивчається	До лікування	Групи обстежених пацієнтів з ХА		
		опікун + ЛПК	опікун	без опікуна + ЛПК
Швидкість салівації, мл/хв.	$0,11 \pm 0,01$	$0,19 \pm 0,02$ $p < 0,01$	$0,11 \pm 0,02$ $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$	$0,12 \pm 0,01$ $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$

Примітка:  $p$  – показник достовірності розрахований по відношенню до вихідного рівня (до лікування),  $p_1$  – до показника групи «опікун + ЛПК».

Збільшення секреції слини можна пояснити зменшенням після застосування супортивного комплексу грибкової контамінації порожнини рота та вивідних протоків слинних залоз, при якій спостерігається значне зниження слиновиділення [193].

Окрім того, до складу ЛПК входить зубна паста Dentaïd Xeros, яка у своєму складі містить ксиліт, а його здатність стимулювати слиновиділення доведена багатьма авторами [129, 27].

Ксиліт активує мускаринові рецептори типу 3, а це ацетилхолінові рецептори, через що відбувається молекулярна стимуляція слинних залоз [129].

Проведені дослідження свідчать про здатність запропонованого ЛПК оптимізувати функціональну активність слинних залоз, що підтверджується збільшенням швидкості слиновиділення.

6.2.2. Динаміка змін стану КБЕ в осіб з ХА різних груп спостереження. На вихідному рівні в усіх осіб з ХА було встановлено значне зниження електрофоретично рухливих ядер КБЕ (табл. 3.7, 6.3).

Таблиця 6.3

## Динаміка змін стану КБЕ в осіб з ХА під впливом застосування супортивного комплексу

Показник, що вивчається	Термін спостереження	Групи обстежених пацієнтів з ХА			Пацієнти без когнітивних порушень		
		опікун + ЛПК	опікун	без опікуна + ЛПК	61-85 років (середній вік $72,6 \pm 2,4$ рр.) <i>за даними Колупаєвої ТВ із співавт. [206]</i>	55-74 роки (похилий вік) <i>за даними Комариці О.Й. [207]</i>	75-90 років (старечий вік)
Рухливість ядер, %	до лікування	$13,4 \pm 0,2$			$21,8 \pm 1,9$	$49,6 \pm 2,08$	$18,0 \pm 1,97$
	6 міс.	$18,3 \pm 1,9$ $p < 0,05$	$12,9 \pm 1,1$ $p > 0,05$	$15,3 \pm 1,1$ $p > 0,05$			
	12 міс.	$23,7 \pm 1,8$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,01$	$12,1 \pm 0,9$ $p-p_1 > 0,05$	$14,6 \pm 0,8$ $p-p_1 > 0,05$			

Примітка:  $p$  – показник достовірності, розрахований по відношенню до показника до лікування,  $p_1$  – до показника тієї ж групи, отриманого в термін 6 міс.;  $p_2$  – до показника групи осіб з ХА з опікуном без призначення ЛПК на тому ж терміні спостереження.

При аналізі отриманих даних встановлено, що достовірні відмінності у стані КБЕ спостерігалися тільки у групі «опікун + ЛПК», у пацієнтів якої відсоток електрофоретично рухливих ядер КБЕ збільшився через 6 місяців в 1,4 рази, через 12 місяців – в 1,8 рази ( $p < 0,01$ ) та був в 2 рази більшим за показник групи пацієнтів з ХА з опікуном без ЛПК ( $p_2 < 0,01$ ).

При порівнянні з даними літератури показник групи «опікун + ЛПК» перевищував показник осіб старечого віку (75-90 років), проте був в 2 рази нижчим за показник похилого віку (55-74 роки) та відповідав даним групи пацієнтів 61-85 років без когнітивних порушень, що свідчить про підвищення регенеративних можливостей СОПР та нормалізацію адаптаційно-трофічних реакцій в порожнині рота в осіб при використанні запропонованого супортивного комплексу.

6.2.3. Молекулярно-генетична оцінка змін кількісного та якісного складу пародонтопатогенів в осіб з ХА в динаміці спостереження. Використання запропонованого супортивного комплексу хворими з ХА в групі з опікуном дозволило зменшити частоту виділення основних видів пародонтопатогенів з ПК. Так, частота виділення *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* зменшилася в 3,7 рази, *Porphyromonas gingivalis* – на 59,1 %, *Porphyromonas endodontalis* – на 41,5 %, *Treponema denticola* – на 18 %, *Tannerella forsythia* – на 20,0 %, *Prevotella intermedia* – в 2 рази, *Fusobacterium nucleatum* – на 27,3 % (рис. 6.4).

Найбільші зміни частоти виділення були у *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* та *Prevotella intermedia*, потім у представників роду *Porphyromonas spp.* - *Porphyromonas gingivalis* та *Porphyromonas endodontalis*.

У групі осіб з опікуном, яким не призначався ЛПК, динаміка змін була іншою. Частота виділення *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* через 1 рік збільшилася в 1,5 рази по відношенню до вихідного рівня та була вищою в 5,5 рази показника групи «опікун + ЛПК» (основна група). Частота виділення *Porphyromonas gingivalis* збільшилася на 12,6 % та перевищувала показник основної групи в 2,7 рази.

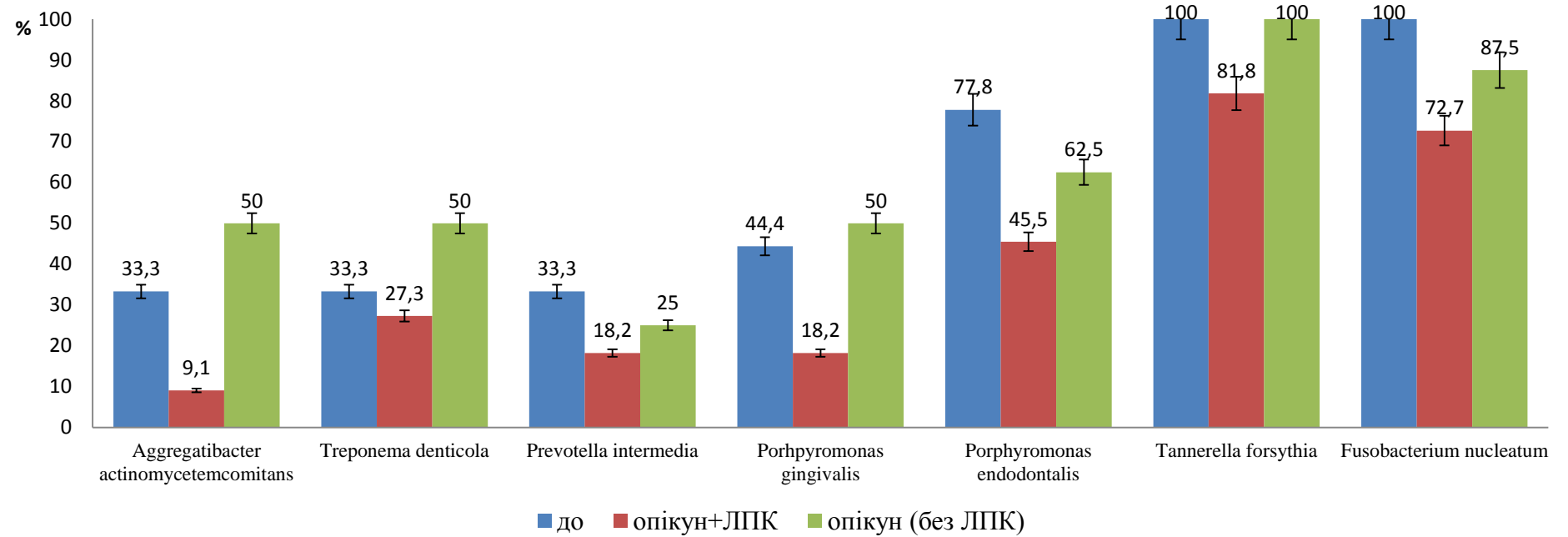


Рис. 6.4. Динаміка змін частоти виділення основних видів пародонтопатогенів з пародонтальних карманів пацієнтів з ХА під впливом запропонованого супортивного комплексу через 12 місяців.

Щодо *Porphyromonas endodontalis*, то частота її виділення зменшилася на 19,7 %, але була вищою показника групи «опікун + ЛПК» в 1,4 рази. Частота виділення *Treponema denticola* збільшилася в 1,5 рази по відношенню до вихідного рівня, перевищуючи в 2 рази показник основної групи. Змін у частоті виділення *Tannerella forsythia* не відбулося, патоген виділявся в усіх 100 % осіб.

Частота виділення *Prevotella intermedia* та *Fusobacterium nucleatum* зменшилися (на 24,9 % та 12,5 % відповідно), але в основній групі частота виділення цих пародонтопатогенів була нижчою в 2 рази та на 20 % відповідно.

Що стосується визначення кількісного складу пародонтопатогенів, то в групі «опікун + ЛПК» значно зменшилася кількість *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (з  $10^5$  до  $10^3$ ), *Fusobacterium nucleatum* (з  $10^5$  до  $10^4$ ), *Porphyromonas endodontalis* і *Treponema denticola* (з  $10^4$  до  $10^3$ ) (табл. 6.4).

Таблиця 6.4

**Кількісний склад пародонтопатогенів у вмісті пародонтальних карманів пацієнтів з ХА різних груп спостереження**

Вид мікроорганізму	До лікування	Через 12 місяців	
		опікун + ЛПК	опікун (без ЛПК)
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	$3,1 \pm 1,23 \times 10^5$	$1,1 \times 10^3$	$4,7 \pm 1,1 \times 10^5$
<i>P. gingivalis</i>	$5,5 \pm 1,1 \times 10^3$	$2,3 \pm 0,1 \times 10^3$	$4,4 \pm 0,9 \times 10^4$
<i>P. endodontalis</i>	$3,0 \pm 1,1 \times 10^4$	$4,3 \pm 0,03 \times 10^3$	$3,7 \pm 0,7 \times 10^4$
<i>T. denticola</i>	$2,3 \pm 0,8 \times 10^4$	$1,1 \pm 0,02 \times 10^3$	$1,0 \pm 0,4 \times 10^5$
<i>T. forsythia</i>	$4,0 \pm 1,6 \times 10^4$	$1,20 \pm 0,03 \times 10^4$	$2,5 \pm 0,6 \times 10^3$
<i>P. intermedia</i>	$6,7 \pm 1,3 \times 10^4$	$1,2 \pm 0,9 \times 10^4$	$3,3 \pm 0,7 \times 10^4$
<i>F. nucleatum</i>	$3,8 \pm 1,8 \times 10^5$	$5,1 \pm 0,03 \times 10^4$	$5,9 \pm 1,2 \times 10^6$

У групі «опікун без ЛПК» спостерігалось навпаки збільшення показників. Так, кількість *Porphyromonas gingivalis* збільшилася з  $10^3$  до  $10^4$ , *Treponema denticola* – з  $10^4$  до  $10^5$ , *Fusobacterium nucleatum* – з  $10^5$  до  $10^6$ .

У пацієнтів цієї групи хворих зменшилася тільки кількість *Tannerella forsythia* (з  $10^4$  до  $10^3$ ).

Таким чином, за результатами ПЛР-аналізу мікробіома пародонтальних карманів пацієнтів з ХА встановлено антибактеріальні властивості запропонованого супортивного комплексу через дію його пробіотичних складових, що підтверджується зменшенням частоти виділення пародонтопатогенів та їх кількісного складу.

### *Резюме*

Опитування пацієнтів з ХА, проведені через 6 та 12 місяців після початку лікування, показали значне зменшення скарг хворих, що використовували ЛПК, що свідчить про покращення якості життя дементних хворих.

Встановлено значне покращення гігієнічного рівня ротової порожнини за індексами Silness-Loe, Stallard та зубного каміню в осіб, що використовували ЛПК.

Результати індексної оцінки стану тканин пародонту свідчать про протизапальні й пародонтопротекторні властивості запропонованого супортивного комплексу, про що свідчить зниження пародонтальних запальних індексів та відсутність змін пародонтальних індексів, що віддзеркалюють дистрофічні процеси в пародонті (глибина зондування ПК, ВЕП, рецесія ясен, PI Russel).

Доведена здатність запропонованого ЛПК оптимізувати функціональну активність слинних залоз, що підтверджується достовірним збільшенням швидкості слиновиділення у пацієнтів з ХА (в 1,7 рази).

Про підвищення регенеративних можливостей СОПР та нормалізацію адаптаційно-трофічних реакцій в порожнині рота в дементних при використанні запропонованого супортивного комплексу свідчить підвищення



відсотку електрофоретично рухливих ядер КБЕ (через 6 місяців в 1,4 рази, через 12 місяців – в 1,8 рази).

Результати ПЛР-аналізу мікробіома пародонтальних карманів пацієнтів з ХА свідчать про антибактеріальні властивості запропонованого супортивного комплексу, що обумовлено пробіотичною дією його складових та підтверджується зменшенням частоти виділення пародонтопатогенів та їх кількісного складу.

Отримані результати є обґрунтуванням та дають підстави для використання супортивного комплексу пацієнтами з ХА для підтримки стоматологічного здоров'я.

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Деменція являє собою глобальну проблему системи охорони здоров'я. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у світі налічується близько 50 млн осіб із деменцією, і щорічно відмічають майже 10 млн нових випадків захворювання. Це одна з основних причин інвалідності та залежності в осіб похилого віку в усьому світі, яка чинить негативний фізичний, психологічний, соціальний та економічний вплив не тільки на пацієнтів із цим захворюванням, але й на осіб, що здійснюють догляд за ними, та суспільство в цілому [238, 178].

Найпоширенішою формою первинних дегенеративних хвороб головного мозку з характерними нейропатологічними та нейрохімічними проявами в осіб похилого віку є хвороба Альцгеймера (ХА) [83, 138].

На сьогодні причина виникнення хвороби Альцгеймера невідома (за винятком генетично зумовленої форми), але є багато старих і новітніх гіпотез щодо первинних причин розвитку захворювання [214].

Після виявлення в мозку людей, які загинули від хвороби Альцгеймера, пародонтопатогенів, наукова спільнота все частіше почала говорити про інфекційне походження ХА та її зв'язок зі стоматологічною патологією, зокрема із захворюваннями пародонту [105, 152].

Цей зв'язок має двонаправлений характер. З одного боку, показано роль оральних патогенів у патогенезі ХА та доведено взаємозв'язок запального процесу в пародонті із системним запаленням, що призводить до прогресування деменції [155, 90, 109]. З іншого боку, через когнітивні дисфункції пацієнти з ХА втрачають мотивацію та здатність доглядати за ротовою порожниною в необхідному обсязі, що призводить до розвитку або погіршення стоматологічної патології [180, 18, 119].

Тому метою дослідження стала оцінка стоматологічного статусу осіб з ХА і розробка та оцінка ефективності супортивного профілактичного комплексу для підтримки здоров'я ротової порожнини дементних хворих.

Для досягнення мети було проведено комплекс експериментальних та клінічних досліджень.

На першому етапі роботи біло обстежено 27 осіб з ХА, в яких були зібрані основні скарги та проведено визначення Геріатричного індексу оцінки здоров'я ротової порожнини; проведена оцінка гігієнічного рівня порожнини рота, стану твердих тканин зубів й тканин пародонту, оцінена функціональна активність слинних залоз та стан КБЕ. Визначено потребу у різних видах стоматологічного лікування та розраховано рівень стоматологічної допомоги. Вивчено структуру загально соматичної патології. Проведено кореляційний аналіз між деякими показниками. Здійснена оцінка мікробіома пародонтальних карманів в осіб з ХА.

Було встановлено, що основними скаргами пацієнтів з когнітивними порушеннями з боку порожнини рота були сухість СОПР, ангулярний хейліт, порушення смакової чутливості у вигляді гіпогевзії або дисгевзії, відчуття «болісності» та печіння в порожнині рота

Труднощі при користування знімними зубними протезами мали всі хворі (100 %), що мали знімні ортопедичні конструкції в порожнині рота без залежності від терміну їх постановки.

70,4 % оглянутих осіб були не мотивовані для відвідування стоматолога і не бачили в цьому сенсу, не дивлячись на те, що проблеми зі здоров'ям ротової порожнини та скарги були широко поширені серед даної категорії хворих.

Поширеність каріозного процесу в осіб з ХА склала 100 %. Індекс КПВ дорівнював  $22,3 \pm 0,77$ , що відповідало даним Кананович Т.Н., Вороніної І.Є. стосовно пацієнтів без когнітивної дисфункції [204].

При аналізі структури індексу КПВ було встановлено превалювання в ній компоненту «В», що було в 1,7 рази більше, ніж в осіб без ХА [204].

Кількість збережених зубів в осіб з ХА була в 1,7. разів меншою за пацієнтів без ХА та майже в 2 рази менше показника збережених зубів, рекомендованого ВООЗ для даної вікової групи [225].

Розрахунок рівня стоматологічної допомоги склав 17,1 %, що відповідало недостатньому рівню та було в 2,1 рази менше за показник, отриманий у пацієнтів без ХА [204].

Що стосується некаріозних уражень твердих тканин зубів, то серед осіб з деменцією кількість осіб із стираємістю зубів була меншою в 2,2 рази у порівнянні з пацієнтами без ХА, зустрічаємість клиноподібних дефектів була меншою в 1,3 рази.

Проведення статистичного аналізу показало пряму низьку кореляційну залежність між патологічною стираємістю зубів та віком пацієнта з ХА ( $r = 0.226$ ) та відсутність кореляційної залежності між віком та клиноподібними дефектами зубів ( $r = 0.051$ ).

Клініко-лабораторна оцінка стану тканин пародонту в осіб з ХА показала 100 %-ву поширеність в них захворювань пародонту у вигляді генералізованого пародонтиту (ГП) з превалюванням ГП II ступеня важкості, що співпадає з даними Кананович ТМ [203].

Структура захворювань пародонту дещо відрізнялася від аналогічної у пацієнтів без ХА [203]. Не було зафіксовано жодного випадку пародонтозу, а також не було серед пацієнтів з ХА осіб з гінгівітом та не було осіб з ГП виключно I ступеня.

Результати індексної оцінки стану тканин пародонту показали, що індекси РМА й РІ в осіб з ХА майже не відрізняються від аналогічних показників у пацієнтів без деменції [203].

Результати визначення проби Шиллера-Писарева свідчать про помірно виражений запальний процес в пародонті хворих з деменцією, що підтверджувалося значенням індексу кровоточивості.

Результати визначення глибини ПК відповідали легкому та середньому ступеню ГП, проте, з нашої точки зору, вони не відображали справжньої картини стану пародонту через наявність рецесії ясен, біфуркаційних дефектів, оголення шийок зубів внаслідок посилення дистрофічних процесів в альвеолярній кістці, пов'язаних з віком пацієнтів. Дистрофічні зміни, що

спостерігаються в літніх людей, призвели до значної втрати епітеліального прикріплення.

Рецесія ясен була діагностована у 100 % обстежених осіб з ХА.

Значення індексу СРІТN свідчили про необхідність проведення пародонтологічного лікування у всіх осіб з ХА.

Гігієнічний рівень порожнини рота в осіб з ХА був не таким поганим, як у пацієнтів без когнітивних порушень аналогічного віку, що ми пов'язуємо з наявністю опікунів, які більш ретельно слідкують за гігієною порожнини рота своїх підлеглих.

При визначенні потреби у різних видах стоматологічного лікування осіб з ХА встановлено, що у пародонтологічному лікуванні потребували всі обстежені пацієнти з ХА (100 %). На другому місці на потребу стало лікування карієсу зубів та його ускладнень (92,3 %). У відновленні зубів та зубних рядів за допомогою ортопедичних конструкцій або у раціональному перепротезуванні потребувало 74,1 % осіб з когнітивними порушеннями, що майже збігається з показником в 66,7 %, отриманим Павленко ЕМ із співавт. [222].

Лікування некаріозних уражень твердих тканин зубів було необхідно 42,3 % оглянутих осіб. Хірургічній санації порожнини рота підлягали 38,5 % пацієнтів з деменцією.

Оцінка функціональної активності слинних залоз в осіб з ХА показала значно знижену в них швидкість салівації. 66,7 % осіб з ХА мали швидкість слиновиділення  $< 0,1$  мл/хв., що, згідно даним Новицької ІК [221], відповідає ксеростомії, ще 33,3 % пацієнтів мали гіпосалівацію III ступеня, що свідчить про секреторну дисфункцію слинних залоз.

Порівняння швидкості салівації з пацієнтами без когнітивних порушень аналогічного віку показало, що у дементних хворих вона в 2,8 разів менша [231].

Біофізична оцінка стану клітин буккального епітелію осіб з ХА виявила значне зниження в них регенеративних здібностей СОПР та порушення

адаптаційно-трофічних реакцій в порожнині рота, що підтверджується зменшенням відсотку електрофоретично рухливих ядер КБЕ в 1,63-3,7 рази в порівнянні з пацієнтами без ХА похилого віку за даними Комариці О.Й. [207] та Колупаєвої ТВ із співавт. [206].

Що стосується співвідношення амплітуди плазмолем до амплітуди ядер, то показник Апл/Ая склав  $0,30 \pm 0,01$  при нормі 1,8-2,0.

Результати визначення геріатричного індексу оцінки здоров'я порожнини рота показали, що у пацієнтів з ХА суттєво відрізняється сприйняття фізичних, психологічних та соціальних проблем, пов'язаних із здоров'ям ротової порожнини. Особи з наявністю когнітивних порушень повідомляли про фізичні проблеми гостріше, ніж пацієнти без ХА, а психологічні та соціальні проблеми, пов'язані із зовнішнім виглядом і ставленням до догляду за зубами, більше турбували осіб без когнітивних порушень. Окрім того, враховуючи вищенаведене, можна зробити висновок про те, що стоматологічна допомога не вважалася основною проблемою для осіб з когнітивними порушеннями.

В структурі загальносоматичної патології осіб з ХА переважали захворювання серцево-судинної системи та опорно-рухового апарату, наявність патології шлунково-кишкового тракту була зафіксована у половини осіб, ендокринна патологія та патологія органів дихання – у треті пацієнтів кожна. У порівнянні з пацієнтами без ХА в осіб з когнітивними порушеннями майже в 2 рази рідше зустрічалася патологія шлунково-кишкового тракту, майже в 1,5 рази частіше – патологія опорно-рухового апарату.

При встановленні кореляційних взаємозв'язків деяких клінічних показників було виявлено, що в осіб з ХА інтенсивність каріозного процесу за індексом КПВ не залежала від віку пацієнта, а ступінь важкості дистрофічно-запального процесу в пародонті мала прямий значимий кореляційний зв'язок з віком пацієнта ( $r = 0,819$ ).

Індекс КПВ не залежав від гендерного фактору. Хоча значення показника активності каріозного процесу у чоловіків було на 11,8 % більше,

проте відмінності були недостовірними ( $p = 0.163967$ ).

При проведенні кореляційного аналізу було виявлено не сильно виражений прямий зв'язок між активністю каріозного процесу та ступенем важкості генералізованого пародонтиту ( $r = 0,402$ ).

При визначенні кореляційних взаємозв'язків між активністю каріозного процесу за індексом КПВ та соціально-економічним статусом пацієнта (наявність освіти та її якість, умови праці, соціальний статус, професія, розумова діяльність протягом життя), то в осіб з ХА було отримано прямий помітний зв'язок ( $r = 0.688$ ), що свідчить про більшу мотивацію осіб з високим СЕС на збереження стоматологічного здоров'я ротової порожнини.

Найбільше всього стоматологічний статус осіб з ХА залежав від наявності опікуна: у хворих без опікуна кількість видалених зубів була на 33,1 % більшою, гігієнічний рівень порожнини рота був гіршим в 1,5-1,9 рази, інтенсивність запального процесу в пародонті була більшою на 35,8-64,1 %, глибина ПК більшою на 31,3 %, ВЕП – на 13,7 %, індекс PI Russel – в 1,5 рази.

За наявності опікуна потреба у терапевтичному лікуванні була меншою на 26,7 %, у хірургічній санації – в 2 рази, в ортопедичному лікуванні – в 1,6 рази, що підтверджує важливу роль опікунів у збереженні здоров'я ротової порожнини дементних хворих та підтримці якості життя хворих з ХА взагалі.

Оцінка мікробіома ПК в осіб з ХА проводилася в 2 етапи: оцінка якісного і кількісного складу основних видів пародонтопатогенів за допомогою полімеразно-ланцюгової реакції та кількісна і якісна оцінка мікробіома пародонтальних карманів посівними методами.

Результати ПЛР-дослідження вмісту ПК пацієнтів з ХА свідчать про високий ступінь обсіменіння пародонтопатогенами. Так, *Tannerella forsythia* й *Fusobacterium nucleatum* зустрічались у 100 % обстежених осіб, що корелює з даними Fan Z. et al., 2023 [41] та Leblhuber F. et al., 2020 [90] щодо передбачуваної участі зазначених пародонтопатогенів у патофізіологічних та імунозапальних механізмах хвороби Альцгеймера.

Потім за частотою виділення йшли *Porphyromonas endodontalis* (77,8 %) та *Porphyromonas gingivalis* (44,4 %).

Найнижче обсіменіння пародонтальних карманів серед досліджуваних пародонтопатогенів у пацієнтів з ХА було у *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola* та *Prevotella intermedia* (по 33,3 %).

У найбільшого числа пацієнтів з ХА (66,7 %) зустрічалися асоціації 4 бактерій. Найчастіше зустрічалась асоціація *Porphyromonas gingivalis*/*Porphyromonas endodontalis* / *Tannerella forsythia* / *Fusobacterium nucleatum* (у 29,7 % випадків). Монобактерій або асоціацій 2-х бактерій в обстежених пацієнтів не було.

Що стосується кількісного складу пародонтопатогенів у пацієнтів з ХА, то найбільший кількісний склад мали *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* та *Fusobacterium nucleatum* ( $\times 10^5$ ), найменший – *Porphyromonas gingivalis* ( $\times 10^3$ ).

При порівнянні отриманих даних з показниками пацієнтів без деменції, але з встановленим діагнозом генералізований пародонтит (за даними Feres M. et al. [44]) в осіб з ХА було встановлено зменшений рівень обсіменіння *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia* і *Prevotella intermedia*. Кількість *Fusobacterium nucleatum* була однаковою без залежності від наявності когнітивних порушень. Що стосується *A. actinomycetemcomitans*, то рівень його обсіменіння хоч і був більшим, проте також статистично не різнився між групами осіб з ХА та без ХА.

Наявність у хворих *Porphyromonas gingivalis* у вмісті ПК напряду корелювало з важкістю ГП й глибиною ПК. Так, серед пацієнтів з ГП II-III ступеня важкості та вираженими ПК *Porphyromonas gingivalis* виявлялась у 100 %.

Серед осіб, в яких було виявлено *Treponema denticola*, переважали пацієнти з ГП II-III ступеня (66,7 %). Що стосується *A. actinomycetemcomitans*,



то серед осіб з виділеним мікроорганізмом переважали пацієнти з ГП I-II, II ступеня (75 %).

Кореляції *Porphyromonas endodontalis* з важкістю дистрофічно-запального процесу в пародонті не було виявлено. Найбільші її кількісні значення були отримані у пацієнта з ГП I-II, II ступеня, наступні показники – у пацієнта з ГП II-III ступеня важкості.

Що стосується *Prevotella intermedia*, то всі пацієнти, в яких вона була виділена, мали ГП I-II, II ступеня. У пацієнтів з більш важким перебігом захворювання пародонту цей мікроорганізм не виявлявся у достатній для ідентифікації кількості.

Описано кілька передбачуваних механізмів, які могли б пояснити, як пародонтопатогени впливають на гомеостаз центральної нервової системи, зокрема: дифузія оральних мікроорганізмів у кровотік з подальшим виникненням запальної реакції, пов'язаної з цереброваскулярним атеросклерозом; розрив гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ); міграція оральних бактерій через периферичні закінчення трійчастого нерву до трійчастого ганглія, а потім до мозку; міграція мікроорганізмів за допомогою лімфатичної циркуляції. Хоча ці теорії пояснюють можливий шлях міграції представників оральної мікробіоти до мозку, досі невідомо, що найбільше сприяє виникненню ХА. Зі збільшенням віку проникність ГЕБ збільшується у пацієнтів похилого віку. Внаслідок патогенні мікроорганізми можуть легко перетинати ГЕБ і проникати в тканину мозку, безпосередньо впливати на нейрони, активувати запальну каскадну реакцію і викликати пряме пошкодження центральної нервової системи. Крім того, оральна мікробна популяція опосередковано впливає на ХА шляхом виділення бактеріальних токсинів, везикул зовнішньої мембрани і прозапальних факторів, які надходять у мозок з кров'ю [41].

Мікробіологічні дослідження, проведені за допомогою посівного методу, показали, що склад мікрофлори ПК в осіб з ХА носить полімікробний характер. В основному були виявлені аеробно-анаеробно-грибкові, анаеробно-

грибкові, аеробно-грибкові асоціації мікроорганізмів. Тільки у 18,5 % осіб з ХА виявлені аеробно-анаеробні асоціації.

Мікробіота, що була виділена з ПК у пацієнтів з ХА, в основному була представлена аеробними і факультативними грампозитивними коками (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp.), факультативними грамнегативними паличками (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp.), умовно патогенними дріжджовими грибами (*Candida albicans*, *Candida tropicalis*).

Хочеться відмітити, що в осіб з ХА було встановлено прямий помітний взаємозв'язок між частотою виділення мікроорганізмів роду *Streptococcus* spp. та індексом КПВ ( $r = 0,677$ ).

Статистично значущої взаємозалежності між представниками біотопу ПК та ступенем тяжкості ГП в осіб з ХА виявлено не було.

При проведенні порівняльної оцінки частоти виділення пародонтальних карманів пацієнтів з ХА та пацієнтів з ГП без когнітивних порушень (за даними Чумакової Ю.Г. [239]) було встановлено менше різномайття якісного складу мікроорганізмів біотопу, що досліджується.

Хоча отримані результати співпадають з даними, отриманими низкою авторів, щодо зменшення різноманітності видів мікробіоти у літніх людей [205], особливо в осіб з когнітивною дисфункцією [240, 26], але вони не стикуються з даними, отриманими Hee Sam Na et al., котрі виявили більше різномайття під'ясенної мікробіоти у групі ХА [65]. Тому отримані дані носять суперечливий характер.

Також у порівнянні з пацієнтами з ГП без ХА у дементних хворих встановлено зменшену частоту виділення *Staphylococcus* spp. (на 33,4 %), збільшену частоту виділення *Streptococcus* spp. (на 32,8 %), що збігається з даними Wu Y.F. et al. [181] щодо збільшеної кількості стрептококів у пацієнтів з ХА та підтверджує роль стрептококів у прогресуванні ХА [157].

*Escherichia coli* не мала статистично значущих відмінностей між групами осіб з ХА та пацієнтів без деменції. Частота виділення мікроорганізмів роду *Klebsiella* у дементних пацієнтів була збільшена в 2 рази.

Що стосується грибів дріжджоподібних грибів роду *Candida*, то частота їх виділення була більшою на 25,9 % за умов когнітивних порушень.

Гриби роду *Candida* є умовнопатогенними мікроорганізмами, які присутні в порожнині рота у 50 % населення, проте не викликають патологічних уражень завдяки встановленій рівновазі між грибами та макроорганізмом [220]. Проте у дослідженій категорії хворих є ряд місцевих (несанована порожнина рота, погана гігієна, ксеростомія, користування знімними пластмасовими протезами) і загальних факторів (соматична патологія та тривалий прийом медикаментів для лікування ХА та/або іншої соматичного захворювання, доведений імунодефіцит на тлі ХА тощо), які приводять до розвитку кандидозу порожнини рота. Так, гриби роду *Candida* були виявлені у 81,5 % обстежених осіб з високим рівнем обсіменіння ( $10^4$ - $10^6$ ), що повністю співпадає зі скаргами хворих, характерних для кандидозного стоматиту: наявність заїд, що довго не загоюються (85,2 %), «болісність» (66,7 %) та печіння в порожнині рота (62,9 %), наліт на язичку (40,7 %).

Також підтвердженням стоматиту у пацієнтів з ХА був підвищений рівень обсіменіння *Klebsiella spp.*, які, за даними Савичук Н.О., висіваються у більшій кількості за наявності стоматиту [232].

Отримані дані щодо грибкової контамінації порожнини рота осіб з ХА збігаються з даними Yashkin A. et al., що грибкові інфекції тісно пов'язані з ризиком виникнення ХА, причому ефект сильно змінюється при використанні звичайних протигрибкових препаратів [182].

Таким чином, були встановлені особливості якісного та кількісного складу біотопу ПК у пацієнтів з ХА, що дозволить уточнити механізми розвитку деменції та запропонувати відповідні адаптовані лікувально-профілактичні заходи для збереження здоров'я ротової порожнини.

На підставі проаналізованої літератури та результатів власних досліджень було запропоновано супортивний стоматологічний комплекс для підтримки здоров'я порожнини у пацієнтів з ХА (рис. 7.1) та проведена його експериментальна й клінічна апробація.

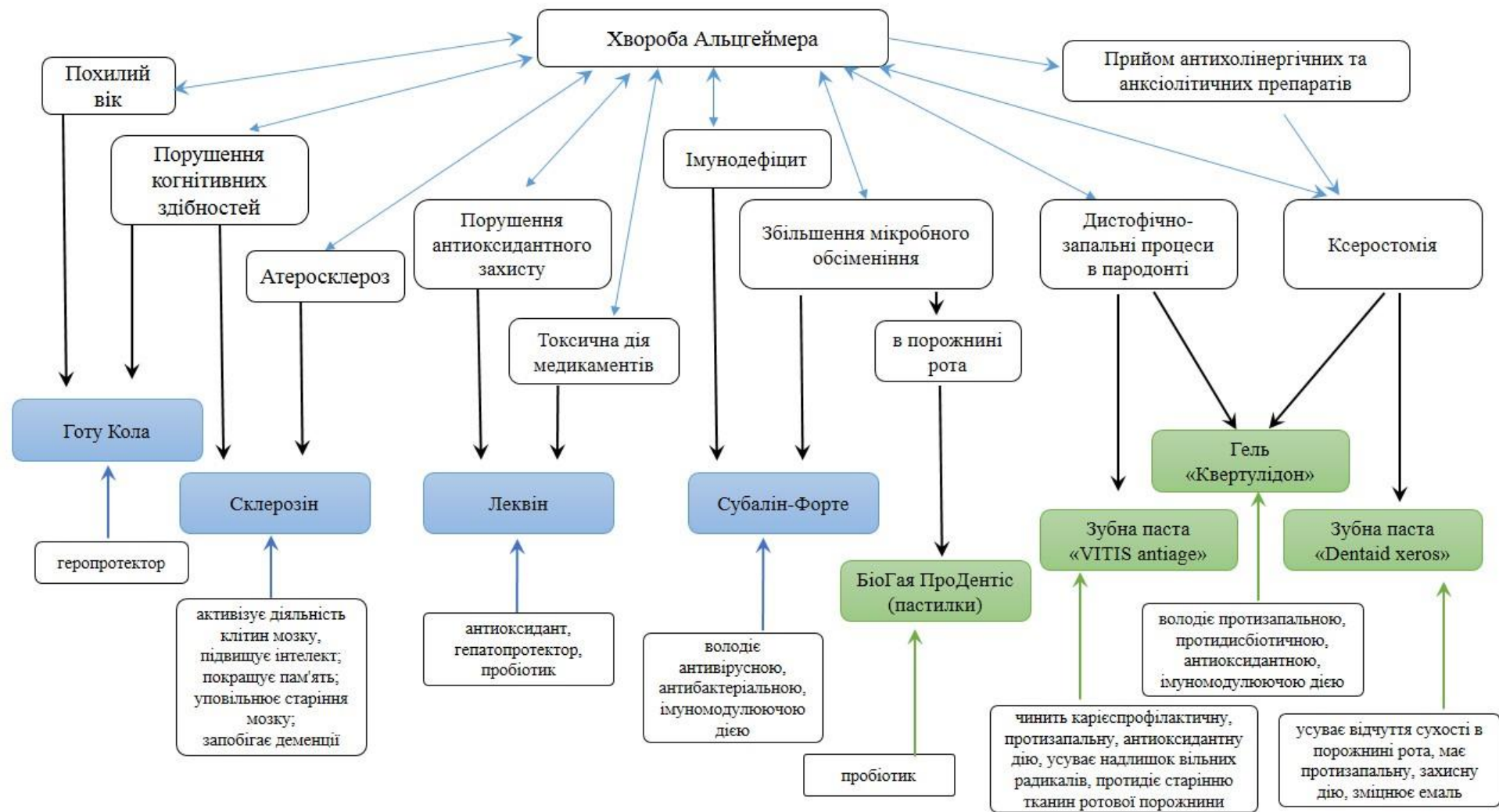


Рис. 7.1. Схема основних ланок патогенезу хвороби Альцгеймера та складові запропонованого супортивного стоматологічного комплексу.

Експеримент проведено на 24 білих щурах 3-х місячного віку, розділених на 3 групи: 1 група – контроль (інтактні тварини); 2 група – моделювання деменції (введення водного розчину  $AlCl_3$ ); 3 група – моделювання деменції + введення запропонованого супортивного профілактичного комплексу.

Було встановлено, що тривала інтоксикація хлоридом алюмінію у щурів приводила до порушення поведінкових реакцій, подібних до тих, які спостерігаються на початкових етапах розвитку деменції, в тому числі і ХА, що підтверджує відтворення експериментальної деменції та дає підстави для використання цієї моделі в якості моделі когнітивних порушень (ХА зокрема).

Встановлено, що тривала інтоксикація щурів хлоридом алюмінію призводить до посилення резорбтивних процесів в альвеолярній кістці експериментальних тварин, про що свідчить достовірне збільшення ступеня атрофії щелеп (на 17,1 %) та динаміка змін маркерів кісткового метаболізму (збільшення в кістковій тканині альвеолярного відростка активності КФ в 1,8 рази, зменшення активності ЛФ в 1,6 рази), зменшення загального білку на 12,8 %, що свідчить про порушення колагенової матриці кісткової тканини.

Показано, що моделювання експериментальної патології призводить до порушення системи ПОЛ-АОС у бік посилення процесів перекисного окислення ліпідів (збільшення вмісту МДА на 29,6 % та 54 % у головному мозку та СОПР відповідно, зменшення активності каталази на 22,9 % та 20,4 % відповідно), до підвищення запальних процесів в СОПР (збільшення активності еластази на 38 %, КФ на 33,3 %), підвищенню мікробного обсіменіння СОПР (збільшення активності уреазі на 53,6 %).

Профілактичне введення щурам запропонованого лікувально-профілактичного комплексу сприяє гальмуванню виявлених порушень за умов інтоксикації хлоридом алюмінію, нормалізуючи вивчаємі показники до рівня інтактних тварин, що свідчить про антиоксидантні, протизапальні й протимікробні властивості комплексу.

За результатами експериментальних досліджень було доведено

пародонтопротекторні властивості запропонованого супортивного комплексу в умовах моделювання у щурів деменції через інтоксикацію хлоридом алюмінію, що підтверджується гальмуванням резорбтивних процесів та зниженням ступеня атрофії альвеолярного відростка щелеп експериментальних тварин, що стало обґрунтуванням для використання комплексу в клініці в осіб з ХА.

В клініко-лабораторній оцінці ефективності комплексу прийняло участь 27 осіб з ХА, поділених на 3 групи: 8 осіб без опікуна, яким було призначено супортивний комплекс; 11 осіб з опікуном + супортивний комплекс; 8 осіб з опікуном, яким не призначали ЛПК.

Дослідження були проведені через 6 та 12 місяців після первинного обстеження та призначення запропонованого комплексу. У пацієнтів збирали основні скарги, визначали гігієнічні й пародонтальні індекси, виміряли швидкість салівації, проводили оцінку стану КБЕ та дослідження вмісту ПК.

Обстеження, проведені через 6 місяців, показали значне зменшення скарг хворих, що використовували ЛПК. Це стосувалося навіть тих осіб, які не мали опікуна або доглядача, тобто тих пацієнтів, стосовно яких ми не можемо стверджувати, що вони завжди виконували запропоновані рекомендації через наявність когнітивної дисфункції.

Що стосується групи дементних хворих, яким не було призначено супортивний комплекс, то скарги в них майже не змінилися, не дивлячись навіть на наявність опікуна та проведену з пацієнтом й опікуном навчальну роботу.

Через 12 міс. серед пацієнтів з ХА з опікуном, що використовували призначений ЛПК, кількість осіб із скаргами хоча і збільшилася (в 1,3-1,8 рази), проте продовжувалася залишатися значно меншою ніж у представників інших груп. Приємним є той факт, що через 1 рік було всього 18,2 % хворих в цій групі, які відмічали труднощі носіння знімних протезів, що свідчить про ефективність запропонованого супортивного комплексу та, як наслідок, про підвищення якості життя цієї групи пацієнтів.

Так, гігієнічний рівень порожнини рота покращився у пацієнтів всіх груп, проте найбільш достовірні зміни відбулися у пацієнтів з ХА без опікуна, яким призначався супортивний комплекс. На жаль, через 12 місяців гігієнічні показники в цій групі повернулися до вихідних значень, що можна пояснити прогресуванням когнітивних порушень, труднощами у проведенні догляду за порожниною рота та відсутністю опікуна.

Що стосується груп пацієнтів, в яких був опікун, то призначення ЛПК призвело до достовірних міжгрупових відмінностей гігієнічних індексів на всіх термінах спостереження.

Визначення пародонтальних індексів, що відображають інтенсивність запального процесу в пародонті (РМА % проба Шиллера-писарева та індекс кровоточивості), показало зменшення запалення в обох групах дементних хворих, яким призначався супортивний комплекс. Через 12 місяців індекси в групі «опікун + ЛПК» індекси продовжувалися залишатися значно меншими вихідного рівня.

Динаміка змін запальних індексів в групі осіб «без опікуна + ЛПК» була подібною. Не дивлячись на те, що через 12 місяців у цій групі пацієнтів гігієна ротової порожнини погіршилася майже до вихідного рівня, пародонтальні індекси через 1 рік збільшилися, проте також були меншими за показники до лікування, що свідчить про зменшення проявів симптоматичного гінгівіту.

У групі осіб з опікуном, яким не призначався ЛПК, динаміка пародонтальних запальних індексів була відсутня.

Протизапальна ефективність супортивного комплексу через 1 рік склала 37,8 % за індексом кровоточивості та 23,4 % за індексом РМА %.

Визначення пародонтальних індексів, віддзеркалюючих дистрофічні процеси в пародонті, свідчили про стабілізацію деструктивного процесу в групі «опікун + ЛПК», що підтверджується відсутністю змін у показниках рецесії ясен, ВЕП, глибини зондування ПК та індексу РІ, що підтверджує пародонтопротекторні властивості комплексу.

У групі осіб з опікуном, яким не призначали ЛПК, спостерігається тенденція до погіршення дистрофічно-запального процесу в пародонті. Що стосується осіб з ХА, які не мали опікуна, але використовували ЛПК, то через 6 місяців в них спостерігалася позитивна динаміка змін пародонтальних індексів, через 12 місяців вивчаємі показники були вищими на вихідний рівень.

Потреба у лікуванні за індексом СРІТН у групі «опікун + ЛПК» хоча і недостовірно, проте знижалася протягом усього періоду спостереження. В решті груп через 12 місяців індекс СРІТН збільшився на 13,5-18,9 % при порівнянні з вихідними даними.

Таким чином, результати опитування пацієнтів та індексної оцінки стану ротової порожнини свідчать про протизапальні й пародонтопротекторні властивості запропонованого супортивного комплексу, про що свідчить зменшення скарг хворих, зниження пародонтальних запальних індексів та відсутність змін пародонтальних індексів, що віддзеркалюють дистрофічні процеси в пародонті.

Призначення супортивного комплексу пацієнтам з ХА, що мають опікуна, призвело до достовірного збільшення швидкості салівації в 1,7 рази. В інших групах спостережень змін в функціональній активності слинних залоз не спостерігалася, що свідчать про здатність запропонованого ЛПК оптимізувати функціональну активність слинних залоз.

Збільшення секреції слини можна пояснити зменшенням після застосування супортивного комплексу грибкової контамінації порожнини рота та вивідних протоків слинних залоз, при якій спостерігається значне зниження слиновиділення [193].

Окрім того, до складу ЛПК входить зубна паста Dentaïd Xeros, яка у своєму складі містить ксиліт, а його здатність стимулювати слиновиділення доведена багатьма авторами [129, 27]. Ксиліт активує мускаринові рецептори типу 3, а це ацетилхолінові рецептори, через що відбувається молекулярна стимуляція слинних залоз [129].



За результатами біофізичних досліджень КБЕ встановлено збільшення відсотку електрофоретично рухливих ядер КБЕ в 1,4 рази через 6 місяців, в 1,8 рази через 12 місяців тільки в групі осіб з опікуном і використанням ЛПК. Через 1 рік вивчаємий показник був в 2 рази більшим за показник групи пацієнтів з ХА з опікуном без ЛПК.

При порівнянні з даними літератури показник групи «опікун + ЛПК» перевищував показник осіб старечого віку (75-90 років), проте був в 2 рази нижчим за показник похилого віку (55-74 роки) (за даними Комариці О.Й. [222]) та відповідав даним групи пацієнтів 61-85 років без когнітивних порушень (за даними Колупаєвої ТВ із співавт. [221]), що свідчить про нормалізацію адаптаційно-трофічних реакцій в порожнині рота в осіб при використанні запропонованого супортивного комплексу.

Використання запропонованого супортивного комплексу хворими з ХА в групі з опікуном дозволило зменшити частоту виділення основних видів пародонтопатогенів з ПК. Так, частота виділення *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* зменшилася в 3,7 рази, *Porphyromonas gingivalis* – на 59,1 %, *Porphyromonas endodontalis* – на 41,5 %, *Treponema denticola* – на 18 %, *Tannerella forsythia* – на 20,0 %, *Prevotella intermedia* – в 2 рази, *Fusobacterium nucleatum* – на 27,3 %.

У групі осіб з опікуном, яким не призначався ЛПК, частота виділення *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* через 1 рік збільшилася в 1,5 рази по відношенню до вихідного рівня та була вищою в 5,5 рази показника групи «опікун + ЛПК». Частота виділення *Porphyromonas gingivalis* збільшилася на 12,6 % та перевищувала показник основної групи в 2,7 рази.

Щодо *Porphyromonas endodontalis*, то частота її виділення зменшилася на 19,7 %, але була вищою показника групи «опікун + ЛПК» в 1,4 рази. Частота виділення *Treponema denticola* збільшилася в 1,5 рази по відношенню до вихідного рівня, перевищуючи в 2 рази показник основної групи. Змін у частоті виділення *Tannerella forsythia* не відбулося, патоген виділявся в усіх 100 % осіб.

Частота виділення *Prevotella intermedia* та *Fusobacterium nucleatum* зменшилися (на 24,9 % та 12,5 % відповідно), але в основній групі частота виділення цих пародонтопатогенів була нижчою в 2 рази та на 20 % відповідно.

Що стосується визначення кількісного складу пародонтопатогенів, то в групі «опікун + ЛПК» значно зменшилася кількість *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas endodontalis* і *Treponema denticola*.

У групі «опікун без ЛПК» спостерігалось навпаки збільшення показників. У пацієнтів цієї групи хворих зменшилася тільки кількість *Tannerella forsythia*.

Таким чином, за результатами ПЛР-аналізу мікробіома ПК пацієнтів з ХА встановлено антибактеріальні властивості запропонованого супортивного комплексу через дію його пробіотичних складових, що підтверджується зменшенням частоти виділення пародонтопатогенів та їх кількісного складу.

Таким чином, за результатами проведених експериментально-клінічних досліджень встановлено протизапальні, пародонтопротекторні, антимікробні, антиоксидантні, захисні властивості запропонованого супортивного комплексу. Отримані результати є обґрунтуванням та дають підстави для використання супортивного комплексу пацієнтами з ХА для підтримки стоматологічного здоров'я.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуального наукового завдання, що полягає у підвищенні ефективності профілактики стоматологічної патології в осіб із хворобою Альцгеймера шляхом обґрунтування комплексного підходу та розробки цілеспрямованого супортивного комплексу.

1. У порівнянні з пацієнтами без когнітивних порушень аналогічного віку встановлено, що особи з хворобою Альцгеймера мають меншу кількість збережених зубів (збільшення компоненти «В» в структурі індексу КПВ в 1,7 раз), більш виражені дистрофічні процеси в пародонті (відсутність пацієнтів з гінгівітом або генералізованим пародонтитом I ст., рецесія ясен у 100 % осіб, значна втрата епітеліального прикріплення ВЕП  $5,25 \pm 0,15$  мм), кращий рівень гігієни порожнини рота на ранній або помірній стадії деменції на тлі значного зниження функціональної активності слинних залоз (ксеростомія у 66,7 %, гіпосалівація III ст. у 33,3 %) та порушення адаптаційно-трофічних реакцій в порожнині рота (зменшення відсотку електрофоретично рухливих ядер КБЕ в 1,63-3,7 рази).

2. Вперше встановлено кореляційні взаємозв'язки між деякими показниками в осіб з хворобою Альцгеймера та показано прямий значимий зв'язок ступеня важкості дистрофічно-запального процесу в пародонті з віком пацієнта ( $r = 0,819$ ), невиражений помітний зв'язок з активністю каріозного процесу ( $r = 0,402$ ), встановлено прямий помітний зв'язок індексу КПВ з соціально-економічним статусом осіб ( $r = 0,688$ ) і частотою виділення мікроорганізмів роду *Streptococcus spp.* ( $r = 0,677$ ) та показана відсутність зв'язку індексу КПВ з віком пацієнта та гендерним фактором.

3. Вперше встановлено суттєву різницю в стоматологічному статусі осіб з хворобою Альцгеймера в залежності від наявності опікуна, що підтверджувалось меншою кількістю збережених зубів (на 33,1 %), гіршим рівнем гігієни порожнини рота (в 1,5-1,9 рази), більшою інтенсивністю

дистрофічно-запального процесу в пародонті (на 13,7-64,1 % за різними пародонтальними індексами) та збільшеною в 1,6-2 рази потребою у стоматологічному лікуванні.

4. Вперше за результатами визначення Геріатричного індексу оцінки здоров'я порожнини рота в осіб з хворобою Альцгеймера показано, що у обстежених пацієнтів суттєво відрізняється сприйняття фізичних, психологічних та соціальних проблем, пов'язаних із здоров'ям ротової порожнини: пацієнтів з наявністю когнітивних дисфункцій більше турбували фізичні проблеми (неможливість прийому та/або пережовування їжі, дискомфорт при жуванні у 85,2-100 %), ніж пацієнтів без ХА (12,8-29,0 %), а психологічні та соціальні проблеми, пов'язані із зовнішнім виглядом і ставленням до догляду за зубами, більше турбували осіб без когнітивних порушень (54,9-87,1 % проти 9,6-25,9 % дементних осіб).

5. Вперше за результатами ПЛР-аналізу мікробіому пародонтальних карманів осіб з хворобою Альцгеймера встановлено частоту виділення основних видів пародонтопатогенів: *Tannerella forsythia* й *Fusobacterium nucleatum* зустрічались у 100 % обстежених осіб, *Porphyromonas endodontalis* – у 77,8 %, *Porphyromonas gingivalis* – у 44,4 %, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola* та *Prevotella intermedia* – по 33,3 %. Встановлено зменшений рівень обсіменіння пародонтальних карманів пародонтопатогенами в осіб з ХА у порівнянні з пацієнтами без деменції. Показано прямий зв'язок частоти виділення *Porphyromonas gingivalis* і *Treponema denticola* зі ступенем важкості генералізованого пародонтиту, зворотній зв'язок – частоти виділення *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* та *Prevotella intermedia*.

6. Мікробіологічні дослідження біотопу пародонтальних карманів осіб з хворобою Альцгеймера у порівнянні з пацієнтами з генералізованим пародонтитом без когнітивних порушень показали менше різномаяття якісного складу мікроорганізмів біотопу, що досліджується, та зменшення частоти виділення мікроорганізмів роду *Staphylococcus* spp. (на 33,4 %), збільшення

частоти виділення *Streptococcus* spp. (на 32,8 %), *Klebsiella* spp. (в 2 рази) та *Candida* spp. (на 25,9 %).

7. Вперше доведено, що застосування запропонованого супортивного комплексу в умовах експериментальної деменції гальмує резорбтивні процеси в альвеолярній кістці щелеп щурів (зниження ступеня атрофії на 18,5 %, зменшення активності КФ на 30 %, збільшення активності ЛФ на 48,4 %); нормалізує систему ПОЛ-АОС (збільшення активності каталази на 20,2-24,6 %, зменшення вмісту МДА на 38,6-45,7 %), знижує активність запального процесу (зниження активності еластази на 23,4-24,8 %) в слизовій оболонці порожнини рота та головному мозку щурів до рівня інтактних тварин.

8. Використання запропонованого супортивного комплексу особами з хворобою Альцгеймера сприяє покращенню гігієнічного рівня порожнини рота (на 17,2-43,2 %), зниженню запального процесу в пародонті (зменшення індексу РМА на 38,4 %, проби Шиллера-Писарева – в 2 рази, індексу кровоточивості – на 34,9 %), збільшенню швидкості слиновиділення (в 1,7 рази), нормалізації адаптаційно-трофічних реакцій в порожнині рота (підвищення відсотку електрофоретично рухливих ядер КБЕ в 1,8 рази), зменшенню частоти виділення пародонтопатогенів та їх кількісного складу, що свідчить про протизапальні, антимікробні та пародонтопротекторні властивості комплексу, що підтверджується відсутністю через 1 рік змін пародонтальних індексів, що віддзеркалюють дистрофічні процеси в пародонті.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для збереження стоматологічного здоров'я осіб з хворобою Альцгеймера рекомендовано застосування запропонованого супортивного комплексу, до складу якого входять засоби загальної (Готу Кола, Склерозин, Леквін, Субалін-Форте) та місцевої дії (зубна паста «VITIS antiage», постилки БіоГая Продентіс, зубна паста «Dentaid xeros», гель «Квертулідон»)

2. Рекомендовані тривалі зустрічі та бесіди з особами з хворобою Альцгеймера для підвищення мотивації для відвідування лікаря-стоматолога та ретельного догляду за порожниною рота.

3. Рекомендовано відвідування стоматолога від 2-х до 4-х разів на рік в залежності від ступеня когнітивних порушень та стану здоров'я порожнини рота пацієнтів з хворобою Альцгеймера.

4. Рекомендовано проведення підготовки опікунів осіб з хворобою Альцгеймера та отримання ними знань у вигляді коротких і простих інструкцій щодо здоров'я порожнини рота для належного догляду за дементними пацієнтами.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Abbayya K, Puthanakar NY, Naduwinmani S, Chidambar YS. Association between periodontitis and alzheimer's disease. *N Am J Med Sci*. 2015 Jun 1;7(6):241–6.
2. Aguirre-Bustamante, J., Barón-López, F., Carmona-González, F.J. et al. Validation of a modified version of the Spanish Geriatric Oral Health Assessment Index (GOHAI-SP) for adults and elder people. *BMC Oral Health* 20, 61 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12903-020-1047-3>.
3. Alabdullah J, Almuntashiri A. Strategies for safe and effective treatment of patients with Alzheimer disease. *Dimensions of Dental Hygiene*. 2020;18(7):32–35.
4. Alamri AM, Alshammery HM, Almughamis MA, Alissa AS, Almadhi WH, Alsharif AM, Sroji DT, Alqarni MA. Dental Recession Aetiology, Classification and Management. *Arch. Pharm. Pract.* 2019;10(2):28-31.
5. Alessandro GD, Costi T, Alkhamis N, Bagattoni S, Sadotti A, Piana G. Oral health status in Alzheimer's disease patients: A descriptive study in an Italian population. *J Contemp Dent Prac* 2018;19:483-89.
6. Alkaya G B, Demirci Ç & Şevik H (2022). Aluminum in food and potential role on Alzheimer's disease of aluminum. *Turkish Journal of Engineering*, 6(2), 118-127. DOI: 10.31127/tuje.846455.
7. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's and Dementia*. 2020. Mar 1;16(3):391–460.
8. American Dental Association. Fluoridation Facts. Available at: <https://www.ada.org/resources/community-initiatives/fluoride-in-water/fluoridation-facts>. Accessed January 5, 2022.
9. American Dental Hygienists' Association. State Specific Information on Silver Diamine Fluoride. Available at: [adha.org/resources-docs/Silver\\_Diamine\\_Fluoride\\_State\\_by\\_State\\_Information.pdf](https://adha.org/resources-docs/Silver_Diamine_Fluoride_State_by_State_Information.pdf). Accessed January 5, 2022.

10. Aragón F, Zea-Sevilla MA, Montero J, Sancho P, Corral R, Tejedor C, et al. Oral health in Alzheimer's disease: A multicenter case-control study. *Clin Oral Investig* 2018;22:3061-70.
11. Araújo RO, Fischer RG, Lourenço RA. Oral health care for older persons with Alzheimer's disease: considerations about treatment planning and caregiver involvement. *Geriatr Gerontol Aging*. 2023;17:e0230024. <https://doi.org/10.53886/gga.e0230024>.
12. Belcaro G, Dugall M, Ippolito E et al. (2017) Pycnogenol(R) and Centella asiatica to prevent asymptomatic atherosclerosis progression in clinical events. *Minerva Cardioangiol* 65, 24- 31. DOI: [10.23736/S0026-4725.16.04008-1](https://doi.org/10.23736/S0026-4725.16.04008-1)
13. Beydoun MA, Beydoun HA, Hossain S, El-Hajj ZW, Weiss J, Zonderman AB. Clinical and Bacterial Markers of Periodontitis and Their Association with Incident All-Cause and Alzheimer's Disease Dementia in a Large National Survey. *J Alzheimers Dis*. 2020 Apr.
14. Campos CH, Ribeiro GR, Costa JL, Rodrigues Garcia RC. Correlation of cognitive and masticatory function in Alzheimer's disease. *Clin Oral Investig* 2017;21:573-8.
15. Cebeci IA, Ozturk D, Dogan B, Bekiroglu N. Assessment of Oral Health in Elders with and without Alzheimer's Disease: A Cross-Sectional Study. *Clin Exp Health Sci* 2021; 11: 849-855. DOI: [10.33808/clinexphealthsci.983730](https://doi.org/10.33808/clinexphealthsci.983730).
16. Centella asiatica (Gotu kola). [https://www.alzdiscovery.org/uploads/cognitive\\_vitality\\_media/Centella-asiatica-Cognitive-Vitality-For-Researchers.pdf](https://www.alzdiscovery.org/uploads/cognitive_vitality_media/Centella-asiatica-Cognitive-Vitality-For-Researchers.pdf).
17. Cerajewska TL, West NX. Dementia friendly dentistry for the periodontal patient. Part 1: recognising and assessing patients with dementia. *Br Dent J*. 2019;227(7):563-9. <https://doi.org/10.1038/s41415-019-0726-4>.
18. Cestari JAF, Fabri GMC, Kalil J, Nitrini R, Jacob-Filho W, De Siqueira JTT, et al. Oral Infections and Cytokine Levels in Patients with Alzheimer's Disease



and Mild Cognitive Impairment Compared with Controls. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2016;52(4):1479–85.

19. Chavez, E.M.; Wong, L.M.; Subar, P.; Young, D.A.; Wong, A. Dental care for geriatric and special needs populations. *Dent. Clin. N. Am.* 2018, 62, 245–267.

20. Chen CK, Wu YT, Chang YC. Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: A retrospective, population-based, matched-cohort study. *Alzheimers Res Ther* 2017;9:56.

21. Chen X, Clark JJ, Chen H, Naorungroj S (2015) Cognitive impairment, oral self-care function and dental caries severity in community-dwelling older adults. *Gerodontology* 32:53–61.

22. Chu CH, Ng A, Chau AM, Lo EC. Oral health status of elderly Chinese with dementia in Hong Kong. *Oral Health Prev Dent* 2015;13:51–7.

23. Chuhuaicura P., Dias F. J., Arias A., Lezcano M.F., Fuentes R. Mastication as a protective factor of the cognitive decline in adults: A qualitative systematic review. *International Dental Journal* 2019; 69: 334–340. doi: 10.1111/idj.12486.

24. Chynnyak OS. Rol' henetychnoho chynnyku u rozvytku khvoroby Al'ts•heymera. Kharkiv, 2020 <https://pat.nuph.edu.ua/wp-content/uploads/2020/09/35.pdf>.

25. Cicciù M, Maticena G, Signorino F, Brugaletta A, Cicciù A, Bramanti E. Relationship between oral health and its impact on the quality life of Alzheimer's disease patients: A supportive care trial. *Int J Clin Exp Med* 2013;6:766–72.

26. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, Power SE, O'Connor EM, Cusack S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*. 2012.488:178–84.

27. Cocco F, Cagetti MG, Majdub O, Campus G. Concentration in Saliva and Antibacterial Effect of Xylitol Chewing Gum: In Vivo and In Vitro Study. *Applied Sciences*. 2020; 10(8):2900. <https://doi.org/10.3390/app10082900>.

28. Collins O, Dillon S, Finucane C, Lawlor B, Kenny RA. Parasympathetic autonomic dysfunction is common in mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*. 2012; 33 (10): 2324-33. DOI 10.1016/j.neurobiolaging.2011.11.017.
29. Cummings J, Lee G, Ritter A, Sabbagh M, Zhong K. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2019. *Alzheimers Dement (NY)*. 2019; 5: 272-93.
30. Delwel, S., Binnekade, T.T., Perez, R.S.G.M. et al. Oral hygiene and oral health in older people with dementia: a comprehensive review with focus on oral soft tissues. *Clin Oral Invest* 22, 93–108 (2018). <https://doi.org/10.1007/s00784-017-2264-2>.
31. Delwel, S.; Binnekade, T.T.; Perez, R.S.G.M.; Hertogh, C.M.P.M.; Scherder, E.J.A.; Lobbezoo, F. Oral hygiene and oral health in older people with dementia: A comprehensive review with focus on oral soft tissues. *Clin. Oral Investig*. 2018, 22, 93–108.
32. Dementia: an adapted evidence-based clinical guideline. 2019. [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016\\_736\\_akn\\_dem.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_736_akn_dem.pdf).
33. Denis F., Hamad M., Trojak B., Tubert-Jeannin S., Rat C., Pelletier Jean-François, Rude N. Psychometric characteristics of the “General Oral Health Assessment Index (GOHAI)» in a French representative sample of patients with schizophrenia. *BMC Oral Health*. 2017; 17: 75. Published online 2017 Apr 11. doi: 10.1186/s12903-017-0368-3.
34. Detection and quantification of fine major periodontal pathogens by single copy gene-based real-time PCR / K. Hyvarinen, S. Laitinen, S paju [et al.] // *Innate immunity*. – 2009. - №4(15). – P. 195-204.
35. Deture MA, Dickson DW. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. Vol. 14, *Molecular Neurodegeneration*. BioMed Central Ltd.; 2019.

36. Dintica CS, Marseglia A, Wårdh I, Stjernfeldt Elgestad P, Rizzuto D, Shang Y, et al. The relation of poor mastication with cognition and dementia risk: A population-based longitudinal study. *Aging (Albany NY)* 2020;12:8536-48.
37. Do Minh-Tung, Vu Huong, Lee Jong-Koo, Park Sang-Min, Son Joung-Sik, Kim Hyun-Duck. Salivary flow rate and the risk of cognitive impairment among Korean elders: a crosssectional study. *BMC Geriatrics*. 2021; 21: 245. <https://doi.org/10.1186/s12877-021-02200-2>.
38. Elsig F, Schimmel M, Duvernay E, Giannelli SV, Graf CE, Carlier S, et al. Tooth loss, chewing efficiency and cognitive impairment in geriatric patients. *Gerodontology* 2015;32:149-56.
39. Elwishahy A., Antia K, Bhusari S, Ilechukwu NC, Horstick O, Winkler V. Porphyromonas Gingivalis as a Risk Factor to Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Journal of Alzheimer's Disease Reports*. 2021; 5: 721–732. DOI 10.3233/ADR-200237.
40. Eratne D, Loi SM, Farrand S, Kelso W, Velakoulis D, Looi JC.. Alzheimer's disease: clinical update on epidemiology, pathophysiology and diagnosis. *Australasian psychiatry*. 2018; 26 (4): 347–357. <https://doi.org/10.1177/1039856218762308>.
41. Fan Z, Tang P, Li Ch, Yang Q, Xu Yan, Su Chuan, Li Lu. Fusobacterium nucleatum and its associated systemic diseases: epidemiologic studies and possible mechanisms. *Journal of Oral Microbiology*. 2023; 15: 1, 2145729, DOI: 10.1080/20002297.2022.2145729.
42. Farah R., Haraty H., Salame Z., Fares Y., Ojcius M. David, Sadier N.S. Salivary biomarkers for the diagnosis and monitoring of neurological diseases. *Biomedical Journal*. Volume 41, Issue 2, April 2018, Pages 63-87. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2018.03.004>.
43. Farhad SZ, Amini S, Khalilian A, Barekataan M, Mafi M, Barekataan M, et al. The effect of chronic periodontitis on serum levels of tumor necrosis factor-alpha in Alzheimer disease. *Dent Res J (Isfahan)*. 2014 Sep;11(5):549–52.

44. Feres M., Teles F., Teles R., Figueiredo L.C., Faver M. The subgingival periodontal microbiota in the aging mouth. *Periodontol 2000*. 2016 October ; 72(1): 30–53. doi:10.1111/prd.12136.
45. Ferré-González L, Peña-Bautista C, Baquero M, Cháfer-Pericás C. Assessment of Lipid Peroxidation in Alzheimer's Disease Differential Diagnosis and Prognosis. *Antioxidants*. 2022; 11(3):551. <https://doi.org/10.3390/antiox11030551>.
46. Ferreira PC, Piai KA, Takayanagui AMM, Segura-Muñoz SI. Aluminum as a risk factor for Alzheimer's disease. *Rev Latino-am Enfermagem* 2008 janeiro-fevereiro; 16(1):151-7.
47. Gao SS, Chen KJ, Duangthip D, Lo ECM, Chu CH. The oral health status of Chinese elderly people with and without dementia: A cross-sectional study. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17: 1913.
48. Gao SS, Chu CH, Young FYF. Oral health and care for elderly people with Alzheimer's disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Aug 2;17(16):1–8.
49. Gaur A., Yadav V., Katyal A.. Dental Care and Oral Health Maintenance among Alzheimer's Disease Patients- A Narrative Review". *Acta Scientific Dental Sciences* 6.9 (2022): 03-09.
50. Gaur S, Agnihotri R. Alzheimer's disease and chronic periodontitis: Is there an association? *Geriatr Gerontol Int*. 2015 Apr;15(4):391–404.
51. Geddis-Regan A, Walton G. A guide to treatment planning in complex older adults. *Br Dent J*. 2018;225(5):395-9. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2018.742>.
52. Gil-Montoya JA, Barrios R, Sánchez-Lara I et al (2016) Prevalence of drug-induced xerostomia in older adults with cognitive impairment or dementia: an observational study. *Drugs Aging* 33(8):611. <https://doi.org/10.1007/s40266-016-0386-x>.
53. Gil-Montoya JA, Barrios R, Sanchez-Lara I, Ramos P, Carnero C, Fornieles F, et al. Systemic inflammatory impact of periodontitis on cognitive impairment. *Gerodontology*. 2020 Mar;37(1):11–8.

54. Gil-Montoya JA, Barrios R, Santana S, Sanchez-Lara I, Pardo CC, Fornieles-Rubio F, et al. Association Between Periodontitis and Amyloid  $\beta$  Peptide in Elderly People With and Without Cognitive Impairment. *J Periodontol.* 2017;88(10):1051–8.
55. Giselle Rodrigues Ribeiro, José Luiz Riani Costa, Glaucia Maria Bovi Ambrosano, Renata Cunha Matheus Rodrigues Garcia. Oral health of the elderly with Alzheimer's disease, *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, Volume 114, Issue 3, 2012, Pages 338-343, ISSN 2212-4403, <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2012.03.028>.
56. Gkavela G., Kossioni A., Lyrakos G., Karkazis H., Volikas K. Oral health related quality of life in older people: Preliminary validation of the Greek version of the Geriatric Oral Health Assessment Index (GOHAI). *European Geriatric Medicine*, Volume 6, Issue 3, 2015, Pages 245-250, ISSN 1878-7649, <https://doi.org/10.1016/j.eurger.2015.01.001>.
57. González-Sánchez M., Bartolome F., Antequera D. et al. Decreased salivary lactoferrin levels are specific to Alzheimer's disease. *EBioMedicine*, Volume 57, 2020, 102834, ISSN 2352-3964, <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102834>.
58. Grazielly Leão Oliveira, Joel do Amaral Neto, Felipe Gabriel Dias Faustino, Leandro Ribeiro Filho, José Augusto Mendes Neto and Andréia Moreira da Silva Santos\*. The Effects of Probiotic Supplementation on Alzheimer's Disease. *Am J Biomed Sci & Res.* 2023 19(3). AJBSR.MS.ID.002582, DOI: 10.34297/AJBSR.2023.19.002582.
59. Gupta A., Epstein J.B., Sroussi H. Hyposalivation in Elderly Patients. *J Can Dent Assoc* 2016; 72(9):841–6.
60. Hajishengallis G., Chavakis T. (2021) Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nat Rev Immunol.*, 21: 426–440. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00488-6>
61. Hamza SA, Asif S, Bokhari SAH. Oral health of individuals with dementia and Alzheimer's disease: A review. *J Indian Soc Periodontol.* 2021 Mar-

Apr;25(2):96-101. doi: 10.4103/jisp.jisp\_287\_20. Epub 2021 Mar 1. PMID: 33888939; PMCID: PMC8041071.

62. Hamza SA, Asif S, Bokhari SAH. Oral health of individuals with dementia and Alzheimer's disease: A review. *J Indian Soc Periodontol*. 2021 Mar-Apr;25(2):96-101. doi: 10.4103/jisp.jisp\_287\_20. Epub 2021 Mar 1. PMID: 33888939; PMCID: PMC8041071.

63. Hatipoglu MG, Kabay SC, Güven G (2011) The clinical evaluation of the oral status in Alzheimer-type dementia patients. *Gerodontology* 28:302–306. <https://doi.org/10.1111/j.1741-2358.2010.00401.x>.

64. Hatipoglu MG, Kabay SC, Güven G. The clinical evaluation of the oral status in Alzheimer-type dementia patients. *Gerodontology* 2011; 28(4): 302-6.

65. Hee Sam Na, Na-Yeon Jung, Suji Choi et al. Analysis of oral microbiome in chronic periodontitis with Alzheimer's disease: Pilot study, 04 May 2020, available at Research Square <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-24938/v1>.

66. Higgins J., Flicker L. Lecithin for dementia and cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 3(3): CD001015. DOI: 10.1002/14651858.CD001015.

67. Holmer J, Aho V, Eriksson M, Paulin L, Pietiäinen M, Auvinen P, et al. Subgingival microbiota in a population with and without cognitive dysfunction. *J Oral Microbiol*. 2021;13(1).

68. Holmer J, Eriksson M, Schultzberg M, Pussinen PJ, Buhlin K. Association between periodontitis and risk of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and subjective cognitive decline: A case-control study. *J Clin Periodontol* 2018;45:1287-98.

69. <https://tabletki.ua/Склерозин/1029593/>.

70. Ide M, Harris M, Stevens A, Sussams R, Hopkins V, Culliford D, et al. Periodontitis and cognitive decline in Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2016;11(3):e0151081.

71. Ilievski, V.; Zuchowska, P.K.; Green, S.J.; Toth, P.T.; Ragozzino, M.E.; Le, K.; Aljewari, H.W.; O'Brien-Simpson, N.M.; Reynolds, E.C.; Watanabe,

K. Chronic oral application of a periodontal pathogen results in brain inflammation, neurodegeneration, and amyloid beta production in wild type mice. *PLoS ONE* 2018, 13, e0204941.

72. Jockusch J, Hopfenmüller W, Nitschke I. Chewing function and related parameters as a function of the degree of dementia: Is there a link between the brain and the mouth? *J Oral Rehabil.* 2021;48:1160–1172. <https://doi.org/10.1111/joor.13231>.

73. Kamer AR, Morse DE, Holm-Pedersen P, Mortensen EL, Avlund K. Periodontal inflammation in relation to cognitive function in an older adult Danish population. *J Alzheimers Dis* 2012;28:613–24.

74. Kanagasingama S, Chukkapallib S, Welbura R, Sim K. Singhrao. Porphyromonas gingivalis is a Strong Risk Factor for Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease Reports.* 2020; 4: 501–511. DOI 10.3233/ADR-200250.

75. Kandimalla R., Vallamkondu J., Corgiat E., Dip Gill K. Understanding Aspects of Aluminum Exposure in Alzheimer's Disease Development. *Brain Pathol.* 2016 Mar; 26(2): 139–154. doi: 10.1111/bpa.12333.

76. Kitamoto S., Nagao-Kitamoto H., Jiao Y. et al. (2020) The Intermucosal Connection between the Mouth and Gut in Commensal Pathobiont-Driven Colitis. *Cell*, 23;182(2): 447–462.e14. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.048.

77. Kiuchi S, Cooray U, Kusama T, Yamamoto T, Abbas H, Nakazawa N, et al. Oral Status and Dementia Onset: Mediation of Nutritional and Social Factors. *J Dent Res.* 2022 Apr 1;101(4):420–7.

78. Knopman DS, Petersen RC, Jack CR Jr. A brief history of “Alzheimer disease”: multiple meanings separated by a common name. *Neurology* 2019; 92: 1053–59.

79. Koji Naruishi TN. Biological effects of interleukin-6 on Gingival Fibroblasts: Cytokine regulation in periodontitis. *J Cell Physiol.* 2018 Sep;233(9):6393–400.

80. Kossioni A., Bellou O. Eating habits in older people in Greece: The role of age, dental status and chewing difficulties. *Archives of Gerontology and*



Geriatrics, Volume 52, Issue 2, March–April 2011, Pages 197-201.  
<https://doi.org/10.1016/j.archger.2010.03.017>.

81. Kossioni AE, Kossionis GE, Polychronopoulou A (2012) Oral health status of elderly hospitalised psychiatric patients. *Gerodontology* 29:272–283.  
<https://doi.org/10.1111/j.1741-2358.2012.00633.x>.

82. Koz'olkin OA, Reven'ko AV, Myedvyedkova SO. Alhorytm diahnostryky ta likuvannya dementsiyi : navch. posib. Zaporizhzhya: ZDMU, 2021; 96.

83. Kumar A, Sidhu J, Goyal A, Tsao JW. Alzheimer Disease. In *Treasure Island (FL)*; 2022.

84. Kumar J, Teoh SL, Das S, Mahaknaukrauh P. Oxidative stress in oral diseases: Understanding its relation with other systemic diseases. Vol. 8, *Frontiers in Physiology*. Frontiers Media S.A.; 2017.  
<https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00693>.

85. Lamphere A. Oral Health Management for Patients With Alzheimer's Disease. *Decisions in Dentistry*. 2022; Feb 9,  
<https://decisionsindentistry.com/article/oral-health-management-patients-with-alzheimers-disease>.

86. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2018;25(1):59-70.

87. Laugisch O, Johnen A, Maldonado A, Ehmke B, Burgin W, Olsen I, et al. Periodontal Pathogens and Associated Intrathecal Antibodies in Early Stages of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2018;66(1):105–14.

88. Laugisch O., Holtfreter B., Pink C., Samiet S., Völzke H., Kocher T. Polypharmacy and saliva volumes in the northeast of Germany — The Study of Health in Pomerania. *Community Dent. Oral Epidemiol*. 2021. № 00. P. 1-8.

89. Leal SC, Bittar J, Portugal A et al (2018) Medication in elderly people: its influence on salivary pattern, signs and symptoms of dry mouth. *Gerodontology* 27:129–133.



90. Leblhuber F, Huemer J, Steiner K, Gostner JM, Fuchs D. Correction to: Knock-on effect of periodontitis to the pathogenesis of Alzheimer's disease? Vol. 132, Wiener klinische Wochenschrift. Austria; 2020. p. 549–50.
91. Lee KH, Choi YY. Association between oral health and dementia in the elderly: A population-based study in Korea. *Sci Rep* 2019;9:14407.
92. Leko M.B., Perkovi'c M.N., Klepacc N., Strac D., Borove'ckic F., Pivac N., Hof P.R., Simic G. IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, and TNF $\alpha$  Single Nucleotide Polymorphisms in Human Influence the Susceptibility to Alzheimer's Disease Pathology. *Journal of Alzheimer's Disease*. 75 (2020) 1029–1047. DOI 10.3233/JAD-200056.
93. Li Y, Jiao Q, Xu H, Du X, Shi L, Jia F, Jiang H. Biometal dyshomeostasis and toxic metal accumulations in the development of Alzheimer's disease. *Front Mol Neurosci*. 2017;10:339. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00339>.
94. Libing Guo, Jiabin Xu, Yunhua Du, Weibo Wu. Effects of gut microbiota and probiotics on Alzheimer's disease. *Translational Neuroscience* 2021; 12: 573–580. DOI:10.1515/tnsci-2020-0203.
95. Little J.W. Dental management of patients with Alzheimer's disease. *General Dentistry* 2005; 53(4):289-96. July 2005 *General Dentistry* 53(4):289-96.
96. Liu S, Butler C, Ayton S, Reynolds E, Dashper S. *Porphyromonas gingivalis* and the pathogenesis of Alzheimer's disease, *Critical Reviews in Microbiology*, 2023. DOI: 10.1080/1040841X.2022.2163613.
97. Liu, X.X.; Jiao, B.; Liao, X.X.; Guo, L.N.; Yuan, Z.H.; Wang, X.; Xiao, X.W.; Zhang, X.Y.; Tang, B.S.; Shen, L. Analysis of Salivary Microbiome in Patients with Alzheimer's Disease. *J. Alzheimers Dis*. 2019, 72, 633–640.
98. Lokanathan Y, Omar N, Ahmad Puzi NN, Saim A, Hj Idrus R. Recent Updates in Neuroprotective and Neuroregenerative Potential of *Centella asiatica*. *Malays J Med Sci*. 2016 Jan;23(1):4-14. PMID: 27540320; PMCID: PMC4975583.
99. Lukiw WJ, Kruck ThPA, Percy ME, Pogue AI, Alexandrov PN, Walsh WJ, Sharfman NM, Jaber VR, Zhao Yu, Li W, Bergeron C, Culicchia F, Fang ZH,

McLachlan DRC. Aluminum in neurological disease – a 36 year multicenter study. *J Alzheimers Dis Parkinsonism*. 2019; 8 (6): 457. <https://doi.org/10.4172/2161-0460.1000457>.

100. Luk"yanets' OO. Khvoroba Al'tsheymera: suchasni hipotezy patohenezu, perspektyvy rozroblennya novitnikh metodiv rann'oyi diahnostryky ta likuvannya. *Bulletin of the National Academy of Sciences of Ukraine*. 2021. (4): 22-28. doi: <https://doi.org/10.15407/visn2021.04.022>.

101. Ma K.S., Hasturk H., Carreras I., Dedeoglu A., Veeravalli J.J., Huang J.Y., Kantarci A., Wei J.C. Dementia and the risk of periodontitis: a population-based cohort study. *J Dent Res*, 101 (2022), pp. 270-277, 10.1177/00220345211037220.

102. Maldonado A., Laugisch O., Bürgin W., Sculean A., Eick S. Clinical periodontal variables in patients with and without dementia—a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Invest*, 22 (2018), pp. 2463-2474, 10.1007/s00784-018-2523-x.

103. Marchini L, Ettinger R, Caprio T, Jucan A. Oral health care for patients with Alzheimer's disease: an update. *Spec Care Dent*. 2019;39(3):262-73. <https://doi.org/10.1111/scd.12375>.

104. Marta R, Paula LJ, Sofia VA, Júlio PJ, Amaral B et al. Association of *Porphyromonas Gingivalis*, a Major Periodontopathic Bacteria, in Patients with Alzheimer's Disease. *Int J Oral Dent Health*. 2021; 7: 131. doi.org/10.23937/2469-5734/1510131.

105. Marta R, Paula LJ, Sofia VA, Júlio PJ, Amaral B et al. Association of *Porphyromonas Gingivalis*, a Major Periodontopathic Bacteria, in Patients with Alzheimer's Disease. *Int J Oral Dent Health*. 2021; 7: 131. doi.org/10.23937/2469-5734/1510131.

106. Martande S.S., Pradeep A.R., Singh S.P., Kumari M., Suke D.K., Raju A.P., Naik S.B., Singh P., Guruprasad C.N., Chatterji A. Periodontal health condition in patients with Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*, 29 (2014), pp. 498-502, 10.1177/1533317514549650.

107. Martin-Cabezas R., Davideau J.-L., Tenenbaum H., Huck O. Clinical efficacy of probiotics as an adjunctive therapy to non-surgical periodontal treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *n Journal of Clinical Periodontology*, 11 March 2016. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12545>.

108. Matuq Badri S, Felemban EH, Alnajjar GK, Alotaibi FM, Aljahdali ST, Maher YA, Fathi A. Effectiveness of probiotic lozenges and Chlorhexidine mouthwash on plaque index, salivary pH, and *Streptococcus mutans* count among school children in Makkah, Saudi Arabia. *Saudi Dent J*. 2021 Nov;33(7):635-641. doi: 10.1016/j.sdentj.2020.05.006. Epub 2020 Jun 3. PMID: 34803312; PMCID: PMC8589601.

109. Maurer K, Rahming S, Prvulovic D. Dental health in advanced age and Alzheimer's Disease: A possible link with bacterial toxins entering the brain? *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2018;282(June):132–3.

110. Maurer K, Rahming S, Prvulovic D. Dental health in advanced age and Alzheimer's disease: A possible link with bacterial toxins entering the brain? *Psychiatry Res Neuroimaging* 2018;282:132-3.

111. Mazur I, Vakhnenko M. The century of Ukrainian dentistry: achievements and current challenges. *Ukrainian Medical News*. 2020 Jan; 1(84):70-6. DOI: 10.32471/umv.2709-6432.84.133.

112. McNamara G, Millwood J, Rooney YM, Bennett K. Forget me not—the role of the general dental practitioner in dementia awareness. *Br Dent J*. 2017;217:245-8.

113. Mesa-Herrera F, Taoro-González L, Valdés-Baizabal C, Diaz M, Marín R. Lipid and Lipid Raft Alteration in Aging and Neurodegenerative Diseases: A Window for the Development of New Biomarkers. *Int J Mol Sci*. 2019 Aug; 20(15):1-27. doi: 10.3390/ijms20153810.

114. Miu A, Benga O. Aluminum and Alzheimer's disease: A new look. *Journal of Alzheimer's disease*. 2006; 10 (2-3): 179-201. DOI 10.3233/JAD-2006-102-306.

115. Mold MJ, O'Farrell A, Morris B, Exley C. Aluminum and Tau in Neurofibrillary Tangles in Familial Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis Rep.* 2021 Apr 9;5(1):283-294. doi: 10.3233/ADR-210011. PMID: 34113785; PMCID: PMC8150251.
116. More I.M., Freitas U., Rutenberg D. Positive Effects of Soy Lecithin-Derived Phosphatidylserine plus Phosphatidic Acid on Memory, Cognition, Daily Functioning, and Mood in Elderly Patients with Alzheimer's Disease and Dementia. *Adv. Ther.* (2014) 31:1247–1262. doi:10.1007/s12325-014-0165-1.
117. Naorungroj S, Schoenbach VJ, Beck J, Mosley TH, Gottesman RF, Alonso A, et al. Cross-sectional associations of oral health measures with cognitive function in late middle-aged adults: A community-based study. *J Am Dent Assoc* 2013;144:1362-71.
118. Napeñas J. J., Brennan M.T., Elad S. Oral Manifestations of Systemic Diseases. *Dermatol Clin* 38 (2020) 495–505. <https://doi.org/10.1016/j.det.2020.05.010>.
119. Ng A., Tam W.W., Zhang M.W., Ho C.S., Husain S.F., McIntyre R.S., Ho R.C. IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF-  $\alpha$  and CRP in Elderly Patients with Depression or Alzheimer's disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Scientific Reports.* 2018; 8 (1): 1-12. DOI:10.1038/s41598-018-30487-6.
120. Niesten D., Witter D., Bronkhorst E., Creugers N. Validation of a Dutch version of the Geriatric Oral Health Assessment Index (GOHAI-NL) in care-dependent and care-independent older people. *BMC Geriatrics.* (2016) 16:53. DOI 10.1186/s12877-016-0227-0.
121. Noble JM, Scarmeas N, Celenti RS, Elkind MS V, Wright CB, Schupf N, et al. Serum IgG antibody levels to periodontal microbiota are associated with incident Alzheimer disease. *PLoS One.* 2017;9(12):e114959.
122. Noble JM, Scarmeas N, Papapanou PN. Poor oral health as a chronic, potentially modifiable dementia risk factor: Review of the literature topical

collection on dementia. Vol. 13, Current Neurology and Neuroscience Reports. Current Medicine Group LLC 1; 2018.

123. Okamoto N, Morikawa M, Amano N, Yanagi M, Takasawa S, Kurumatani N. Effects of tooth loss and development of mild Memory impairment in the Fujiwara-Kyo study of Japan: A nested case-control study. *J Alzheimer's Dis* 2017;55:575-83.

124. Olsen Ingar, Singhrao K. Sim. Low levels of salivary lactoferrin may affect oral dysbiosis and contribute to Alzheimer's disease: A hypothesis. *Medical Hypotheses*. Volume 146, January 2021, 110393. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110393>.

125. Ortega-Martínez J, Cedeño-Salazar R, Requena C, Tost M & Lluch A. Alzheimer's disease: oral manifestations, treatment and preventive measures. *J Oral Res* 2014; 3(3): 184-189.

126. Palacio S, Marín JM, Echeverry AA, Duque KD, Jaramillo G, Luna E. Salivary characteristics in patients with familial Alzheimer's disease due to E280A mutation. *Rev Fac Odontol Univ Antioq*. 2018; 29 (2): pp.-pp. DOI: <http://dx.doi.org/10.17533/udea.rfo.v29n2a6>.

127. Palacio S, Marín JM, Echeverry AA, Duque KD, Jaramillo G, Luna E. Salivary characteristics in patients with familial Alzheimer's disease due to E280A mutation. *Rev Fac Odontol Univ Antioq*. 2018; 29 (2): 343-361. DOI: <http://dx.doi.org/10.17533/udea.rfo.v29n2a6>.

128. Panzarella V, Mauceri R, Baschi R, Maniscalco L, Campisi G, Monastero R. Oral Health Status in Subjects with Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: Data from the Zabút Aging Project. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2020;1-11.

129. Park E., Na H.S., Jeong S., Chung J. Xylitol stimulates saliva secretion via muscarinic receptor signaling pathway. *International Journal of Oral Biology*. 2019; 44 (2): 62-70. DOI : <https://doi.org/10.11620/IJOB.2019.44.2.62>.

130. Pedersen AML, Sørensen CE, Proctor GB, Carpenter GH, Ekström J. Salivary secretion in health and disease. *J Oral Rehabil.* 2018;45(9):730–46. <https://doi.org/10.1111/joor.12664>.
131. Phoemsapthawee J., Watthanaree A., Prasertsri P., Sathalalai P., Leelayuwat N. Does Gotu kola supplementation improve cognitive function, inflammation, and oxidative stress more than multicomponent exercise alone? – a randomized controlled study. *Journal of Exercise Rehabilitation* 2022; 18(5): 330-342. Published online: October 26, 2022. <https://doi.org/10.12965/jer.2244388.194>.
132. Phosphatidylcholine and Lecithin. e Alzheimer's Drug Discovery Foundation (ADDF). 2014 November 14. [https://www.alzdiscovery.org/uploads/cognitive\\_vitality\\_media/Phosphatidylcholine-and-Lecithin-Cognitive-Vitality-For-Researchers.pdf](https://www.alzdiscovery.org/uploads/cognitive_vitality_media/Phosphatidylcholine-and-Lecithin-Cognitive-Vitality-For-Researchers.pdf).
133. Poole S, Singhrao SK, Chukkapalli S, Rivera M, Velsko I, Kesavalu L, et al. Active invasion of *Porphyromonas gingivalis* and infection-induced complement activation in ApoE<sup>-/-</sup> mice brains. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2014;43(1):67–80.
134. Poole S, Singhrao SK, Kesavalu L, Curtis MA, Crean S. Determining the Presence of Periodontopathic Virulence Factors in Short-Term Postmortem Alzheimer's Disease Brain Tissue. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2013;5(4):665–77.
135. Popovac A, Mladenović I, Krunić J, Trifković B, Todorović A, Milašin J, et al. Apolipoprotein ε4 Allele and Dental Occlusion Deficiency as Risk Factors for Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2020;74(3):797–802.
136. Popovac A, Stančić I, Despotović N, Nikolić N, Stefanova E, Milašin J. Difference in apolipoprotein E genotype distribution between dentate and edentulous elderly patients with Alzheimer disease. *Genetika.* 2016;48(2):699-706.
137. Prasad A.s.V. The Essentials of Biochemistry of the Proteins as Related to Alzheimer's Disease: A Review. 2020; 29 (1): 34-49. DOI: 10.9734/IJBCRR/2020/v29i130163.

138. Pruntel S.M., van Munster B.C., de Vries J.J., Vissink A., Visser A. Oral Health as a Risk Factor for Alzheimer Disease. *J Prev Alz Dis* 2023; Published online June 28, 2023, <http://dx.doi.org/10.14283/jpad.2023.82>.
139. Puttarak P, Dilokthornsakul P, Saokaew S et al. (2017) Effects of *Centella asiatica* (L.) Urb. on cognitive function and mood related outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sci Rep* 7, 10646. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28878245>.
140. Rajmohan R, Reddy PH. Amyloid-Beta and Phosphorylated Tau Accumulations Cause Abnormalities at Synapses of Alzheimer's disease Neurons. Vol. 57, *Journal of Alzheimer's Disease*. IOS Press; 2017. p. 975–99.
141. Ramanathan K, Antognini D, Combes A, Paden M, Zakhary B, Ogino M, et al. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-research that is available on the COVID-19 resource centre - including this for unrestricted research re-use a. 2020;(January):19–21.
142. Ranjan R, Rout M, Mishra M, Kore SA. Tooth loss and dementia: An oro-neural connection. A cross-sectional study. *J Indian Soc Periodontol* 2019;23:158-62.
143. Relationship between Geriatric Oral Health Assessment Index (GOHAI) and Oral Health Status of the Institutionalized Elderly in Mangalore, India. Ravi P, Rao A, Rajesh G, Shenoy R, Pai BM. *Indian J Public Health*. 2019;10:147–110.
144. Ribeiro GR, Costa JL, Bovi Ambrosano GM, Rodrigues Garcia RC. Oral health of the elderly with Alzheimer's disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012;114:338-43.
145. Riviere G, Riviere KH, Smith KS. Molecular and immunological evidence of oral *Treponema* in the human brain and their association with Alzheimer's disease. *Oral Microbiol Immunol*. 2002;17(2):113–8.



146. Robbins M, Clayton E, Kaminski Schierle GS. Synaptic tau: A pathological or physiological phenomenon? Vol. 9, *Acta Neuropathologica Communications*. BioMed Central Ltd; 2021.
147. Rolim T de S, Fabri GMC, Nitrini R et al (2014) Evaluation of patients with Alzheimer's disease before and after dental treatment. *Arq Neuropsiquiatr* 72:919–924. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20140140>.
148. Rolim T de S., Fabri GMC, Nitrini R et al (2014) Oral infections and orofacial pain in Alzheimer's disease: a case-control study. *J Alzheimers Dis* 38:823–829. <https://doi.org/10.3233/JAD-131283>
149. Rozas N.S.; Sadowsky J.M.; Jeter C.B. Strategies to improve dental health in elderly patients with cognitive impairment: A systematic review. *J. Am. Dent. Assoc.* 2017, 148, 236–245.
150. Ruth N., Hashim E., Fezah O., Hasanain F., Nithiyah M., Hasnah B. Probiotics for Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Nutrients*. 2022; 14: 20. <https://doi.org/10.3390/nu14010020>.
151. Ryder MI. Porphyromonas gingivalis and Alzheimer disease: Recent findings and potential therapies. *J Periodontol*. 2020; 91 (Suppl. 1): 45-49. <https://doi.org/10.1002/JPER.20-0104>.
152. Ryder MI. Porphyromonas gingivalis and Alzheimer disease: Recent findings and potential therapies. *J Periodontol*. 2020; 91 (Suppl. 1): 45-49. <https://doi.org/10.1002/JPER.20-0104>.
153. Salkov VN, Khudoyerkov RM. The role of aluminum and lead in the development of Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Arkhiv Patologii*. 2021; 83 (3): 56-61. <https://doi.org/10.17116/patol20218303156>.
154. Sansores-España D, Carrillo-Avila A, Melgar-Rodriguez S, DíazZuñiga J, Martínez-Aguilar V. Periodontitis and alzheimer's disease. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2021 Jan 1;26 (1):e43-8.
155. Scannapieco FA, Cantos A. Oral inflammation and infection, and chronic medical diseases: implications for the elderly. *Periodontol* 2000. 2016 Oct;72(1):153–75.



156. Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med.* 2016 Jun;8(6):595–608.
157. Shah A.F., Morris J.A., Wray M. Pathogenesis of Alzheimer's disease: Multiple interacting causes against which amyloid precursor protein protects. *Medical Hypotheses.* Volume 143, October 2020, 110035. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110035>.
158. Siddiqui, M.S.; Francois, M.; Rainey-Smith, S.; Martins, R.; Masters, C.L.; Ames, D.; Rowe, C.C.; Macaulay, L.S.; Fenech, M.F.; Leifert, W.R. Evaluation of GammaH2AX in Buccal Cells as a Molecular Biomarker of DNA Damage in Alzheimer's Disease in the AIBL Study of Ageing. *Life* 2020, 10, 141. <https://doi.org/10.3390/life10080141>.
159. Sims, R.; Hill, M.; Williams, J. The multiplex model of the genetics of Alzheimer's disease. *Nat. Neurosci.* 2020, 23, 311–322.
160. Singh M, Sharma A, Parkar SM, Bahurupi YA, Aggarwal P, Katre R. Does Nutritional Status Affects Oral Health Related Quality of Life Among Elderly? A Cross-Sectional Study at A Tertiary Care Health Centre, Rishikesh, India. *Natl J Community Med* 2022;13(10):705-709. DOI: 10.55489/njcm.131020222306.
161. Singhrao SK, Harding A, Chukkapalli S, Olsen I, Kesavalu L, Crean S. Apolipoprotein E Related Co-Morbidities and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2016;51:935–48.
162. Skalny A., Aschner M., Jiang Y., Gluhcheva Y., Tizabi Y., Lobinski R., Tinkov A. Molecular mechanisms of aluminum neurotoxicity: Update on adverse effects and therapeutic strategies. *Neurotoxicity of pesticides, 2021, Advances in Neurotoxicology*, DOI 10.1016/bs.ant.2020.12.001/
163. Sochocka M, Zwolińska K, Leszek J. The infectious etiology of Alzheimer's disease. *Curr Neuropharmacol* 2017;15:996-1009.
164. Sokolova LK, Zherd'ova NM, Chaban OS, Sirenko YUM, Kholin VO. Demetsiya i khvoroba Al'ts•heymera: aktsent na profilaktyku prohresuvannya kohnityvnykh rozladiv. *Zdorov"ya Ukrayiny.* 2021; 4: 11–13.

165. Sørensen CE, Hansen NL, Mortensen EL, Lauritzen M, Osler M, Pedersen AML. Hyposalivation and poor dental health status are potential correlates of age-related cognitive decline in late midlife in Danish men. *BMC Geriatrics* (2021) 21:245 Page 7 of 8. *Front Aging Neurosci.* 2018;10:10. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00010>.

166. Soria Lopez JA, González HM, Léger GC. Alzheimer's disease. *Handbook of clinical neurology*, 2019; 167: 231–255. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804766-8.00013-3>.

167. Soumyanath A., Zhong Yong-Ping, Henson E., Wadsworth T., Bishop J., Gold G. Bruce, Quinn F. Joseph. Centella asiatica Extract Improves Behavioral Deficits in a Mouse Model of Alzheimer's Disease: Investigation of a Possible Mechanism of Action. *International Journal of Alzheimer's Disease*. Volume 2012, Article ID 381974, 9 pages. doi: 10.1155/2012/381974.

168. State of World Population report 2023 (UNFPA) [https://ukraine.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/swop2023-english-230329-web\\_5.pdf](https://ukraine.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/swop2023-english-230329-web_5.pdf).

169. Stein Sparks P, Steffen MJ, Smith C, Jicha G, Ebersole JL, Abner E, et al. Serum antibodies to periodontal pathogens are a risk factor for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*. 2012;8(3):196–203.

170. Subbiah GK, Gopinathan NM. Is silver diamine fluoride effective in preventing and arresting caries in elderly adults? A systematic review. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2018;8:191–199.

171. Sweeney MD, Montagne A, Sagare AP, et al. Vascular dysfunction – the disregarded partner of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2019; 15: 158-67.

172. Taati Moghadam M, Amirmozafari N, Mojtahedi A, Bakhshayesh B, Shariati A, Masjedan Jazi F. Association of perturbation of oral bacterial with incident of Alzheimer's disease: A pilot study. *J Clin Lab Anal*. 2022;36:e24483. doi:10.1002/jcla.24483.

173. Tabrett, A.; Horton, M.W. The influence of host genetics on the microbiome. *F1000Research* 2020, 9, 84.
174. Teixeira FB, Saito MT, Matheus FC, Prediger RD, Yamada ES, Maia CSF, et al. Periodontitis and Alzheimer's disease: A possible comorbidity between oral chronic inflammatory condition and neuroinflammation. *Front Aging Neurosci.* 2017 Oct 10;9-16.
175. Thomas Ph., Hecker J., Faunt J., Fenech M. Buccal micronucleus cytome biomarkers may be associated with Alzheimer's disease. *Mutagenesis* vol. 22 no. 6 pp. 371–379, 2007 20 August 2007. doi:10.1093/mutage/gem029
176. Venkatesan A., Sylvea V. Annie, Ramalingam S., Seenivasan M. Kumar, Narasimhan M. Evaluation of Oral Health Status Using the Geriatric Oral Health Assessment Index Among the Geriatric Population in India: A Pilot Study. *Cureus.* 2020 Mar; 12(3): e7344. Published online 2020 Mar 20. doi: 10.7759/cureus.7344.
177. Verdile G, Keane KN, Cruzat VF, Medic S, Sabale M, Rowles J, et al. Inflammation and Oxidative Stress: The Molecular Connectivity between Insulin Resistance, Obesity, and Alzheimer's Disease. Vol. 2015, *Mediators of Inflammation.* Hindawi Publishing Corporation; 2015.
178. WHO (2021) Dementia. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>.
179. Wu H, Qiu W, Zhu X, Li X, Xie Z, Carreras I, et al. The Periodontal Pathogen *Fusobacterium nucleatum* Exacerbates Alzheimer's Pathogenesis via Specific Pathways. *Front Aging Neurosci.* 2022 Jun 23;14.
180. Wu T. David, Cho Ye Won, Spalti D. Matthew, Bishara M., Nguyen T. Thomas. The link between periodontitis and Alzheimer's disease – emerging clinical evidence, *Dentistry Review*, 2023; Volume 3, Issue 1, 100062. ISSN 2772-5596. <https://doi.org/10.1016/j.dentre.2022.100062>.
181. Wu YF, Lee WF, Salamanca E, Yao WL, Su JN, Wang SY, et al. Oral microbiota changes in elderly patients, an indicator of alzheimer's disease. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(8).

182. Yashkin A., Akushevich I., Yashin A., Gorbunova G., Ukraintseva S., Fungal Infections, Use of Antifungal Agents, and The Risk of Alzheimer's Disease, Innovation in Aging, Volume 6, Issue Supplement\_1, November 2022, Pages 1–2, <https://doi.org/10.1093/geroni/igac059.002>.

183. Yoo JJ, Yoon JH, Kang MJ, Kim M, Oh N. The effect of missing teeth on dementia in older people: A nationwide population -based cohort study in South Korea. BMC Oral Health 2019;19:61.

184. Zhang J., Wang Z., Li Y., Yu P. Cao X., Xu X., Xu S., Li S., Huang G., Liu X. Effects of a Caregiver Training Program on Oral Hygiene of Alzheimer's Patients in Institutional Care. JAMDA. Volume 22, Issue 7, P1429-1434.E1, July 2021. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jamda.2020.12.042>

185. Zhu G.; Zhao J.; Zhang H.; Chen W.; Wang G. Probiotics for Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Foods. 2021, 10, 1672. <https://doi.org/10.3390/foods10071672>.

186. Анохіна ГА, Харченко ВВ, Лопух ІЯ, Коруля ІА. Метаболічний синдром і дивовижні молекули рослинного світу. Здоров'я України. 2019; березень: 22-23. [https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2019/Endo\\_1\\_2019/Endo\\_1\\_2019\\_str\\_22\\_23.pdf](https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2019/Endo_1_2019/Endo_1_2019_str_22_23.pdf)

187. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: методические рекомендации / Левицкий А. П., Деньга О. В., Макаренко О. А. [и др.] Одесса: КП ОГТ, 2010. 16 с.

188. Бойчук ЮД. Загальна теорія здоров'я та здоров'язабезпечення. Харків; 2017. 488 с.

189. Галушко О.А., Лоскутов О.А., Тріщинська М.А., Кучинська І.А., Болюк М.В. Аналіз причин ускладненого перебігу COVID-19 у пацієнтів із цукровим діабетом. Медицина невідкладних станів. 2021; 187 (4): 26-34. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.4.2021.237723>.

190. Годованець О.І., Мороз А.В., Попеску Д.Г. Застосування пробіотиків у стоматології. Клінічна та експериментальна патологія. 2016; Том XV, 2 (56). 206-209.

191. Годованець ОІ, Вітьковський ОО. Ефективність застосування удосконаленого способу лікування гострого одонтогенного періоститу в дітей. Клінічна та експериментальна патологія. 2023; 22 (1) 63-68. DOI:10.24061/1727-4338.XXII.1.83.2023.10.

192. Голованова І.А., Белікова І.В., Ляхова Н.О. Основи медичної статистики : навч. посібник для аспірантів та клінічних ординаторів. Полтава, 2017. 113 с.

193. Гончарук СВ. Експериментально-клінічне обґрунтування застосування лікувально-профілактичних засобів з коріння цикорію при захворюваннях слизової оболонки порожнини рота : дис. ... канд.мед.наук, 14.01.22 – стоматологія. Одеса, 2008. 130 с.

194. Гороховская Ю.В., Деньга Э.М., Шнайдер С.А. Биофизические показатели твёрдых тканей зубов и тканей пародонта у детей в процессе ортодонтического лечения съёмными аппаратами. Вісник стоматологі. 2019; 33 (3): 35-38. DOI 10.35220/2078-8916-2019-33-3-35-38.

195. Деньга О.В. Метод оценки поверхностного заряда плазматических мембран клеток буккального эпителия у детей / О.В. Деньга // Вісник стоматології. – 1997. – № 3. – С. 450-452.

196. Деньга О.В. Оценка адаптационно-компенсаторных реакций при стоматологических заболеваниях у детей. Вісник стоматології. 1998. 1: 93-96.

197. Деньга ОВ, Дорош ІВ, Макаренко ОА, Рожко ПД. Експериментальне обґрунтування лікувально-профілактичних заходів при комплексному стоматологічному лікуванні дітей з ювенільним ревматоїдним артритом. Colloquium-journal. 2021; 23(110): 50-53. DOI: 10.24412/2520-6990-2021-23110-50-53.

198. Дудченко МО, Нидзельський МЯ, Ступак ОП, Доші Н. Особливості лікування хронічного генералізованого катарального гінгівіту у

пацієнтів молодого віку з використанням пребіотика «Леквін». Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2018; 268-72.

199. Ємельянова Н.Ю. Стоматологічний супровід хворих з високим та дуже високим ризиком серцево-судинних захворювань у питаннях гігієнічного догляду за порожниною рота. Український медичний часопис. 1–2 (147–148) – I–IV 2022. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.147.228553. [www.umj.com.ua/uk/publikatsia-228553-stomatologichnij-suprovid-hvorih-z-visokim-ta-duzhe-visokim-rizikom-sertsevo-sudinnih-zahvoryuvan-u-pitannya-gigiyenichnogo-doglyadu-za-porozhniinoyu-rotu](http://www.umj.com.ua/uk/publikatsia-228553-stomatologichnij-suprovid-hvorih-z-visokim-ta-duzhe-visokim-rizikom-sertsevo-sudinnih-zahvoryuvan-u-pitannya-gigiyenichnogo-doglyadu-za-porozhniinoyu-rotu).

200. Закон України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» / Відомості Верховної Ради України. Офіц. вид. 2006; 27: 990, ст. 230.

201. Золотухіна О.Л.; Романова Ю.Г.; Шнайдер С.А. Характеристика змін мікрофлори пародонтальних кишень після комплексного лікування тютюнозалежних пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом на тлі хронічного гіперацидного гастриту. Вісник стоматології. 2020; 3 (112): 30-35. DOI 10.35220/2078-8916-2020-37-3-30-35.

202. Зубачик ВМ, Фурдичко АІ, Борис ГЗ, СкибаВЯ, Макаренко ОА. Пародонтопротекторна ефективність антидисбіотичного гепатопротектора «леквіна» у хворих на гепато-біліарну патологію. Вісник стоматології. 2017; 4: 26-29.

203. Кананович ТМ. Клінічні особливості та оцінка ефективності лікування генералізованого пародонтита в осіб похилого віку. Дис. на здобуття наук. ст.. кандидат медичних наук, 14.01.22 – стоматологія. Київ, 2014. 163 с.

204. Кананович ТН, Воронина ІЕ. Проблема состояния тканей пародонта у лиц пожилого и старческого возраста. Сучасна стоматологія. 2018; 1: 30-33.

205. Колеснікова О.В., Запровальна О.Є., Лавренко Т.А. «Мікробіота – здоров'я» в літніх людей: чи існує взаємозв'язок? Рациональна фармакотерапія. 2019; 1-2 (50-51): 51-56.

206. Колупаева Т.В., Посохов Н.Ф., Ищенко О.С. Цитобиофизические характеристики клеточных ядер буккального эпителия у больных с фармакорезистентными формами прозопалгий. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна. Серія: біологія.* 2014; 21 (1112): 123-126.

207. Комариця ОЙ. Динаміка електрофоретичної активності клітин буккального епітелію при використанні модифікованого знімного протеза з гідрогелем на основі адгезивно активного полімеру «Акрилан-ЛПІ» із антисептичним засобом при хронічному генералізованому пародонтиті. *Український стоматологічний альманах.* 2016; 1 (3): 47-50.

208. Котельбан АВ Оцінка ефективності лікування хронічного катарального гінгівіту в дітей за умов цукрового діабету. *Клінічна стоматологія.* 2017. 1: 39-44. DOI 10.11603/2311-9624.2017.1.7535.

209. Краснокутський О.А., Гасюк П.А., Гончарук-Хомин М.Ю. Аналіз поширеності рецесій серед стоматологічних пацієнтів з урахуванням асоційованих вікових, ятрогенних і патологічних змін стоматологічного статусу. *Український стоматологічний альманах.* 2022. 1: 12-19.

210. Куцевляк ВФ, Лахтін ЮВ. Індексна оцінка пародонтального статусу: навч. посіб. Суми : ВВП "Мрія", 2015. 104 с.

211. Левицкий А. П. Методы определения активности эластазы и ее ингибиторов: методические рекомендации / А. П. Левицкий, А. В. Стефанов. К.: ГФЦ, 2002. 15 с.

212. Левицкий А. П. Саливация у здоровых лиц разного возраста и у стоматологических больных / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, Л. Н. Россаханова. *Вісник стоматології.* 2005 (Спецвипуск), 2: 7-8.

213. Левицкий А.П., Макаренко О.А., Селиванская И.А., Иванов В.С., Николаева А.В., Томилина Т.В. Лечебное действие антидисбиотического препарата «Квертулидон» на состояние тканей полости рта крыс при антихеликобактерной терапии. *Актуальні проблеми транспортної медицини.* 2015; 2 (40); 137-143.

214. Лук'янець О.О. Хвороба Альцгеймера: сучасні гіпотези патогенезу, перспективи розроблення новітніх методів ранньої діагностики та лікування. Вісник НАН України, 2021, № 4. 22-28. doi: <https://doi.org/10.15407/visn2021.04.022>

215. Люговская А. В. Применение молекулярно-генетического метода в диагностике болезней пародонта / А. В. Люговская, Н. А. Юдина, С. А. Костюк // Медицинский журнал. – 2008. - №4. – С. 38-41.

216. Макаренко ОА, Хромагіна ЛМ, Ходаков ІВ, Майкова ГВ, Мудрик ЛМ, Кіка ВВ, Могілевська ТВ Методи дослідження стану кишечника та кісток у лабораторних щурів: довідник. Одеса, 2022. 83 с.

217. Медична мікробіологія. Посібник з мікробних інфекцій: патогенез, імунітет, лабораторна діагностика та контроль: 19-е видання: у 2 томах. Том 1 / Майкл Р. Барер, Вілл Ірвінг, Ендрю Свонн, Нелюн Перера. 448 с.

218. Мельник С.В., Зомбор К.В., Мельник В.С. Дослідження мотивації пацієнтів, які звертаються за ортодонтичною допомогою. Вісник Української медичної стоматологічної академії "Актуальні проблеми сучасної медицини"». 2022; Том 22, 3 (79): 90-95.

219. Методичні рекомендації. Експериментальне вивчення токсичної дії та специфічної ефективності засобів для догляду за порожниною рота / Терешина Т.П., Косенко К.М., Левицький А.П., Мозгова Н.В., Близнюк Г.О. – Київ, ДФЦ МОЗ України. – 2003. – С. 22-23.

220. Ніколішина Е.В., Марченко А.В., Іленко Н.М., Литовченко І.Ю. Місцеве лікування хронічного кандидозного стоматиту. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020; Том 5, 2 (24): 121-124. DOI: 10.26693/jmbs05.02.121.

221. Новицька ІК. Патогенетичні аспекти порушення функції слинних залоз, їх роль у розвитку стоматологічної патології та шляхи корекції (експериментально-клінічне дослідження) : дис. на здобуття наук. ст. доктора мед. наук : 14.01.22 Стоматологія. Одеса, 2014. 310 с.



222. Павленко Е.М., Білоклицька Г.Ф., Ашаренкова О.В., Копчак О.В., Черняк С.Я. Шляхи вдосконалення організації стоматологічних лікувально-профілактичних заходів в осіб похилого та старечого віку. *Oral and General Health*. 2023. 4 (2). 10-13. DOI: <https://doi.org/10.22141/ogh.4.2.2023.156>.

223. Падалка А. І. Особливості профілактики карієсу постійних зубів у дітей, які проживають в регіонах із підвищеним вмістом фтору в питній воді. Тези за матеріалами: XII Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених "Актуальні питання клінічної медицини" (м. Запоріжжя, 26 жовт. 2018 р.). Запоріжжя, 2018. 74–75.

224. Патент на корисну модель № 126847. Мукозо-адгезивний гель для стоматології "Квертулідон" / Левицький АП., Селиванська ІО, Томіліна ТВ, Ступак ОП, Васюк ВЛ. - u201800386. Заявл. 15.01.2018: Опубл. 10.07.2018. Бюл. № 13. <https://iprop-ua.com/inv/68wjgz16/>.

225. Петерсен ПЕ, Леус ПА, Борисенко ЛГ. Улучшение стоматологического здоровья пожилых людей – стратегия стоматологической программы ВОЗ. *Dental Forum*. 2005; 3 (15): 5-15.

226. Попович І. Ю., Петрушанко Т.О. Об'єктивізація стану пародонта та ступеня рухомості зубів. *Вісник проблем біології і медицини* 2016. Вип. 2, Том 1 (128). С. 258-260.

227. Порівняльна гепатопротекторна ефективність флаванвмісних антидисбіотичних засобів у щурів з токсичним гепатитом / В.Л. Васюк, А.І. Фурдичко // *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2017; 2 (48): 60-65.

228. Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах. *Офіційний вісник України*. 2012; 24: 82 (Нормативний документ Міністерства освіти, науки, молоді та спорту України. Наказ від 01.03.2012 № 249).

229. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R–statistics) / В.Г. Гур'янов, Ю.Є. Лях, В.Д. Парій, О.В. Короткий, О.В. Чалий, К.О. Чалий, Я.В. Цехмістер : Навчальний посібник. К. : Вістка, 2018. 208 с.

230. Рейзвих О.Э. Уровень оказания стоматологической помощи – важный оценочный критерий здоровья населения. Вісник стоматології. 2012; 2: 132-135.
231. Ризаев ЖА, Асадуллаев НС, Абдувакилов ЖУ. Динамика возрастных показателей физико-химического состава ротовой жидкости у лиц пожилого и старческого возраста. Вісник проблем біології і медицини. 2018, 3 (145): 382-385. DOI 10.29254/2077-4214-2018-3-145-382-385.
232. Савичук Н.О. Колонізаційна резистентність порожнини рота. Український медичний часопис. 2012, 4 (90): 57-63.
233. Савичук НО. Мікробіом порожнини рота та його роль у підтриманні загального й стоматологічного здоров'я. Здоров'я України. 2021; 4: 57. [https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2021/ZU\\_4\\_2021/ZU\\_4\\_2021\\_st57.pdf](https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2021/ZU_4_2021/ZU_4_2021_st57.pdf)
234. Соколова ЛК, Жердова НМ, Чабан ОС, Сіренко ЮМ, Холін ВО Деменція і хвороба Альцгеймера: акцент на профілактику прогресування когнітивних розладів. Здоров'я України. 2021; 4: 11–13. [https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2021/Endo\\_4\\_2021/Ендо\\_4\\_2021\\_11-13.pdf](https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2021/Endo_4_2021/Ендо_4_2021_11-13.pdf).
235. Терапевтична стоматологія: у 4 томах. – Том 3. Захворювання пародонта: підручник / М.Ф. Данилевський, А.В. Борисенко, М.Ю. Антоненко та ін.; за ред. А.В. Борисенка. Київ, Медицина, 2018. 624 с.
236. Ткаченко О.В., Соколенко В.М., Мамажонов А., Медведь Л.М., Мамадалієв І. Етнічні та етно-вікові особливості перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2020; 20 (1): 72-75.
237. Трихліб В.І., Казмірчук А.П., Грушкевич В.В., Буракова Т.В. Нова коронавірусна інфекція (COVID-19): симптоми, лабораторні показники крові у тяжкохворих та померлих. Медицина невідкладних станів. 2021; 187 (4): 13-22. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.4.2021.237722>.
238. Хиць АР. Когнітивні порушення: рання діагностика та особливості лікування. Український медичний часопис. 2021; грудень.

[www.umj.com.ua/uk/publikatsia-223223-kognitivni-porushennya-rannya-diagnostika-ta-osoblivosti-likuvannya](http://www.umj.com.ua/uk/publikatsia-223223-kognitivni-porushennya-rannya-diagnostika-ta-osoblivosti-likuvannya).

239. Чумакова Ю.Г. Патогенетичне обґрунтування методів комплексного лікування генералізованого пародонтиту (клініко-експериментальне дослідження) : дис... д-ра мед. наук: 14.01.22-стоматологія, Одеса, 2008. 420 с.

240. Широбоков В.П., Янковський Д.С., Димент Г.С. Мікробіом та старіння людини. Журнал Національної академії медичних наук України. 2019; 25 (4): 463-475. DOI: 10.37621/JNAMSU-2019-4-463-475.

**ДОДАТОК А**  
**СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Babenia HO, Harashchuk IV, Shnaider SA, Kotova IO, Khrystova MT, Savvova AO, Korniiichuk OE. Molecular genetic assessment of the oral microbiome in patients with Alzheimer's disease. *Світ медицини та біології*. 2023; № 2: 016-020. DOI: 10.26724/2079-8334-2023-3-85-16-20. *Участь здобувача полягає в обстеженні пацієнтів із хворобою Альцгеймера, заборі матеріалу для молекулярно-генетичних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

2. Бабеня ГО, Гаращук ІВ. Вплив моделювання експериментальної деменції на поведінкові реакції та показники атрофії щелеп у шурів. *Інновації в стоматології*. 2023; 2: 2-6. DOI: 10.35220/2523-420X/2023.2.1. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, заборі матеріалу для морфологічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

3. Бабеня ГО, Гаращук ІВ. Експериментальна оцінка ефективності комплексу засобів для профілактики стоматологічної патології у шурів в умовах моделювання деменції. *Вісник стоматології*. 2023; 123 (2); 2-5. DOI: <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2023-48-2.1>. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, заборі матеріалу для подальших біохімічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

4. Babenya Hanna, Harashchuk Igor. Porphyromonas gingivalis as a risk factor for the Alzheimer's disease. *2nd International Scientific and Practical Conference «Scientific community: interdisciplinary research»*, Hamburg, Germany, 26-28.01.2021. P. 471-472. ISBN 978-3-512-31217-5. *Участь здобувача полягає у пошуку наукової літератури, написанні тез.*

5. Babenya Hanna, Harashchuk Igor. Periodontal pathogens as a risk factor for the development of Alzheimer's disease. *I International Scientific and Theoretical Conference «The driving force of science and trends in its*

*development*», Coventry, United Kingdom, 29 January, 2021. P. 48-49. ISBN 978-1-63752-711-5; DOI 10.36074/scientia-29.01.2021.v5. *Участь здобувача полягає у пошуку наукової літератури, написанні тез.*

6. Narashchuk IV. Alzheimer's disease: periodontal pathogens as a risk factor for the development. Актуальні питання сучасної стоматології : наук.-практ. конф. за міжнарод. уч., присв. 100-річчю стоматологічного факультету НМУ імені О.О. Богомольця, м. Київ, 18-19 березня 2021 р.: тези допов. Київ, 2021. С. 233-234. *Участь здобувача полягає у пошуку наукової літератури, написанні тез.*

7. Бабеня Г., Гаращук І. Результати оцінки стану твердих тканин зубів й тканин пародонту в осіб із хворобою Альцгеймера. Current questions of modern science : VIII міжнарод. наук. конф., Таллінн, Естонія, 05-06.10.2023. С. 33-34. <https://doi.org/10.5281/zenodo.8431742>. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих матеріалів, написанні тез.*

Апробація матеріалів дисертації:

1. 2nd International Scientific and Practical Conference «Scientific community: interdisciplinary research», Hamburg, Germany, 26-28.01.2021 – тези.

2. I International Scientific and Theoretical Conference «The driving force of science and trends in its development», Coventry, United Kingdom, 29 January, 2021. – тези.

3. Актуальні питання сучасної стоматології : наук.-практ. конф. за міжнарод. уч., присв. 100-річчю стоматологічного факультету НМУ імені О.О. Богомольця, м. Київ, 18-19 березня 2021 р. – тези

4. Current questions of modern science : VIII міжнародна наукова конференція, Таллінн, Естонія, 05-06.10.2023 – тези.

## ДОДАТОК Б

Таблиця Б.1

**Частота зустрічаємості некаріозних уражень твердих тканин зубів  
в осіб з ХА**

Група обстежених осіб	Показник, що вивчається		
	Патологічна стираємість	Кліноподібні дефекти	Ерозія
Особи з ХА (абс./%)	7 осіб /23,1 %	9 осіб/34,6 %	2 особи/7,7 %
Особи без ХА <i>/Кананович ТН, Вороніна ІЄ, 2018/</i>	51 %	43 %	-

Таблиця Б.2

**Потреба у стоматологічному лікуванні різної спрямованості в осіб з ХА**

Вид стоматологічного лікування	Потребують	Не потребують
Лікування карієсу зубів та його ускладнень	92,3 %	7,7 %
Лікування некаріозних уражень зубів	42,3 %	57,7 %
Пародонтологічне лікування	100 %	0
Хірургічна санація порожнини рота	38,5 %	61,5 %
Ортопедичне лікування (протезування)	53,9 %	46,1 %

Таблиця Б.3

**Результати визначення геріатричного індексу оцінки здоров'я порожнини рота  
(Geriatric Oral Health Assessment Index – GOHAI) у пацієнтів із хворобою Альцгеймера та без неї**

Питання	Вік	Відповіді			
		ніколи	іноді	часто	завжди
1	2	3	4	5	6
Обмеження їжі?	ХА	0 %	0 %	10 осіб 37 %	17 осіб 63 %
	без ХА	6 осіб 19,4 %	14 осіб 45,2 %	9 осіб 29,0 %	2 особи 6,4 %
Важко відкусити тверде м'ясо та яблука?	ХА	2 особи 7,4 %	2 особи 7,4 %	10 осіб 37 %	13 осіб 48,2 %
	без ХА	2 особи 6,4 %	20 осіб 64,6 %	9 осіб 29,0 %	0 %
Дискомфорт під час ковтання?	ХА	12 осіб 44,5 %	6 осіб 22,2 %	1 особа 3,7 %	8 осіб 29,6 %
	без ХА	23 особи 74,3 %	4 особи 12,9 %	2 особи 6,4 %	2 особи 6,4 %
Комфорт при розмові?	ХА	16 осіб 59,3 %	3 особи 11,1 %	2 особи 7,4 %	6 осіб 22,2 %
	без ХА	21 особа 67,7 %	5 осіб 16,2 %	3 особи 9,7 %	2 особи 6,4 %

Продовження табл. Б.3

1	2	3	4	5	6
Дискомфорт під час їжі?	ХА	6 осіб 22,2 %	4 особи 14,8 %	6 осіб 22,2 %	11 осіб 40,8 %
	без ХА	7 осіб 22,6 %	4 особи 12,9 %	1 особа 3,2 %	19 осіб 61,3 %
Контакт з людьми обмежений цим станом?	ХА	16 осіб 59,3 %	8 осіб 29,6 %	1 особа 3,7 %	2 особи 7,4 %
	без ХА	5 осіб 16,1 %	9 осіб 29,0 %	12 осіб 38,8 %	5 осіб 16,1 %
Незадоволеність зовнішністю через зуби або зубні протези?	ХА	13 осіб 48,2 %	7 осіб 25,9 %	1 особа 3,7 %	6 осіб 22,2 %
	без ХА	3 особи 9,7 %	1 особа 3,2 %	19 осіб 61,3 %	8 осіб 25,8 %
Ліки для полегшення болю чи дискомфорту в порожнині рота?	ХА	10 осіб 37 %	10 осіб 37 %	1 особа 3,7 %	6 осіб 22,2 %
	без ХА	16 осіб 51,7 %	9 осіб 29,0 %	4 особи 12,9 %	2 особи 6,4 %
Турбування про проблеми з зубами чи протезами?	ХА	17 осіб 63 %	8 осіб 29,6 %	0 %	2 особи 7,4 %
	без ХА	2 особи 6,4 %	4 особи 12,8 %	18 осіб 58,1 %	7 осіб 22,7 %



Продовження табл. Б.3

1	2	3	4	5	6
Нервозність або занепокоєння через зуби або протези?	ХА	6 осіб 22,2 %	2 особи 7,4 %	0 %	19 осіб 70,4 %
	без ХА	12 осіб 38,7 %	2 особи 6,4 %	1 особа 3,2 %	16 осіб 51,7 %
Вам було некомфортно їсти в присутності інших людей?	ХА	16 осіб 59,3 %	5 осіб 18,5 %	0 %	6 осіб 22,2 %
	без ХА	8 осіб 25,8 %	4 особи 12,9 %	10 осіб 32,3 %	9 осіб 29,0 %
Чутливість до гарячої, холодної або солодкої їжі?	ХА	12 осіб 44,5 %	6 осіб 22,2 %	7 осіб 25,9 %	2 осіб 7,4 %
	без ХА	16 осіб 51,7 %	6 осіб 19,4 %	2 особи 6,4 %	7 осіб 22,6 %

**Результати визначення геріатричного індексу оцінки здоров'я порожнини рота GOHAI у пацієнтів із хворобою Альцгеймера та без неї (за умов поєднання відповідей «ніколи/іноді» та «часто/завжди»)**

Питання	Наявність ХА	Відповіді (у %)	
		ніколи/іноді	часто/завжди
Обмеження їжі?	ХА	0	100
	без ХА	64,6	35,4
Вам важко відкусити тверде м'ясо та яблука?	ХА	14,8	85,2
	без ХА	71,0	29,0
Дискомфорт під час ковтання?	ХА	66,7	33,3
	без ХА	87,2	12,8
Заважає комфортно говорити?	ХА	70,4	29,3
	без ХА	83,9	16,1
Дискомфорт під час їжі?	ХА	37,0	63,0
	без ХА	35,5	64,5
Контакт з людьми обмежений цим станом?	ХА	90,4	9,6
	без ХА	45,1	54,9
Незадоволені зовнішністю?	ХА	74,1	25,9
	без ХА	12,9	87,1
Ліки для полегшення болю чи дискомфорту?	ХА	74,0	26,0
	без ХА	80,7	19,3
Турбуєтесь про проблеми з зубами чи протезами?	ХА	92,6	7,4
	без ХА	19,2	80,8
Відчували нервозність або занепокоєння?	ХА	29,6	70,4
	без ХА	45,1	54,9
Вам було некомфортно їсти в присутності інших людей?	ХА	77,8	22,2
	без ХА	38,7	61,3
Чутливий до гарячої, холодної або солодкої їжі?	ХА	66,7	33,3
	без ХА	71,1	28,9

Таблиця Б.5

**Динаміка змін пародонтальних та гігієнічних індексів у хворих із ХА під впливом супортивного стоматологічного комплексу**

Показник, що вивчається	Термін спостереження	Групи обстежених пацієнтів з ХА		
		с опікуном + ЛПК	с опікуном	без опікуна + ЛПК
1	2	3	4	5
Індекс Silness- Loe, бали	до	1,17 ± 0,16		2,26 ± 0,11
	6 міс.	0,93 ± 0,07 p > 0,05	1,11 ± 0,12 p > 0,05	1,23 ± 0,09 p < 0,01
	12 міс.	1,05 ± 0,09 p-p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>2</sub> > 0,05	1,23 ± 0,11 p-p <sub>1</sub> > 0,05	1,78 ± 0,08 p < 0,01 p <sub>1</sub> < 0,05
Індекс Stallard, бали	до	1,3 ± 0,12		2,02 ± 0,14
	6 міс.	0,71 ± 0,05 p < 0,01	1,11 ± 0,07 p > 0,05	1,10 ± 0,09 p < 0,05
	12 міс.	0,82 ± 0,03 p < 0,01 p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>2</sub> < 0,01	1,42 ± 0,06 p > 0,05 p <sub>1</sub> < 0,01	2,0 ± 0,11 p > 0,05 p <sub>1</sub> < 0,05
Зубний камінь, бали	до	1,13 ± 0,14		1,61 ± 0,08
	6 міс.	0,85 ± 0,06 p > 0,05	1,12 ± 0,04 p > 0,05	1,45 ± 0,12 p > 0,05
	12 міс.	0,81 ± 0,03 p < 0,05 p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>2</sub> < 0,01	1,16 ± 0,05 p-p <sub>1</sub> > 0,05	1,65 ± 0,09 p > 0,05 p <sub>1</sub> > 0,05
Індекс РМА, %	до	35,4 ± 5,21		58,1 ± 5,14
	6 міс.	21,8 ± 1,08 p < 0,05	36,6 ± 1,61 p > 0,05	37,2 ± 4,17 p < 0,01
	12 міс.	25,6 ± 1,94 p-p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>2</sub> < 0,01	33,4 ± 1,05 p-p <sub>1</sub> > 0,05	41,3 ± 2,13 p < 0,05 p <sub>1</sub> > 0,05

Продовж. табл. Б.5

1	2	3	4	5
Проба Шиллера-Писарева, бали	до	$1,73 \pm 0,12$		$2,35 \pm 0,09$
	6 міс.	$0,74 \pm 0,03$ $p < 0,01$	$1,81 \pm 0,09$ $p > 0,05$	$1,74 \pm 0,05$ $p < 0,01$
	12 міс.	$0,95 \pm 0,04$ $p-p_2 < 0,01$ $p_1 < 0,05$	$1,85 \pm 0,07$ $p-p_1 > 0,05$	$1,95 \pm 0,07$ $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$
Індекс кровоточивості, бали	до	$1,15 \pm 0,12$		$1,84 \pm 0,16$
	6 міс.	$0,61 \pm 0,03$ $p < 0,05$	$1,05 \pm 0,08$ $p > 0,05$	$1,14 \pm 0,09$ $p < 0,01$
	12 міс.	$0,75 \pm 0,04$ $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$	$1,21 \pm 0,04$ $p-p_1 > 0,05$	$1,47 \pm 0,08$ $p-p_1 > 0,05$
ПК, мм	до	$2,75 \pm 0,16$		$3,61 \pm 0,20$
	6 міс.	$2,74 \pm 0,09$ $p > 0,05$	$3,05 \pm 0,09$ $p > 0,05$	$3,43 \pm 0,15$ $p > 0,05$
	12 міс.	$2,80 \pm 1,1$ $p-p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	$3,55 \pm 0,12$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	$3,72 \pm 0,17$ $p-p_1 > 0,05$
Рецесія ясен, мм	до	$2,13 \pm 0,13$		$2,03 \pm 0,15$
	6 міс.	$2,14 \pm 0,09$ $p > 0,05$	$2,31 \pm 0,11$ $p > 0,05$	$2,13 \pm 0,12$ $p > 0,05$
	12 міс.	$2,16 \pm 0,11$ $p-p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	$2,42 \pm 0,09$ $p-p_1 > 0,05$	$2,29 \pm 0,10$ $p-p_1 > 0,05$
ВЕП, мм	до	$4,9 \pm 0,2$		$5,57 \pm 0,19$
	6 міс.	$4,88 \pm 0,18$ $p > 0,05$	$5,36 \pm 0,21$ $p > 0,05$	$5,56 \pm 0,12$ $p > 0,05$
	12 міс.	$4,96 \pm 0,11$ $p-p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,01$	$5,97 \pm 0,19$ $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$	$6,01 \pm 0,13$ $p-p_1 < 0,05$
СРІТН, бали	до	$2,06 \pm 0,15$		$2,94 \pm 0,14$
	6 міс.	$1,98 \pm 0,11$ $p > 0,05$	$2,01 \pm 0,07$ $p > 0,05$	$2,61 \pm 0,09$ $p > 0,05$

Продовж. табл. Б.5

1	2	3	4	5
СПІТН, бали	12 міс.	1,91 ± 0,09 p-p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>2</sub> < 0,05	2,19 ± 0,09 p-p <sub>1</sub> > 0,05	3,01 ± 1,12 p-p <sub>1</sub> > 0,05
PI (Russel), бали	до	2,3 ± 0,22		3,61 ± 0,23
	6 міс.	2,13 ± 0,07 p > 0,05	2,42 ± 0,11 p > 0,05	3,54 ± 0,21 p > 0,05
	12 міс.	2,27 ± 0,06 p-p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>2</sub> < 0,05	2,61 ± 0,09 p-p <sub>1</sub> > 0,05	3,65 ± 0,11 p-p <sub>1</sub> > 0,05

П р и м і т к а : p – показник достовірності, розрахований по відношенню до показника до лікування, p<sub>1</sub> – до показника тієї ж групи, отриманого в термін 6 міс.; p<sub>2</sub> – до показника групи осіб з ХА з опікуном без призначення ЛПК на тому ж терміні спостереження.

*Порівняння показників груп з опікуном з показниками групи осіб з ХА без опікуна не проводилося через некоректність статистичного аналізу, так як дані до лікування достовірно відрізнялися і були значно більшими, ніж в групі з опікуном.*

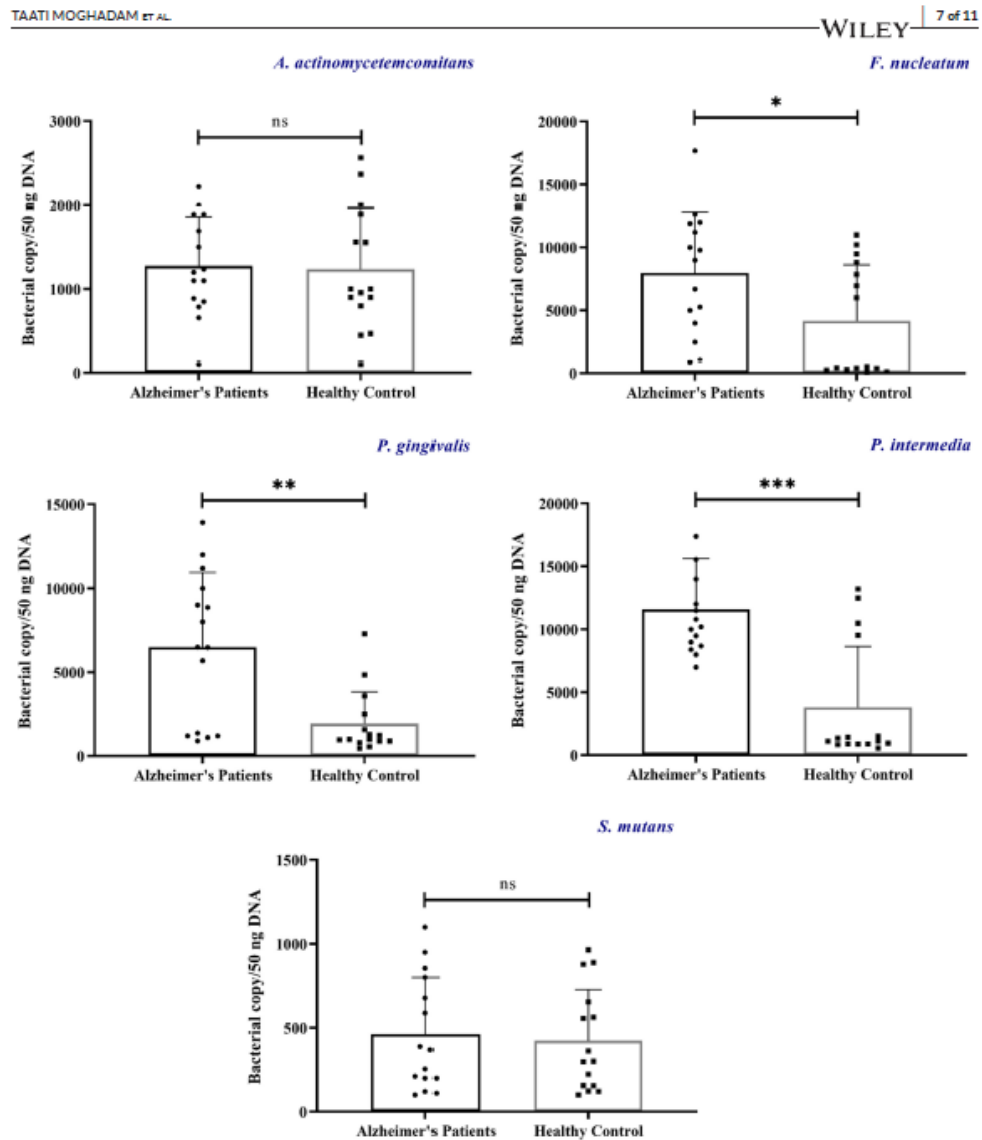


FIGURE 2 The t-test shows significance difference in the copy number of bacteria in AD and control group. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $\leq 0.001$

In this study, for the first time, we compared the differences and changes of oral microbiome bacteria in healthy and AD groups using the qPCR technique, as well as although there is no study that compared oral microbiome bacteria by direct oral sampling in AD and healthy individuals, studies have shown an increase or

decrease antigens of oral microbiota main bacteria in the blood or brain tissue of both groups. Results of present study showed that the frequency of the five oral microbiome bacteria were higher in Alzheimer's patients than in healthy individuals. The difference was significant for *P. gingivalis*, *F. nucleatum*, and *P. intermedia*. Although

Рис. Б.1. Taati Moghadam M, Amirmozafari N, Mojtahedi A, Bakhshayesh B, Shariati A, Masjedan Jazi F. Association of perturbation of oral bacterial with incident of Alzheimer's disease: A pilot study. J Clin Lab Anal. 2022;36:e24483. doi:10.1002/jcla.24483



## ДОДАТОК В

**УГОДА**  
**про наукове співробітництво**  
**Державної установи «Інститут геронтології**  
**ім. Д.Ф. Чеботарьова Національної академії медичних наук України» та**  
**Державної установи «Інститут стоматології**  
**та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук**  
**України»**

м. Одеса

«25» серпня 2020 р.

Державна установа «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова Національної академії медичних наук України», (далі – Інститут геронтології), в особі директора Безрукова В.В., діючого на підставі Статуту, з одного боку, та Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України», (далі – Інститут стоматології), в особі виконуючого обов'язки директора Шнайдера С.А., діючого на підставі Статуту, з іншого боку, надалі за текстом разом іменуються як «Сторони», керуючись Законами України «Про вищу освіту» та «Основи законодавства України про охорону здоров'я», Концепцією розвитку охорони здоров'я України, затвердженою Указом Президента України від 07.12.2000 року № 1313/2000, іншими нормативно-правовими актами, уклали цю Угоду про наступне, а саме:

### 1. ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ

1.1. Сторони керуються взаємною зацікавленістю в спільному розвитку їхнього наукового та інноваційного потенціалу, в тому числі проведенні спільних наукових досліджень.

1.2. Співпраця здійснюється на основі рівноправності, взаємної вигоди, чесного ділового партнерства, а також підтримки взаємних ділових контактів.

1.3. Ця Угода не накладає на її Сторони жодних майнових і фінансових зобов'язань, а також не встановлює жодних обмежень їхньої самостійності та автономності при здійсненні ними своєї статутної діяльності.

### 2. ПРЕДМЕТ УГОДИ

2.1. Предметом угоди є організація партнерства та співпраця Сторін.

2.2. Сторони домовились:

- спільно проводити клінічні обстеження пацієнтів із хворобою Альцгеймера;
- здійснювати забір біологічного матеріалу у пацієнтів із хворобою Альцгеймера для подальших клініко-лабораторних досліджень.
- здійснювати обмін інформацією, необхідною для спільної діяльності Сторін тощо.



### 3. ФОРМИ СПІВПРАЦІ

3.1. Співпраця між Сторонами здійснюється на основі цієї Угоди та/або додаткових угод і договорів, що укладаються між Сторонами на виконання цієї Угоди.

3.2. Виконання наукових досліджень у галузях, передбачених цією Угодою, їхні терміни і порядок розрахунків між Сторонами визначаються окремими договорами.

### 4. ПРАВА ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

4.1. Розподіл прав інтелектуальної власності, створених в результаті співпраці Сторін за цією Угодою, здійснюється в кожному окремому випадку додатковими договорами, що укладаються між Сторонами на виконання цієї Угоди.

### 5. ЗМІНИ І ДОПОВНЕННЯ

5.1. Сторони можуть вносити за взаємною згодою зміни і доповнення до умов цієї Угоди.

5.2. Всі зміни та доповнення до умов цієї Угоди подаються в письмовій формі за підписом Сторін.

### 6. ЗАКЛЮЧНІ ПОЛОЖЕННЯ

6.1. Угода набирає чинності з дати її підписання та діятиме протягом 2 (двох) років, тобто до «25» серпня 2022 р.

6.2. Угода може бути припинена кожною зі Сторін шляхом направлення відповідного письмового повідомлення. Дія Угоди припиняється через 2 (два) місяці з дати отримання письмового повідомлення.

6.3. Угода укладена у двох примірниках по одному для кожної Сторони, кожен з яких має однакову юридичну силу.

### 7. ЮРИДИЧНІ АДРЕСИ СТОРІН, ЩО ДОМОВЛЯЮТЬСЯ

Директор Державної установи  
«Інститут геронтології ім.  
Д.Ф. Чеботарьова  
Національної академії медичних  
наук України»



В.В. Безруков

М.П.

В. о. директора Державної установи  
«Інститут стоматології та  
щелепно-лицевої хірургії  
Національної академії медичних  
наук України»



С.А. Шнайдер