

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
Державна установа
"ІНСТИТУТ СТОМАТОЛОГІЇ ТАЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ХІРУРГІЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ "

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ГОРБАТОВЬКА НАТАЛЯ ВІКТОРІВНА

УДК 616.314.17.-008.1:612.63+616.33-002.2+616-005.4

ДИСЕРТАЦІЯ
КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ
ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО
ПАРОДОНТИТУ У ВАГІТНИХ ЖІНОК
НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО ГАСТРИТУ ТА АНЕМІЇ

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

_____ Н.В.Горбатовська

(підпис)

Науковий керівник: Новицька Ірина Костянтинівна, доктор медичних наук,
доцент

Одеса – 2023

АНОТАЦІЯ

Горбатовська Н.В. Клініко-експериментальне обґрунтування профілактики та лікування генералізованого пародонтиту у вагітних жінок на тлі хронічного гастриту та анемії. – 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 підвищенню ефективності лікування генералізованого пародонтиту у вагітних жінок з хронічним гастритом та анемією на основі вивчення клініко-лабораторних особливостей перебігу та обґрунтування і розробки спрямованої терапії і профілактики захворювання.

Для досягнення мети і реалізації завдань дослідження було проведено комплекс клініко-лабораторних та експериментальних досліджень.

Перший етап роботи був присвячений вивченню стану тканин пародонту у вагітних жінок з супутньою соматичною патологією. На цьому етапі було поставлено 3 завдання: 1) оцінити гігієнічний стан ротової порожнини, функціональну активність слинних залоз, стан тканин пародонту у вагітних жінок в залежності від наявності та виду соматичної патології; 2) встановити симптомокомплекс захворювань пародонту який превалює при наявності хронічного гастриту та анемії у вагітних жінок; 3) провести оцінку показників про- та антиоксидантної системи ротової рідини у вагітних жінок з наявністю хронічного гастриту та анемії в порівнянні з вагітними жінками без соматичної патології.

Для цього дослідження було обрано 106 жінок II-III триместра вагітності віком від 18 до 41 року, які знаходились в реабілітаційному центрі санаторного типу. З них 86 у зв'язку з наявністю соматичної патології, 20 – з акушерсько-гінекологічними ускладненнями, але без соматичної патології. За час обстеження 22 (25,6%) жінки проходили лікування з приводу загострення

соматичної патології.

На цьому етапі встановлено, що запальні захворювання тканин пародонту є у 100 % жінок з захворюваннями шлунково-кишкового тракту, гестозом та при поєднаній патології: захворювання ШКТ і анемія, захворювання ССС і анемія. У жінок без супутньої соматичної патології цей показник був 60%.

Визначено, що при наявності соматичної патології та ускладнень вагітності індекс розповсюженості гінгівіту (РМА) склав 25,7%, при наявності поєднаної супутньої патології - 26,8%. При хронічному гастриті в поєднанні з анемією гінгівіт діагностовано у 100% жінок, його розповсюженість в середньому склала $36,5 \pm 3,7\%$.

Показано, що у вагітних жінок при поєднанні хронічного гастриту та анемії гігієнічний стан ротової порожнини був задовільний. Швидкість салівації в середньому була в межах норми. В ротовій порожнині спостерігалась висока інтенсивність міграції лейкоцитів та злуценого епітелію, що свідчить про хронічне запалення. Кореляційний аналіз між показниками індексу РМА, швидкістю салівації, рівнем гігієни ротової порожнини та станом здоров'я вказував на найбільш високий кореляційний зв'язок між індексом РМА та наявністю соматичної патології.

Біохімічні дослідження показали підвищення активності кислої фосфатази в 1,2 рази – показника інтенсивності запалення; в 2,3 рази підвищення малонового діальдегіда, та зниження на 57% активності каталази, на 32,5% глутатіонпероксидази, на 50,8% глутатіонредуктази, це свідчить, що антиоксидантна система не забезпечує детоксикацію потенційно небезпечних активних форм кисню – супероксид аніон-радикалів і перекису водню, що супроводжується розвитком оксидативного стресу в тканинах пародонту, і як наслідок, прогресування різних патологічних станів.

Так, як наступне завдання полягало в розробці лікувально-профілактичного комплексу для вагітних жінок з генералізованим пародонтитом початкового та першого ступеня на тлі хронічного гастрита та

анемії, то для його вирішення було розроблено гель для ротової порожнини, який включає до свого складу настоянку фіалки трикольної (для забезпечення гемостатичної та антиоксидантної дії), ехінацеї (для підвищення імунітетних сил ротової порожнини), настоянку шавлії (для антисептичної та протизапальної дії). Метою другого етапу роботи було провести дві серії експериментальних досліджень: 1-ша серія – токсикологічні (для визначення сенсibiliзуючої і дратівливої дії); 2-га серія – біохімічні та морфометричні для визначення пародонтопротекторних властивостей геля для ротової порожнини «Фіалка».

Морфометричними, фізіологічними та біохімічними дослідженнями доведено, що гель «Фіалка» не заподіює сенсibiliзуючої дії на організм, а також не чинить подразливої дії на слизову оболонку ротової порожнини.

Для вивчення пародонтопротекторної дії використовували кальцій-дефіцитну модель пародонтиту, яка отримана шляхом введення "Варфарина" та 2% розчину ЕДТА.

Встановлено, що вплив моделі пародонтиту на стан крові щурів змінив маркерні показники виникнення системних запальних процесів в організмі: знизилась кальцій на 27,1-48,1%, ($p < 0,0$) та фосфор в 1,5-2,5 рази, ($p < 0,05$), активність лужної фосфатази підвищилась в 1,4 рази ($p < 0,05$). Кількість лейкоцитів та нейтрофілів підвищилась в 1,4 рази ($p < 0,05$). Одночасно відзначено достовірне зниження кількості лімфоцитів, більш ніж на 10,0 % ($p < 0,05$) в крові у тварин, що свідчить про пригнічення клітинної ланки імунної відповіді організму. Показником розвитку місцевих запальних процесів є підвищення кількості сегментоядерних нейтрофілів в мазках-соскобах із слизової оболонки ясен та зниження відносної кількості лімфоцитів.

Показано, що розвиток гіпоксичних станів як на системному рівні, так і локально, в тканинах пародонту при моделюванні пародонтиту, обумовлений падінням рівня оксигенації тканин - зниження вмісту гемоглобіну та еритроцитів в крові, розвитком ендотеліальної дисфункції -

одним із маркерів порушення балансу вазоконстрикторів і вазодилітаторів є підвищення в 1, 3 рази ($p < 0,05$) вмісту оксидів азоту в крові, блокуванням окисно-відновлювальних процесів в тканинах пародонту - зниження активності СДГ на 25% ($p < 0,05$) та ЦХО на 26% ($p < 0,05$) як альтернативного шляху підтримки енергетичного балансу, активацією процесів гліколізу - підвищення активності ЛДГ в сироватці і особливо в тканинах пародонту - в 4 рази.

Біохімічні показники інтенсифікації процесів перекисного окиснення ліпідів при моделюванні пародонтиту у тварин характеризувалися підвищенням рівню ДК і МДА на 24% ($p < 0,01$) в сироватці крові і протікала на фоні дисбалансу в роботі системи антиоксидантного захисту. Виявлено пригнічення активності ферментів ГП, ГР і Г-6-ФДГ та компенсаторне підвищення каталазної активності. При цьому співвідношення СОД/КАТ на 40% ($p < 0,05$) було вище ніж у інтактних тварин, що свідчить про підвищення утворення активних форм кисню і порушення збалансованої роботи даної системи, що може призвести до розвитку цитотоксичних ефектів в тканинах, і поглибленню важкості гіпоксичних станів.

Дослідження пародонтопротекторних властивостей розробленого нами гелю для порожнини рота «Фіалка» при моделюванні пародонтиту на фоні виникнення кальцій дефіцитних станів показало ефективність його застосування, в першу чергу, за показниками мазка-соскоба, що включають аналіз лейкограми та співвідношення живі/мертві лейкоцити та епітеліальні клітини, активності окисно-відновлювальних процесів (найбільш позитивні зміни за показником ЛДГ/СДГ+ЦХО, що характеризує співвідношення анаеробних/аеробних процесів, та збереження (відновлення) захисних антиоксидантних систем в тканинах пародонту. Щоденне нанесення лікувального гелю «Фіалка» попереджувало активацію перекисного окиснення ліпідів і не викликало, стійку активацію досліджених антиоксидантних ферментів, за винятком КАТ - на 23,5 % ($P < 0,05$).

На системному рівні позитивна динаміка була відзначена лише за окремими показниками загального аналізу крові (менш виражений лейкоцитоз), вміст МДА знизився, при цьому рівень дієнових кон'югатів залишався вищим за показники тварин, що не отримували аплікації гелем, одночасно відзначалась стабілізація активності маркерних ферментів глутатіонантиоксидантного захисту в сироватці крові (ГП, ГР, Г-6-ФДГ) при достовірній активації активності СОД і КАТ в 1,2 рази із стабілізацією співвідношення СОД/КАТ.

Під впливом гелю «Фіалка» зменшилися темпи деструктивних процесів в тканинах пародонту, що проявилось в зниженні ступеня атрофії альвеолярного відростка експериментальних тварин на 35% ($p < 0,01$).

Метою наступного етапу роботи була клініко-лабораторна оцінка розробленого лікувально-профілактичного комплексу при генералізованому пародонтиті початкового та першого ступеню у вагітних жінок з хронічним гастритом та анемією.

Комплексне лікування, що було запропоноване, включал до складу: проведення професійної гігієни ротової порожнини, препарат заліза, L-аргініна аспартат, щоденне нанесення на ясна гелю для ротової порожнини «Фіалка» та комплекс гігієнічних заходів.

При пародонтологічному огляді вагітних жінок з хронічним гастритом та анемією показники проби Шиллера-Писарева вказали на розповсюдженість хронічного запалення. Оцінка індексу СРІТН вказувала на те, що ці жінки потребували пародонтологічного лікування в 3 рази більше ніж вагітні жінки без соматичної патології та показник індексу кровоточивості був в 2 рази вище ніж в групі вагітних жінок без соматичної патології.

Дослідження гігієнічного стану вагітних жінок свідчать, що в групі дослідження у вагітних жінок з хронічним гастритом та анемією показники гігієнічного індексу Green-Vermillion відповідали рівню «задовільна гігієна ротової порожнини», індексу Silness-Loe. про рясне скупчення зубного

нальоту в парацервікальній зоні. Оцінюючи ступень галітозу встановили, що в групі вагітних жінок з хронічним гастритом та анемією він був в 5 разів інтенсивніше ніж в групі вагітних жінок без соматичної патології.

Клінічну ефективність лікувально-профілактичного комплексу вивчали в порівняльному аспекті даних обстеження тканин пародонту у вагітних жінок 3-х груп: I-шу групу (дослідження) - склали жінки з хронічним гастритом та анемією, які отримували лікувально-профілактичний комплекс; II-гу групу – жінки з цією ж соматичною патологією, яким були запропоновано такі ж самі засоби гігієни та гель для ротової порожнини «Золех», до складу якого було введено настоянку шавлії та ехінацеї, III-тю групу – жінки, без соматичної патології, які після професійної гігієни ротової порожнини та навчання індивідуальної гігієни використовували свої звичні засоби гігієни.

Результати досліджень показали що у вагітних жінок I-ої групи, під впливом комплексу достовірно було знижено практично усі показники за винятком глибини пародонтальної кишені. Індекси РМА та проби Шиллера-Писарева на 46 % и 42 % - відповідно ($p < 0,05$). Індекси кровоточивості та зубного каменю на 57% и 14,2% ($p < 0,05$), що призвело до зниження індексу потреби в пародонтологічному лікуванні на 46,6% ($p < 0,05$). Набула покращення гігієна ротової порожнини, показник індексу Green-Vermillion досяг рівня «добра гігієна» ($p < 0,05$).

В II-ій групі порівняння всі показники теж набули зниження, але без достовірності відмін. Прослідковано тенденцію до покращення показників запалення та зменшення утворення нальоту і зубного каменю на тлі досягнення «доброго» рівня гігієни. В III-ій групі порівняння при первинному обстеженні показники запалення вказували на локалізований процес в яснах. Але, через три місяці, простежується тенденція погіршення стану пародонту – підвищився рівень кровоточивості, показники індексу РМА та проби Шиллера-Писарева підвищились 61% та 55% відповідно ($p < 0,05$), що обумовлює потребу в пародонтологічному лікуванні, не

зважаючи на те, що жінки цієї групи дотримувалися гігієни ротової порожнини, але не зверталися по допомогу лікаря-стоматолога.

Оцінку ефективності за допомогою біохімічного дослідження проводили тільки в I-й та II-й групах вагітних жінок. Результати дослідження свідчать, що в першій групі відбулося значне зниження активності маркера запального процесу - кислій фосфатази - на 46,6% ($p < 0,05$) у порівнянні із початковими значеннями (до лікування). В другій групі цей показник мав лише тенденцію до зниження. Позитивний вплив лікувально-профілактичного комплексу підтверджується і вираженою стабілізацією системи про-та антиоксидантного захисту. В першій групі пацієнок рівень МДА знизився на 75% з високим ступенем достовірності ($P < 0,001$), в другій групі – лише на 21,3 % ($P < 0,05$), по відношенню до початкових значень в групах. При цьому показник МДА в першій групі після лікування також мав достовірну ($P^2 < 0,001$) відмінність від значення аналогічного показника в другій групі.

Активація каталази у групи дослідження підвищилась майже у 2,2 рази ($P < 0,05$) у порівнянні із початковими значеннями, а в другій групі – лише в 1,5 рази ($P > 0,05$). Показник, що характеризує співвідношення про- та антиоксидантних систем (МДА/КАТ), в першій групі знизився в 8,6 разів, а в другій – в 1,9 разів. Це свідчить про більш виражену стабілізацію процесів перекисного окиснення ліпідів та активацію системи антиоксидантного захисту у пацієнтів першої групи після лікування у порівнянні із другою.

Дослідження глутатіонзалежної ланки системи антиоксидантного захисту також показало, що залежить від наявності в організмі пулу відновлювального глутатіону, активність глутатіонпероксидази після лікування у пацієнтів першої групи підвищилася в 1,63 рази ($P < 0,05$), а в другій – 1,35 ($P > 0,05$). Активність глутатіонредуктази, що залежить від постачання відновленого кофермента НАДФН₂, який утворюється при роботі пентозофосфатного шунта, також підвищилася в обох групах. Однак, в першій групі цей показник був в 2 рази ($P < 0,05$) вище у порівнянні із

початковим рівнем, а в другій групі – в 1,4 рази ($P < 0,05$). Достовірними були відмінності і між групами за показником ГР ($P^2 < 0,05$).

Отримані результати свідчать про те, що прооксидантно-оксидантний баланс змістився в бік активації антиоксидантного захисту із зменшенням кількості вільних радикалів – головних факторів, що сприяють розвитку ендотеліальної дисфункції в організмі вагітних жінок.

Враховуючи все вищенаведене, зроблено висновок, що лікувально-профілактичний комплекс, що складається препарату заліза (капсули), L-аргініна аспартат (сироп), щоденне нанесення на ясна гелю для ротової порожнини «Фіалка» та комплексу гігієнічних заходів сприяв зниженню запальних процесів в тканинах пародонту у вагітних жінок з хронічним гастритом та анемією.

Ключові слова: вагітні жінки, хронічний гастрит, генералізований пародонтит, профілактика, лікування, гель для ротової порожнини.

SUMMARY

Gorbatovska N.V. Clinical and experimental substantiation prevention and treatment of generalized periodontitis in pregnant women with chronic gastritis and anemia. – 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 is dedicated to improving the effectiveness of treatment of generalized periodontitis in pregnant women with chronic gastritis and anemia based on the study of clinical and laboratory features of the course and the substantiation and development of targeted therapy and prevention of the disease.

To achieve the aim and the objectives of the study, a set of clinical, laboratory and experimental studies was conducted.

The first stage of the work was devoted to the study of the state of periodontal tissues in pregnant women with concomitant somatic pathology. At this stage, 3 tasks were set:

1) to evaluate the hygienic state of the oral cavity, the functional activity of the salivary glands, and the state of periodontal tissues in pregnant women depending on the presence and type of somatic pathology;

2) to establish the symptom complex of periodontal diseases that prevails in the presence of chronic gastritis and anemia in pregnant women;

3) to conduct a comparative assessment of the indicators of the pro- and antioxidant system of oral fluid in pregnant women with chronic gastritis and anemia with pregnant women without somatic pathology.

For this study, 106 women in the second or third trimester of pregnancy aged

18 to 41 years who were in a sanatorium-type rehabilitation center were selected. Of these, 86 were admitted due to the presence of somatic pathology, and 20 had obstetric and gynecological complications but no somatic pathology. During the survey, 22 (25.6%) women were treated for exacerbation of somatic pathology.

At this stage, it was found that 100% of women with gastrointestinal diseases, gestosis, and combined pathology: gastrointestinal diseases and anemia, and CVD and anemia. In women without concomitant somatic pathology, this figure was 60%.

It was determined that in the presence of somatic pathology and pregnancy complications, the prevalence index of gingivitis (PI) was 25.7%, in the presence of combined comorbidities - 26.8%. In chronic gastritis in combination with anemia, gingivitis was diagnosed in 100% of women, and the prevalence was $36.5 \pm 3.7\%$ on average.

It has been shown that in pregnant women with a combination of chronic gastritis and anemia, the hygienic condition of the oral cavity was satisfactory. The salivation rate was on average within normal limits. A high intensity of leukocyte

migration and exfoliated epithelium was observed in the oral cavity, indicating chronic inflammation. Correlation analysis between the PMA index, salivation rate, level of oral hygiene and health status indicated the highest correlation between the PMA index and the presence of somatic pathology.

Biochemical studies showed a 1.2-fold increase in acid phosphatase activity, an indicator of inflammation intensity; a 2.3-fold increase in malondialdehyde, and a 57% decrease in catalase activity, 32.5% decrease in glutathione peroxidase, and 50.8% decrease in glutathione reductase, which indicates that the antioxidant system does not provide detoxification of potentially dangerous reactive oxygen species - superoxide anion radicals and hydrogen peroxide, which is accompanied by the development of oxidative stress in periodontal tissues, and as a result, the progression of various pathological conditions.

Since the next task was to develop a therapeutic and prophylactic complex for pregnant women with generalized periodontitis of the initial and first degree against the background of chronic gastritis and anemia, a gel for the oral cavity was developed to solve it, which includes tincture of tricolor violet (to provide hemostatic and antioxidant effects), echinacea (to increase the immune defenses of the oral cavity), sage tincture (for antiseptic and anti-inflammatory effects).

The purpose of the second stage of work was to conduct two series of experimental studies: 1st series - toxicological (to determine sensitizing and irritating effects); 2nd series - biochemical and morphometric (to determine periodontal protective properties of the oral gel "Violet").

Morphometric, physiological and biochemical studies have proven that «Violet» gel does not cause a sensitizing effect on the body of indicators, and does not have an irritating effect on the oral mucosa.

To study the periodontal protective effect, a calcium-deficient model of periodontitis was used, which was obtained by administering Warfarin and 2% EDTA solution.

It was found that the effect of the periodontitis model on the blood condition of rats changed the markers of systemic inflammatory processes in the body:

calcium decreased by 27.1-48.1% ($p<0.05$) and phosphorus by 1.5-2.5 times ($p<0.05$), alkaline phosphatase activity increased by 1.4 times ($p<0.05$). The number of leukocytes and neutrophils increased by 1.4 times ($p<0.05$). At the same time, there was a significant decrease in the number of lymphocytes by more than 10.0% ($p<0.05$) in the blood of animals, indicating the suppression of the cellular link of the body's immune response. An indicator of the development of local inflammatory processes is an increase in the number of segmented neutrophils in the smears from the gingival mucosa and a decrease in the relative number of lymphocytes.

It has been shown that the development of hypoxic conditions both at the systemic level and locally, in periodontal tissues in the modeling of periodontitis, is due to a drop in the level of tissue oxygenation - a decrease in the content of hemoglobin and erythrocytes in the blood, the development of endothelial dysfunction - one of the markers of imbalance of vasoconstrictors and vasodilators is an increase in 1.3 times ($p<0.05$) of nitric oxides in the blood, blocking of redox processes in periodontal tissues, decreased activity of SOD by 25% ($p<0.05$) and COX by 26% ($p<0.05$) as an alternative way to maintain energy balance, activation of glycolysis processes, and increased activity of LDH in the serum and especially in periodontal tissues by 4 times.

Biochemical indicators of intensification of lipid peroxidation processes in the modeling of periodontitis in animals were characterized by an increase in the level of DC and MDA by 24% ($p<0.01$) in the blood serum and occurred against the background of an imbalance in the antioxidant defense system. Inhibition of the activity of GP, GR and G-6-FDG enzymes and a compensatory increase in catalase activity were revealed. At the same time, the ratio of SOD/CAT was 40% ($p<0.05$) higher than in intact animals, indicating an increase in the formation of reactive oxygen species and a violation of the balanced functioning of this system, which can lead to the development of cytotoxic effects in tissues and deepening the severity of hypoxic conditions.

The study of the periodontal protective properties of the oral gel "Violet" developed by us in the modeling of periodontitis against the background of calcium deficiency conditions showed the effectiveness of its use, primarily by the indicators of the smear-scrape, including the analysis of the leukogram and the ratio of live/dead leukocytes and epithelial cells, the activity of redox processes (the most positive changes in the LDH/SDH+CHO indicator, which characterizes the ratio of anaerobic/aerobic processes, and the preservation (restoration) of protective antioxidant systems in periodontal tissues). Daily application of the therapeutic gel "Violet" prevented the activation of lipid peroxidation and did not cause, respectively, a stable activation of the studied antioxidant enzymes, except for CAT - by 23.5 % ($P < 0.05$).

At the systemic level, positive dynamics was noted only in some indicators of the complete blood count (less pronounced leukocytosis), the content of MDA decreased, while the level of diene conjugates remained higher than in animals that did not receive gel application, at the same time, stabilization of the activity of marker enzymes of glutathione antioxidant defense in the blood serum (GP, GG, G-6-FDG) was observed with a significant activation of SOD and CAT activity by 1.2 times with stabilization of the SOD/CAT ratio.

Under the influence of "Violet" gel, the rate of destructive processes in periodontal tissues decreased, which was manifested in a decrease in the degree of atrophy of the alveolar ridge of experimental animals by 35% ($p < 0.01$).

The aim of the next stage was clinical and laboratory evaluation of the developed treatment and prophylactic complex for generalized periodontitis of the initial and first degree in pregnant women with chronic gastritis and anemia.

The comprehensive treatment offered included professional oral hygiene, iron supplements, L-arginine aspartate, daily application of Violet oral gel to the gums, and a set of hygiene measures.

During the periodontal examination of pregnant women with chronic gastritis and anemia, the Schiller-Pisarev test indicated the prevalence of chronic inflammation. The CPITN index score indicated that these women needed

periodontal treatment 3 times more than pregnant women without somatic pathology and the bleeding index score was 2 times higher than in the group of pregnant women without somatic pathology.

Studies of the hygienic state of pregnant women show that in the study group of pregnant women with chronic gastritis and anemia, the Green-Vermillion hygiene index corresponded to the level of "satisfactory oral hygiene", the Silness-Loe index. about the abundant accumulation of plaque in the paracervical zone. Evaluating the degree of halitosis, it was found that in the group of pregnant women with chronic gastritis and anemia it was 5 times more intense than in the group of pregnant women without somatic pathology.

The clinical efficacy of the treatment and prophylactic complex was studied in the comparative aspect of the data of periodontal tissue examination in pregnant women of 3 groups: Group I (study) consisted of women with chronic gastritis and anemia who received a therapeutic and prophylactic complex; Group II - women with the same somatic pathology, who were offered the same hygiene products and Zolech oral gel, which contained sage and echinacea tincture; Group III - women without somatic pathology, who used their usual hygiene products after professional oral hygiene and personal hygiene training.

The results of the study showed that in pregnant women of group I, under the influence of the complex, almost all indicators were significantly reduced, except for the depth of the periodontal pocket. PMA indices and the Schiller-Pisarev test decreased by 46% and 42%, respectively ($p < 0.05$). Bleeding and tartar indices by 57% and 14.2% ($p < 0.05$), which led to a decrease in the index of need for periodontal treatment by 46.6% ($p < 0.05$). Oral hygiene improved, and the Green-Vermillion index reached the level of "good hygiene" ($p < 0.05$).

In the second comparison group, all indicators also decreased, but without significant differences. There was a tendency to improve inflammation and reduce plaque and tartar formation against the background of achieving a "good" level of hygiene. In the third comparison group, at the initial examination, inflammation indicators indicated a localized process in the gums. But, after three months, there

was a tendency of deterioration of the periodontal condition - the level of bleeding increased, the PMA index and the Schiller-Pisarev test increased by 61% and 55%, respectively ($p < 0.05$), which necessitates periodontal treatment, despite the fact that women in this group observed oral hygiene but did not seek the help of a dentist.

Evaluation of efficacy using biochemical studies was performed only in the first and second groups of pregnant women. The results of the study show that in the first group there was a significant decrease in the activity of the inflammatory marker, acid phosphatase, by 46.6% ($p < 0.05$) compared with the initial values (before treatment). In the second group, this indicator had only a downward trend. The positive effect of the treatment and prevention complex is confirmed by the pronounced stabilization of the pro- and antioxidant defense system. In the first group of patients, the level of MDA decreased by 75% with a high degree of reliability ($P < 0.001$), in the second group - only by 21.3% ($P < 0.05$), compared to the initial values in the groups. At the same time, the MDA index in the first group after treatment also had a significant ($P^2 < 0.001$) difference from the value of the same index in the second group.

Catalase activation in the study group increased by almost 2.2 times ($P < 0.05$) compared to the baseline values, and in the second group - only by 1.5 times ($P > 0.05$). The index characterizing the ratio of pro- and antioxidant systems (MDA/CAT) decreased by 8.6 times in the first group and by 1.9 times in the second group. This indicates a more pronounced stabilization of lipid peroxidation processes and activation of the antioxidant defense system in patients of the first group after treatment compared to the second.

The study of the glutathione-dependent link of the antioxidant defense system also showed that it depends on the presence of a pool of reducing glutathione in the body, the activity of glutathione peroxidase after treatment in patients of the first group increased by 1.63 times ($P < 0.05$), and in the second - 1.35 ($P > 0.05$). The activity of glutathione reductase, which depends on the supply of the reduced coenzyme NADPH_2 , which is formed during the operation of the pentose phosphate shunt, also increased in both groups. However, in the first group this index was 2

times ($P < 0.05$) higher compared to the baseline, and in the second group - 1.4 times ($P < 0.05$). The differences between the groups in terms of HR were also significant ($P^2 < 0.05$).

The results obtained indicate that the prooxidant-oxidant balance has shifted towards activation of antioxidant defense with a decrease in the amount of free radicals, the main factors contributing to the development of endothelial dysfunction in pregnant women.

Taking into account all of the above, it was concluded that the treatment and prevention complex consisting of iron (capsules), L-arginine aspartate (syrup), daily application of Violet oral gel to the gums and a set of hygiene measures contributed to a decrease in inflammatory processes in periodontal tissues in pregnant women with chronic gastritis and anemia.

Keywords: pregnant women, chronic gastritis, generalized periodontitis, prevention, anemia, gingivitis treatment, oral gel.

ПЕРЕЛІК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Novytska I. Gorbatovska N., Nikolaeva G., Tretyakova O., Gushcha S. The effect of the gel with tricolor violet extract on the activity of the antioxidant defence system in rats with a model of periodontitis. Balneo and PRM Research Journal. 2023. №14(2):560. *Р. Участь здобувача полягає в проведенні експериментальних досліджень щодо відтворення кальцій-дефіцитної моделі пародонтита, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

2. Горбатовська Н.В., Новицька І.К. Пародонтопротекторні властивості гелю для ротової порожнини «Фіалка» в умовах експериментального кальцій-дефіцитного стану. Інновації в стоматології. №2. 2023. С.7-11. *Участь здобувача полягає в проведенні експериментальних досліджень щодо відтворення кальцій-дефіцитної моделі пародонтита, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

3. Горбатовська Н.В., Новицька І.К. Ефективність використання лікувально-профілактичного комплексу у вагітних жінок з запальними захворюваннями пародонту на тлі хронічного гастриту та анемії. Вісник стоматології. Том 123. №2. 2023. С. 14-18. *Участь здобувача полягає в проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті. DOI 10/12680/balneo.2023.560*

4. Новицкая И.К. Горбатовская Н.В. Косенко Д.К. Состояние тканей пародонта у беременных женщин с сопутствующей соматической патологией. Вісник стоматології. 2019. № 1. С. 53-56. *Участь здобувача полягає в проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

5. Друм М.Б., Горбатовська Н.В., Новицька І.К., Новицький В.Б., Ніколаєва Г.В., Косенко Д.К., Заградська О.В. Патент на корисну модель № 143337, Україна. МПК (2020.01) А61К 6/60. Гель для ротової порожнини «ФІАЛКА» u 2020 00405; Заявл. 24.01.2020; Опубл. 27.07.2020. Бюл. № 14. *Участь здобувача полягає в проведенні експериментальних досліджень щодо*

відтворення кальцій-дефіцитної моделі пародонтита, використання гелю «Фіалка», оформлення заявки на патент.

6. Новицкая И.К., Друм М.Б., Горбатовская Н.В. Гипоксия в патогенезе пародонтита (обзор литературы). Вісник стоматології. 2017. № 1. С. 69-75. *Участь здобувача полягає в пошуку наукових джерел, аналізі літератури, написанні статті.*

7. Горбатовская Н.В., Новицкая И.К., Николаева А.В. Пародонтопротекторная эффективность лечебно-профилактического комплекса у беременных женщин на фоне хронического гастрита. Медицина транспорту . 2020 : IV Міжнарод. конгрес, м. Одеса, 16-18 вересня 2020 р.: тези допов. Одеса, 2020. С. 11-13. *Участь здобувача полягає в проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез.*

8. Вплив гелю «Фіалка» на активність системи антиоксидантного захисту в умовах експериментального пародонтиту. Горбатовська Н.В., Ніколаєва Г.В., Новицький В.Б. Актуальні питання сучасної стоматології : наук.-практ. конф. з міжнарод. уч., присв. 100-річчю стоматологічного факультету НМУ імені О.О. Богомольця, м. Київ, 18-19 березня 2021 р.: тези допов. Київ, 2021. С. 334. *Участь здобувача полягає в проведенні експериментальних досліджень, застосування розробленого гелю, аналізі отриманих даних, написанні тез.*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	22
ВСТУП.....	24
Розділ 1. Стоматологічне здоров'я вагітних жінок. Фактори, що зумовлюють розвиток і загострення стоматологічної патології в період вагітності. методи профілактики та лікування (огляд літератури).....	31
1.1 Фізіологічні процеси в організмі вагітної жінки, що впливають на стоматологічне здоров'я.....	31
1.2 Чинники, що зумовлюють розвиток та загострення стоматологічної патології у вагітних жінок.....	39
1.3 Профілактика та лікування стоматологічних захворювань у вагітних жінок.....	47
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ, ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ..	55
2.1 Експериментальні методи дослідження.....	56
2.1.1 Морфометричні методи.....	57
2.1.2 Фізіологічні методи.....	57
2.1.3 Біохімічні методи.....	58
2.2 Клінічні дослідження	63
2.3 Склад лікувально-профілактичного комплексу та схема проведення лікувально-профілактичних заходів.....	66
2.4 Статистична обробка даних.....	70
Розділ 3 Стан тканин пародонта у вагітних жінок з супутньою соматичною патологією.....	72
3.1 Первинне пародонтологічне обстеження вагітних жінок, збір анамнезу та оцінка стану тканин пародонту.....	72
3.2 Клініко-лабораторне обстеження вагітних жінок хворих на хронічний гастрит та з анемією, оцінка гігієнічного стану ротової	79

порожнини й гомеостазу ротової рідини та стану тканин пародонту	
3.3 Дослідження біохімічних показників ротової рідини у вагітних жінок з хронічним гастритом та анемією і хронічним гінгівітом.....	84
3.4 Порівняльний аналіз отриманих показників індексу РМА, швидкості салівації та індексу гігієни ротової порожнини.....	87
Розділ 4. Розробка гелю для ротової порожнини «Фіалка» та дослідження його токсикологічних і пародонтопротекторних властивостей в умовах відтворення експериментального пародонтиту.....	93
4.1 Результати вивчення токсикологічних характеристик гелю «Фіалка».....	95
4.2. Результати вивчення пародонтопротекторних властивостей гелю «Фіалка».....	102
Розділ 5 Клінічна оцінка ефективності лікування та профілактики запально-дистрофічних захворювань тканин пародонту у вагітних жінок з хронічним гастритом та анемією.....	116
5.1 Вплив лікувально-профілактичного комплексу на стан тканин пародонту у вагітних жінок з хронічним гастритом та анемією.....	116
5.2 Клінічна ефективність лікувально-профілактичного комплексу у вагітних жінок з хронічним гастритом та анемією.....	120
5.3 Біохімічна оцінка маркерів інтенсивності запального процесу у вагітних жінок з хронічним гастритом та анемією в порівнянні з вагітними жінками без соматичної патології.....	125
5.4 Вивчення впливу лікувально-профілактичного комплексу на показник неспецифічної реактивності в ротовій порожнині у	

вагітних жінок з запально-дистрофічними захворюваннями пародонту на тлі хронічного гастриту та анемії.....	128
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ....	134
ВИСНОВКИ.....	145
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	147
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	148
ДОДАТОК А.....	181

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

Алат-аланінамінотрансфераза
Асат-аспартатамінотрансфераза
АОЗ –антиоксидантний захист
БАР-біологічно активна речовина
ВРО-вільнорадикальне окиснення
ГАОЗ-глутатіоноксидантний захист
ГР-глутатіонредуктаза
Г-6-ФДГ-глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа
ГПК- глибина пародонтальної кишені
Г-В Грин-Вермільйона
ДК-дієнова кон'югата
І-Г- індекс гігієни
ЕГП - екстрагенітальна патологія
КАТ-каталаза
КД-клиноподібний дефект
КФ-кисла фосфатаза
КЯ –кровоточивість ясен
ЛФ-лужна фосфатаза
ЛДГ-лактатдегідрогеназа
ЛПК-лікувально-профілактичний комплекс
МЦ-мікроциркуляція
МДА-малоновий діальдегід
ПОЛ- перекисне окиснення ліпідів
РЯ-рецесія ясен
СДГ-сукцинатдегідрогеназа
СОД-супероксиддисмутаза
СОПР – слизова оболонка порожнини рота
ССС-серцево-судинна система

ХГ-хронічний гастрит

ХГП-хронічний генералізованим пародонтит

ЦХО-цитохромоксидаза

ШКТ-шлунково-кишковий тракт

ШОЕ-швидкість осідання еритроцитів

Ш.-П. – Шиллера-Писарева

СРІТN –community periodontal index treatment needing (індекс потреби в пар одонтологічному лікуванні

G.-V. – Грін - Верміліона

РМА- папілярно-маргінально-альвеолярний

ВСТУП

Актуальність теми. Стоматологічне здоров'я вагітних жінок, які становлять переважно молодий контингент, характеризується високим ризиком розвитку стоматологічної патології [96, 167, 216].

Хоча вагітність є фізіологічним процесом, в організмі жінки немає жодної системи, де б не проявлялися ознаки функціональної перебудови, які спрямовані на підтримання відповідності можливостей адаптивних систем організму матері та потреб плода, що розвивається. Перш за все, проявляються гормональні зміни в організмі жінки, що забезпечують антиоксидантний, імунний захист і фізіологічну рівновагу в процесах формування й функціонування плаценти, а також розвитку плода [17, 161].

Вагітність також є складним періодом для збереження стоматологічного здоров'я, як матері так і плода, та залежить від багатьох чинників, серед яких стан загального здоров'я жінки [104, 162, 163], соціально-економічних аспектів [222, 232, 242, 252] та ін.

При цьому кожен із триместрів вагітності має свої особливості щодо прояву та особливостей перебігу стоматологічних захворювань [71, 127, 167].

Згідно сучасних даних поширеність патології пародонту у вагітних жінок становить від 60 % до 100 % [92, 259]. При цьому супутня соматична патологія є фактором, що найбільше посилює, сприяє поширенню і обтяженню запального процесу в пародонті [190]. Не виключають і генетичний фактор [45].

Встановлено прямий зв'язок між соматичною патологією і розвитком стоматологічних захворювань у вагітних жінок [4, 53, 105, 168]. Крім того, сучасна медицина має у своєму розпорядженні достатню доказову базу для того, щоб зробити висновок: діти, народжені в матерів з ускладненим перебігом вагітності та екстрагенітальними (соматичними) захворюваннями, статистично достовірно частіше мають вроджену патологію та рано набуті захворювання, зокрема, і стоматологічні [42].

Існує й інший аспект проблеми, який також широко обговорюється, а саме вплив захворювань пародонту на перебіг і результат вагітності [33, 142, 258]. Так, наводяться відомості про зв'язок захворювань пародонту, передчасних пологів і стану здоров'я новонароджених [19, 142, 143, 155, 179, 180, 192, 233, 265].

Прогресування запально-інфекційних захворювань пародонту є фактором ризику таких ускладнень, як народження дитини з малою вагою, плацентарна недостатність, прееклампсія [33, 192, 270].

Японські вчені провели дослідження і встановили, що тяжкий перебіг пародонтиту може впливати на формування плода, зокрема, зменшуючи його зріст [202]. Обтяжливим фактором для народження дитини з низькою вагою може бути надмірна вага у жінок із захворюваннями пародонту [203]. У вагітних жінок з ураженням плаценти пародонтопатогенними мікроорганізмами виявлено такі несприятливі наслідки вагітності, як низька вага дитини під час народження, а також передчасні пологи [260, 278]. Тому лікування захворювань пародонту у вагітних необхідне, насамперед, з точки зору впливу на перебіг вагітності [206, 277].

Крім цього, треба враховувати, що за останній час простежується підвищення віку вагітних (в групі 40-45 років спостерігається підвищення в 1,25 рази), отже й ускладнення соматичної патології теж підвищується. Крім цього, при лікуванні вагітних необхідно враховувати небезпечні періоди ембріогенезу, використання фармацевтичних препаратів, які використовують в пародонтології, призначення яких не рекомендовано, а іноді й заборонено до 17 тижня вагітності за рахунок їх ембріотоксичної та тератогеної дії [68].

Незважаючи на широкий арсенал засобів для профілактики та лікування запально-дистрофічних захворювань пародонту, недостатньо тих, які безпечно діють на організм вагітної жінки та плода.

Тому, враховуючи все вищеназване, питання збереження стоматологічного здоров'я вагітних жінок є актуальним, особливо при наявності у них супутньої екстрагенітальної патології, що послужило підставою для

пошуку нових шляхів та способів профілактики та лікування захворювань пародонту.

Усе зазначене зумовило проведення цієї роботи, а саме, розробки комплексу пародонтопротекторних заходів для вагітних жінок з хронічним гастритом та анемією.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційну роботу виконано відповідно до плану науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України» (далі – ДУ «ІСЦЛХ НАМН»): «Розробити гігієнічні лікувально-профілактичні засоби супроводу хворих із основними стоматологічними захворюваннями на тлі соматичної патології (№ держреєстрації 0117U000403), де автор була виконавцем окремих фрагментів теми.

Мета дослідження – підвищення ефективності профілактики та комплексного лікування запально-дистрофічних захворювань пародонту у вагітних жінок з хронічним гастритом та анемією шляхом обґрунтування комплексної терапії, яка включає застосування засобів з вираженою пародонтопротекторною, антиоксидантною та мембранопротекторною активністю.

Завдання дослідження:

1. Вивчити стан тканин пародонту у вагітних жінок з різними нозологічними групами супутньої соматичної патології та виявити захворювання, що здійснюють найбільш несприятливу дію на тканини пародонта.

2. Оцінити гігієнічний стан ротової порожнини, функціональну активність слинних залоз і провести біохімічне дослідження ротової рідини для оцінки основних про- та антиоксидантних маркерів .

3. Розробити гель для ротової порожнини на основі біологічно активних речовин та вивчити його токсикологічні характеристики.

4. Оцінити пародонтопротекторні властивості розробленого гелю на експериментальній моделі.

5. Розробити, обґрунтувати комплексу профілактику та лікування запально-дистрофічних захворювань пародонту у вагітних жінок з хронічним гастритом та анемією та дослідити її клінічну ефективність.

Об'єкт дослідження – запально-дистрофічні захворювання пародонту вагітних жінок з хронічним гастритом та анемією.

Предмет дослідження – оцінка ефективності використання розробленого лікувально-профілактичного комплексу у вагітних жінок запально-дистрофічними захворюваннями пародонту на тлі хронічного гастриту та анемії.

Методи дослідження: експериментальні – для оцінки впливу розробленого гелю на біохімічні показники - маркери запалення і деструкції в умовах кальцій-дефіцитного стану; морфометричні - для оцінки ступеня атрофії альвеолярного відростка у експериментальних тварин; токсико-гігієнічні - для оцінки безпеки застосування розробленого гелю; клініко-лабораторні - для визначення гігієнічного стану ротової порожнини, функціональної активності слинних залоз і індексної оцінки тканин пародонта у вагітних жінок при наявності запально-дистрофічних захворювань пародонту на тлі хронічного гастриту та анемії; біохімічні - для вивчення показників стану перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантного захисту в ротовій порожнині вагітних жінок з запально-дистрофічними захворюваннями пародонту на тлі хронічного гастриту та анемії; статистичні - для визначення значущості виявлених відмінностей у групі порівняння.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше проведено клініко-лабораторні дослідження стану тканин пародонту у вагітних жінок з різною супутньою патологією та встановлено, що найбільш агресивний вплив на тканини пародонту завдає поєднання хронічного гастриту та анемії.

Вперше встановлено 100 %-ву поширеність хронічного гінгівіту серед вагітних жінок з хронічним гастритом й анемією з інтенсивністю $36,5 \pm 3,7$ %

за індексом РМА.

Вперше надано наукові дані про високий кореляційний зв'язок між розповсюдженістю хронічного гінгівіту та наявністю хронічного гастриту та анемії (0,7950); встановлено їх позитивну кореляцію з гігієнічним станом ротової порожнини (0,3874) та негативну зі швидкістю салівації (-0.0356) у вагітних жінок.

За результатами експериментальних досліджень доведено високу лікувально-профілактичну ефективність гелю для ротової порожнини, що містить фіалку триколірну, екстракти золототисячника, шавлії та ехінацеї, використання якого сприяло у щурів стабілізації протизапальних маркерів тканин пародонта, маркерів мінерального, енергетичного обміну та стану систем антирадикального захисту, що привело до зниження ступеню атрофічних процесів в альвеолярному відростку в умовах експериментального пародонтиту.

Клініко-лабораторними дослідженнями показано, що комплексне лікування вагітних жінок, хворих на генералізований пародонтит початкового та І-го ступеня на тлі хронічного гастриту та анемії, дозволило знизити інтенсивність запального процесу та зупинити дистрофічні зміни в пародонті, нормалізувати біохімічні маркери ротової рідини та показники неспецифічного імунітету.

Практичне значення отриманих результатів. Встановлено, що у вагітних жінок поєднана супутня патологія (хронічний гастрит та анемія) негативно впливає на розвиток запально-дистрофічних захворювань пародонту та гігієнічний стан ротової порожнини.

Розроблено та обґрунтовано для практичного впровадження новий метод лікування генералізованого пародонтиту у вагітних жінок при поєднаній патології: хронічний гастрит та анемія, що включає спеціально розроблений гель «Фіалка», препарат заліза (капсули), L-аргініна аспартат – «Тивортин» (сироп), зубну пасту «Ароматерапія» та ополіскувач для ротової порожнини «Лікувальні трави».

Запропонований комплекс прискорює клінічне одужання і сприяє стійкій стабілізації процесу в тканинах пародонта у вагітних жінок з хронічним гастритом та анемією.

Розроблено практичні рекомендації щодо раціонального використання пародонтопротекторного комплексу у вагітних жінок з хронічним гастритом та анемією.

Результати досліджень впроваджені в навчальний та лікувальний процес кафедри стоматології дитячого віку та імплантології Харківського національного медичного університету, кафедри стоматології Харківського національного медичного університету; в лікувальний процес відділення стоматології дитячого віку та консультативно-поліклінічного відділення ДУ «ІСЦЛХ НАМН», КНП «Міська стоматологічна поліклініка №2» Харківської міської ради та приватної стоматологічної клініки міста Одеси.

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

Основні клінічні показники вивчалися на базах ДУ «ІСЦЛХ НАМН» (м. Одеса): лабораторія розробки та дослідження засобів гігієни ротової порожнини та на кафедрі стоматології Харківського національного медичного університету¹. Експериментальні дослідження проведені в ДУ «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України» (м. Одеса)¹.

Апробація роботи результатів дисертації. Основні положення роботи повідомлені та обговорені на IV Міжнародному конгресі «Медицина транспорту – 2020» (Одеса, 2020); на VIII Національному конгресі

¹ Автор щиро вдячний співробітникам вищевказаних закладів за допомогу в проведенні даних досліджень.

патофізіологів України «Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України», присвяченому 120-річчю Одеської патофізіологічної школи (Одеса, 2020); на науково-практичній конференції за міжнародною участю «Актуальні питання сучасної стоматології», присвяченої 100-річчю стоматологічного факультету національного медичного університету імені О.О. Богомольця» (Київ, 2021).

Публікації. За матеріалами роботи надруковано 8 наукових праць, з них 1 стаття у науковому періодичному виданні Румунії, включеному до наукометричної бази Web of Science, 4 статті у наукових фахових виданнях України групи Б (в тому числі 1 огляд літератури), 1 патент України на корисну модель, 2 тези у матеріалах конференції.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 181 сторінках комп'ютерного тексту і складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, 3-х розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаної літератури (392 джерела, з яких 118 написано латиницею) і додатку. Робота ілюстрована 9 рисунками та містить 34 таблиці.

РОЗДІЛ 1
СТОМАТОЛОГІЧНЕ ЗДОРОВ'Я ВАГІТНИХ ЖІНОК.
ФАКТОРИ, ЩОЗУМОВЛЮЮТЬ РОЗВИТОК І ЗАГОСТРЕННЯ
СТОМАТОЛОГІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ В ПЕРІОД ВАГІТНОСТІ.
МЕТОДИ ПРОФІЛАКТИКИ ТАЛІКУВАННЯ

Стоматологічне здоров'я вагітних жінок, які становлять переважно молодий контингент, характеризується високим ризиком розвитку та загострення стоматологічної патології [96, 167, 216].

Хоча вагітність є фізіологічним процесом, в організмі жінки немає жодної системи, де б не проявлялися ознаки функціональної перебудови, які спрямовані на підтримання відповідності можливостей адаптивних систем організму матері та потреб плода, що розвивається. Перш за все, гормональні зміни в організмі жінки, що забезпечують антиоксидантний, імунний захист і фізіологічну рівновагу в процесах формування й функціонування плаценти, а також розвитку плода [17, 161].

Вагітність також є складним періодом для збереження стоматологічного здоров'я. При цьому кожен із триместрів вагітності має свої особливості, щодо прояву та особливостей перебігу стоматологічних захворювань [71, 127, 167].

Збереження стоматологічного здоров'я під час вагітності є важливим як для матері, так і для її дитини [16, 42, 188] і залежить від багатьох чинників, серед яких стан загального здоров'я жінки [104, 162, 163], соціально-економічних аспектів [222, 232, 242, 252].

1.1 Фізіологічні процеси вагітної жінки, що впливають на стоматологічне здоров'я

Фізіологічні процеси, що впливають на стоматологічне здоров'я, можна розділити на загальні та місцеві. До загальних фізіологічних процесів належать гормональні зміни в організмі жінки. Фізіологічні зміни, що з'являються у

вагітної жінки, відбуваються внаслідок ендокринної діяльності плаценти, а також підвищеної секреції естрогенів і прогестерону: у 30 разів естрогенів і більше, ніж у 10 разів прогестерону. При цьому прогестерон має імуносупресивні властивості, що сприяє пригніченню імунітету. За високого рівня статевих гормонів запускається також поліморфоядерний хемотактизм, фагоцитоз і відповідь антитіл, що може сприяти будь-якому інфікуванню [104, 231].

Під час вагітності відбуваються зміни практично з боку всіх систем організму: нервової, серцево-судинної, дихальної, травної, ендокринної, сечовидільної та статевої систем вагітної [210, 245, 246, 262]. Так, прееклампсія може бути пов'язана насамперед із наростаючим каскадом серцево-судинної реактивності [276]. Що стосується нервової системи, то від моменту запліднення в центральну нервову систему матері починає надходити зростаючий потік імпульсації, що спричиняє появу в корі головного мозку вогнища підвищеної збудливості - домінанти вагітності [264, 268].

Для виникнення і нормального перебігу вагітності необхідні умови, у створенні яких надзвичайно велику участь беруть залози внутрішньої секреції. У 35-40 % вагітних жінок щитоподібна залоза збільшується за рахунок зростання кількості фолікулів і вмісту в них колоїду, а також за рахунок гіперплазії залозистих елементів. У перші місяці вагітності може відзначатися деяке підвищення функції щитоподібної залози, у другій половині іноді виникає її гіпофункція [238].

З настанням вагітності гіпертрофується пучкова зона кори надниркових залоз. Посилюється утворення глюкокортикоїдів, які регулюють вуглеводний і білковий обмін. Посилюється утворення мінералокортикоїдів, які контролюють мінеральний обмін. У корі надниркових залоз посилюється синтез кортизолу, естрогенів, прогестерону та андрогенів [199, 244].

Зміни в імунній системі матері під час вагітності насамперед спрямовані на забезпечення розвитку антигенно-чужорідного плода, який є алотрансплантатом для організму. У звичайних умовах чужорідні тканини

відторгаються організмом. Однак протягом нормальної вагітності цього не спостерігається, плід зберігається і розвивається [107, 264].

Активність імунної системи загалом за нормальної вагітності дещо знижена. Це визначає підвищену схильність вагітної до захворювань інфекційними хворобами. Особливо чутливі вагітні до вірусної інфекції [40, 215], а також важких соматичних захворювань [24, 52].

Характерною є зміна вродженого імунітету [73, 166]. Фактори вродженого імунітету забезпечують протимікробну резистентність, визначають швидкість перебігу репаративних процесів у порожнині рота, тим самим відіграючи захисну роль у запобіганні розвитку стоматологічних захворювань [141].

Як відомо, слизова оболонка ротової порожнини є природним фактором неспецифічного захисту. Антимікробні протеїни (АМП) та антибактеріальні пептиди (АБП) є факторами вродженого імунітету і містяться практично у всіх секретах організму, включаючи ротову рідину [87, 156, 172]. Джерелами секреції АМП і АБП виступають клітини епітелію і фагоцитуючі клітини крові, в першу чергу нейтрофіли [269]. До антимікробних протеїнів відносять лактоферин, що має бактеріостатичну активність [156], катіонні білки - дефензини та кателіцидини [149], які мають широкий спектр протимікробної активності, включно з грампозитивними та грамнегативними бактеріями, вірусами, грибами [64].

У вагітних жінок, з приростом карієсу зубів, маркером активності цього процесу з місцевих чинників був лактоферин. У пацієток із пародонтитом легкого і середнього ступеня тяжкості спільне підвищення лактоферину і С-реактивного білка в слині було показником високої патогенетичної значущості досліджуваного стоматологічного захворювання в період вагітності [87].

Лактоферин руйнує зовнішню оболонку мікробів і сприяє реалізації бактерицидної дії лізоциму. Компенсаторним механізмом, що стримує підвищення інтенсивності й активності карієсу зубів, розвиток рецидиву захворювання в динаміці вагітності, є приріст антибактеріального протеїну

лактоферину в слині [144]. Водночас, зниження лактоферину збільшує ризик розвитку карієсу у вагітних жінок [43, 144].

Усі види обміну речовин під час вагітності зазнають значних змін, перебудовуються ферментативні реакції. Збільшується активність фосфатаз і гістаміназ, зменшується активність холінестерази.

До серцево-судинної системи висуваються нові вимоги, зумовлені якісними та кількісними перетвореннями інших органів і систем жінки. Вагітність спричиняє в системі кровообігу зміни, які є адаптацією до спільного існування організмів матері та плода. Одним із яскравих проявів є гіпертонія [181, 183].

І всі ці фізіологічні процеси організму сприяють локальним місцевим змінам, зокрема, досить серйозні зміни відбуваються в ротовій порожнині, і, насамперед, це розвиток карієсу і захворювань пародонту [71, 224, 266, 267].

Так у період вагітності відбуваються судинні зміни в тканинах ротової порожнини [224]. На тлі зниження рівня калію та іонів кальцію у ротовій рідині, інтенсивність карієсу зубів та ураження тканин пародонту збільшуються [71].

Змінюється стан кислотно-лужного балансу в порожнині рота. Величина рН слини змінюється в бік збільшення кислотності (від 6,7 до 6,2) і таке зменшення рН знижує захисну функцію слини. Крім того, у слині спостерігається присутність гормонів, які сприяють зростанню кількості мікроорганізмів у слині, підвищенню бактеріальної зараженості, утворенню зубного нальоту і зубних бляшок [104]. Було проведено дослідження і встановлено, що фізіологічні зміни під час вагітності змінюють бактеріальне середовище порожнини рота, сприяючи зростанню *Streptococcus mutans* і *Lactobacillus*, і збільшують окислювальний стрес у слині [250].

У період вагітності відбуваються кількісні та якісні зміни слини жінки. Протягом перших трьох місяців вагітності збільшується слиновиділення (до теперішнього часу це явище не знайшло пояснення). У наступні місяці це явище гіперсаливації зникає [104].

І всі ці патологічні прояви в порожнині рота знижують якість життя

вагітних жінок загалом [274].

Стан порожнини рота у вагітних викликає пильний інтерес лікарів-стоматологів, зважаючи на особливості перебігу стоматологічних захворювань у гестаційний період [85, 167, 236].

Стоматологічне здоров'я вагітних жінок характеризується високою поширеністю карієсу зубів, уражень тканин пародонту, незадовільним рівнем гігієнічного стану ротової порожнини [204, 237].

Одним з аспектів проблеми є зміна мінерального складу твердих тканин зуба, що характеризується, насамперед, демінералізацією зубів, що призводять до такої патології, як карієс і розвиток гіперчутливості зубів.

Розвиток карієсу [94] пов'язаний насамперед зі змінами в гормональному фоні, які призводять до зміщення рН слини в кислий бік, що сприяє демінералізації емалі [7]. Стан здоров'я вагітних впливає на антенатальні процеси мінералізації емалі молочних зубів дитини, тому лікування і профілактика карієсу у вагітної жінки є антенатальною профілактикою карієсу зубів майбутньої дитини [16].

Дослідження слини вагітних жінок показали, що в них знижується вміст кальцію, фосфору та магнію, що знижує процес мінералізації зубів [7, 46].

Зміна вмісту електролітів спричиняє низку інших порушень у складі та властивостях слини. Важливим чинником, що впливає на ураження зубів карієсом, є рН ротової рідини. У вагітних концентрація водневих іонів у слині відрізняється від такої у невагітних. Так, більшість дослідників відзначають у період вагітності зрушення рН слини в кислий бік. Характерно, що за ускладненого перебігу вагітності ці зміни виражені істотніше. Причому, у жінок з низькими показниками рН ротової рідини в період вагітності, виявляється велика кількість каріозних уражень зубів [7, 130].

Дуже важливим є те, що нелікований карієс зубів може бути пов'язаний як із передчасними пологами або прееклампсією, так і з ризиком народження дітей великого гестаційного віку [203, 230].

Гіперчутливість зубів у вагітних жінок досить часте явище, і, в більшості

випадків, має генералізований характер [10, 67]. Поширеною патологією у вагітних жінок є захворювання слизової оболонки ротової порожнини.

Ураження слизової оболонки ротової порожнини у вагітних жінок найчастіше проявляється у вигляді афтозного стоматиту, ангулярного та ексфолювативного хейлітів, десквамативного глоситу [94]. Спостерігається поєднане грибкове ураження слизової оболонки порожнини рота (кандидоз) [71, 25].

Вагітність сама може виступати чинником розвитку кандидозу ротової порожнини. Це спричинено низкою фізіологічних змін у жіночому організмі: гормональний дисбаланс, порушення в роботі шлунково-кишкового тракту, зниження замісних функцій організму, підвищена емоційність, загальне ослаблення імунітету. У вагітних через ослаблений імунітет колонії грибка досить швидко поширюються і на інші ділянки: носоглотку, кишечник, статеві органи [54, 134, 251]. Вагітність, особливо обтяжена супутньою патологією, може бути фоном для розвитку системного кандидозу [35].

Одним із яскравих проявів у порожнині рота у вагітних жінок є патологія тканин пародонту [95, 136, 191].

Слід зазначити, що поширеність захворювань пародонту серед усього дорослого населення становить від 70 до 98 %, більшість із яких становлять люди похилого віку, а також особи із соматичними захворюваннями [77, 90, 118, 131]. При цьому основним етіологічним чинником є мікробна плівка [44].

Однак патологія пародонту у вагітних жінок зумовлена, перш за все, глибокими гормональними зрушеннями і змінами імунологічної реактивності, які несприятливо позначаються на клініці різних хронічних захворювань бактеріального генезу, які латентно протікають [125, 141, 259]. Показано позитивну кореляцію між *Porphyromonas gingivalis* з рівнями прогестерону, особливо в першому триместрі, при цьому діагноз - пародонтит під час вагітності - корелює із загальною кількістю бактерій без впливу гормональних змін або епідеміологічних показників [213, 261].

У всіх випадках під час вагітності розвиваються різного ступеня проявів зміни в пародонті, що дають змогу згрупувати їх в окрему нозологію в загальній систематизації захворювань пародонту [190].

Згідно з сучасними даними поширеність патології пародонту у вагітних жінок становить від 60 до 100 % [92, 259]. При цьому супутня соматична патологія є фактором, що найбільше посилює, сприяє поширенню і обтяженню запального процесу [190]. Не виключають і генетичний фактор [45].

Найпоширенішою патологією пародонту у вагітних жінок є гінгівіт.

Поширеність становить 60-100% і проявляється зазвичай із 2-го до 8-го місяця вагітності [48, 94, 105, 106, 128, 139], найчастіше у вигляді генералізованого гіпертрофічного гінгівіту, що отримав назву гінгівіту вагітних [105].

У розвитку гіпертрофічного гінгівіту, крім зміни гормонального фону, важливим етіологічним чинником є знижена робота імунної системи [80]. Так, для вагітних, які страждають на гіпертрофічний гінгівіт, характерні імуносупресія і місцевий цитокиновий дисбаланс у бік запальної відповіді, зумовлений різким зростанням рівнів прозапальних цитокінів (ФНП- α , ІЛ-6) на тлі помірної зміни концентрації хемокіну ІЛ-8 у ротовій рідині [106].

Гінгівіт вагітних із переважанням гіпертрофічної форми зумовлює частий розвиток епулісів вагітних [22, 127]. Слід зазначити, що гіперплазія ясен у вагітних досить часте явище, зустрічається в 10-15% випадків гіпертрофічного гінгівіту [23]. Етіологію запального процесу ясен також пов'язують зі збільшенням вмісту в слині естрогенів і прогестерону [38, 47, 48, 148].

На думку Князевої [89] гінгівіт вагітних, не тільки руйнує ясна і призводить до запалення внутрішніх органів самої матері, а й впливає на плід через токсини і патогенну мікрофлору. На підтвердження цього є висновок, зроблений Левіною Н.М. [106], що гіпертрофічний гінгівіт у вагітних розвивається за меншої вираженості гігієнічних факторів ризику, ніж у невагітних жінок.

Пародонтит вагітних здебільшого розвивається за наявності супутньої системної патології, проте дослідження показують, що деструктивне ураження тканин пародонту може бути і за відсутності соматичних захворювань. Проходная В. А. співавт. [139] провели дослідження і показали, що поширеність ознак ураження тканин пародонту була такою: кровоточивість ясен - 79,2%, зубний камінь - 22,6%, пародонтальна кишень до 4 мм - 10,2%, пародонтальна кишень 4-5 мм - 6,9%. Середня кількість сектантів з ознаками ураження тканин пародонту становила: з кровоточивістю ясен - 2,37, із зубним каменем - 0,81, із пародонтальною кишенею до 4 мм - 0,74, 4-5 мм і більше - 0,03. Отже, були жінки, як із легким, так і важким ступенями пародонтиту.

Багато наукових праць присвячено вивченню низки біомаркерів у ротовій рідині у вагітних жінок на різних стадіях запалення в пародонті, що дає змогу, з одного боку, вивчити механізми розвитку захворювання, а з іншого боку, оцінити ефективність лікування [111, 113, 178]. Виявлено позитивну кореляцію між інтенсивністю запалення в яснах за пародонтиту та рівнем цитокінів [113, 132, 145, 172, 176], а також остеопротекторами, зокрема, остеопротегерином [189].

Дослідження показують, що наявність ХГП легкого та середнього ступеня тяжкості у вагітних жінок призводить до роз'єднання зв'язку між кортизолом змішаної слини та імунними факторами захисту, а також остеотропними медіаторами [129].

Також значна роль у розвитку пародонтиту, зокрема, пародонтиту у вагітних жінок [78, 111, 113], належить співвідношенню прооксидантно-антиоксидантної систем.

Вільнорадикальне окислення - природний механізм функціонування організму, який сприяє знищенню некротизованих клітин і запобігає злоякісній трансформації клітин; бере участь у регуляції проникності мембран і в руйнуванні пошкоджених хромосом; забезпечує бактерицидні функції фагоцитів [27, 70, 91]. Утворення вільних радикалів контролюється багатоступеневою

антиоксидантною системою. Вона складається з ферментних (супероксиддисмутаза, глутатіон-пероксидаза, каталаза) і неферментних

(вітаміни E і C, убіхінони, каротиноїди, ліпоєва кислота) антиоксидантів. При порушенні балансу між оксидантною та антиоксидантною системами та недостатній ефективності антиоксидантів виникає "окислювальний стрес", який призводить до перекисного окислення ліпідів мембран, енергетичного дефіциту в мітохондріях та пошкодження клітин [27, 91]. У зв'язку з цим, ротова рідина представляє собою особливий інтерес для діагностики низки захворювань ротової порожнини [62].

Встановлено, що одним із чинників, які сприяють розвитку запальних процесів у пародонті під час вагітності, є незадовільна гігієна ротової порожнини [11, 72, 255, 256]. Тому недостатній догляд за порожниною рота під час вагітності ускладнює перебіг стоматологічної патології [196, 254, 241].

1.2. Чинники, що зумовлюють розвиток і загострення стоматологічної патології у вагітних жінок

До чинників, що безпосередньо або опосередковано впливають на структуру стоматологічних захворювань у період вагітності, належать: демографічні, соціальні критерії, вік, рівень освіти, професійна приналежність, термін і кількість вагітностей, наявність загальносоматичної патології, спадковість, приймання лікарських препаратів та ін. [24]. [242]. На ризик виникнення карієсу впливають екстремальні чинники: радіаційний фон, техногенне забруднення, використання пестицидів тощо [137]. [137]. Крім того, негативні зміни в стані здоров'я вагітних пов'язані зі змінами соціальних чинників - погіршенням умов життя, харчування, тривалим емоційно-психологічним напруженням [252].

Виділяють групу чинників, дія яких порушує повноцінне формування зубощелепної системи. До них належать: ускладнення вагітності (токсикози першої та другої половини); стресові ситуації під час вагітності; наявність екстрагенітальної патології у матері [63, 116].

ЕГП - численна група різноманітних і різнозначущих хвороб, синдромів, станів у вагітних жінок, об'єднаних лише тим, що вони не є гінекологічними захворюваннями та акушерськими ускладненнями вагітності, тобто це всі груписоматичних захворювань.

Виявлено зв'язок стану порожнини рота з віковими діапазонами та триместром вагітності. Так показано, що у вагітних жінок до і після 30 років переважав хороший рівень гігієни. Оцінка твердих тканин зубів показала, що у вагітних жінок до 30 років переважала компенсована форма карієсу. Після 30 років - декомпенсована форма каріозного процесу. Під час дослідження стану тканин пародонту у віковій групі до 30 років частіше зустрічався легкий ступінь гінгівіту. У групі після 30 років - тяжкий ступінь гінгівіту. Оцінка потреби в лікуванні захворювань тканин пародонту засвідчила, що у віці до 30 років переважала кількість жінок, які потребували проведення професійного чищення і навчання індивідуальної гігієни порожнини рота. У віковій групі, старшій за 30 років, необхідне підвищення комплаєнтності вагітних в індивідуальному догляді за порожниною рота [167].

Ускладнення вагітності, що впливають на перебіг стоматологічної патології.

Токсикози - поширене ускладнення вагітності. Одним із таких є ранній токсикоз, який з'являється у зв'язку з вагітністю на самому її початку - на п'ятому-шостому тижні, і пізній токсикоз - у 2-й половині вагітності. Згідно з сучасними уявленнями токсикози виникають унаслідок порушення обміну речовин в організмі жінки, а також не виключено залучення алергічних та імунних механізмів [98, 117]. Особливо агресивно проявляється стоматологічна патологія у жінок із пізнім токсикозом вагітності [58, 151].

Анемія вагітних. Під анемією розуміють зниження рівня гемоглобіну в крові. Згідно з Класифікацією ВОЗ, 1991 - (тільки для вагітних) залежно від значень цього показника анемія під час вагітності може бути: легкого ступеня тяжкості - 110-90 г/л; середньо- вираженою - 89-70 г/л; тяжкою - 69-40 г/л [66].

Патогенез анемії вагітних зумовлений зниженням імунологічної толерантності та активацією імунної відповіді на антигени плодового яйця, гіперпродукцією прозапальних цитокінів з генералізацією процесів тканинного пошкодження, зокрема, біологічних мембран еритроцитів, гепатоцитів і клітин плаценти [114].

За анемії запалення в пародонті трапляється значно частіше і перебіг його важчий. Причому, в I триместрі найпоширеніша клінічна форма запального процесу проявляється у вигляді катарального гінгівіту, у II триместрі гінгівіт вагітних розвивається у вигляді катарального або гіпертрофічного запалення, рідше - виразково-некротичного ураження ясен, у III триместрі та передпологовому періоді клінічна картина гіпертрофічного гінгівіту вагітних стає максимальною [32].

Головна проблема, що виникає за дефіциту гемоглобіну, - тканинна гіпоксія (незадовільне постачання клітин організму киснем) [57, 121, 138, 150, 184], зокрема й гіпоксія плода, що порушує його розвиток, а також здоров'я матері, зокрема й стоматологічне, показано, що ризиком для розвитку запальних захворювань пародонту при залізодефіцитній анемії є дисфункція нейтрофільних лейкоцитів крові [150].

Гестоз - це серйозне ускладнення пізніх термінів вагітності, яке погіршує роботу нирок, судин і головного мозку майбутньої мами. Гестози являють собою досить часте ускладнення вагітності та пологів (13-16% випадків), в основі якого лежить розлад загального кровообігу: спазм судин, гіповолемія, зміна реологічних і коагуляційних властивостей крові, порушення мікроциркуляції та водно-сольового обміну [227].

Спостереження показують, що, якщо під час вагітності підвищується цукор крові, це означає, що розвинувся гестаційний діабет.

У жінок із вагітністю, ускладненою гестозом, поширеність катарального гінгівіту становить 96,58%. Зі збільшенням терміну вагітності відзначено обтяження клінічного перебігу за індексом РМА (у жінок із гестозом становило

45,09±3,52 у II триместрі, а в III триместрі - 52,41±3,57). Причому найвища поширеність хронічної форми катарального гінгівіту з переважанням середнього і важкого ступенів тяжкості клінічного перебігу виявлена у вагітних, в анамнезі яких відбувався ускладнений перебіг вагітності, обтяжений загальносоматичними захворюваннями (на першому місці захворювання серцево-судинної системи - 70,09%, на другому - хвороби сечостатевої системи - 55,56%).

Ямщикова Е.Е. [196] провела порівняльні дослідження і показала, що середній показник індексу КПУ(з) і КПУ(п) за фізіологічної вагітності дорівнював 11,07±1,29 і 19,78±2,76 відповідно. За гестозу легкої та середньої тяжкості середня інтенсивність карієсу зубів становила КПУ(з) - 10,12±0,93 і 13,11±1,36, КПУ(п) - 17,21±2,18 і 21,38±2,27 відповідно, а кількість каріозних зубів виявилася у 2-2,5 раза вищою, ніж за фізіологічної вагітності. Спостерігався зсув рН змішаної слини в кислий бік, збільшення в'язкості слини на 20-25%, значне збільшення концентрації SIgA і гістаміну в змішаній слині. Були виявлені представники всіх основних видів пародонтопатогенів і дисбіотичні зміни нормальної мікрофлори біоплівки зубоясенної борозни.

Гіпоксія вагітних. Дані літератури свідчать про те, що за гіпоксичних станів будь-якої етіології спостерігається збільшення продукції молочної кислоти [29, 30, 60]. Підвищена постгіпоксична активність анаеробного гліколізу з посиленням біосинтезу молочної кислоти в організмі та, зокрема, у тканинах ротової порожнини і в клітинах слинних залоз може бути одним із чинників створення постійної карієсогенної ситуації [198].

Останнім часом значну увагу приділяють дефіциту вітаміну D у вагітних жінок. За дефіциту вітаміну D у вагітних активуються механізми, які посилюють остеорезорбцію альвеолярної кістки, змінюється активність уроджених антимікробних механізмів у ротовій порожнині, що сприяє розвитку запальних захворювань пародонту протягом гестаційного періоду [189].

Зв'язок соматичної та стоматологічної патології у вагітних. Вплив захворювань пародонту на результат вагітності.

Встановлено прямий зв'язок між соматичною патологією і розвитком стоматологічних захворювань у вагітних жінок [4, 53, 105,168]. Крім того, сучасна медицина має у своєму розпорядженні достатню доказову базу для того, щоб зробити висновок: діти, народжені в матерів з ускладненим перебігом вагітності та екстрагенітальними (соматичними) захворюваннями, статистично достовірно частіше мають вроджену патологію та рано набуті захворювання, зокрема, і стоматологічні [42].

За даними Г.Т. Єрмуханова та співавт. [162] у вагітних жінок, у яких спостерігалася патологія з боку нирок, серцево-судинної системи, а також за наявності залізодефіцитної анемії, відмічалися субкомпенсована (26%) і декомпенсована (42%) форми активності каріозного перебігу [160].

Найбільша кількість наукових повідомлень присвячена зв'язку захворювань шлунково-кишкового тракту і стоматологічною патологією у вагітних жінок.

Визначено механізм такого взаємозв'язку [217, 243]. Хронічні захворювання органів травлення негативно впливають на розвиток гіпертрофічного гінгівіту (ГГ) - як самі по собі, так і в поєднанні з будь-якою іншою патологією.

Левіна Н.М.[105] провела дослідження і показала, що для вагітних вірогідність розвитку ГГ при хронічних захворюваннях шлунково-кишкового тракту збільшується в 1,54 раза, що підтверджує провідне значення патології шлунково-кишкового тракту як системного фактора ризику ГГ. Захворювання ж щитоподібної залози та ожиріння мають менш негативний вплив на ймовірність виникнення ГГ: для вагітних - 1,30, для невагітних - 1,63. Відносний ризик ГГ за хронічних захворювань верхніх дихальних шляхів становить 1,41 для вагітних і 1,60 для невагітних.

Зв'язок запальних захворювань пародонту у вагітних жінок із цукровим діабетом (ЦД) є найбільш актуальною проблемою [127, 133, 163]. Згідно з результатами вітчизняних і зарубіжних публікацій, ЦД у вагітних жінок активно

впливає на стан органів ротової порожнини [4]. Підвищена концентрація глюкози в ясеневій рідині у пацієнтів із цукровим діабетом сприяє розмноженню

мікроорганізмів і швидкому утворенню мінералізованих і немінералізованих зубних відкладень [25]. Мікроциркуляторні розлади тканин пародонта спричиняють запально-деструктивні зміни слизової оболонки ротової порожнини, а мікрофлора пародонтальної кишені (ендотоксини та ферменти мікроорганізмів) погіршує картину цього захворювання [4]. Переважання прооксидантних систем (оксидативний стрес) при цукровому діабеті позначається як на всьому організмі, так і на тканинах пародонту [78].

З цього випливає, що вагітні жінки з цукровим діабетом схильні до високоризику розвитку захворювань пародонту і твердих тканин зубів.

Унаслідок порушень, що відбуваються за цукрового діабету, ускладнюється вагітність та істотно погіршується стан зубів і пародонту. Частота виникнення стоматологічної патології, такої як захворювання пародонту та карієс зубів, під час вагітності на тлі цукрового діабету збільшується, а її перебіг загострюється [7, 8, 163].

Удод О. А., Куліш А. [182] провели літературний огляд, на підставі якого зробили висновок, що численні метаболічні, мікроциркуляторні, нейрогуморальні та імунологічні порушення, зміна біофізичних і біохімічних параметрів ротової рідини, незадовільний стан гігієни ротової порожнини, у сукупності сприяють розвитку карієсу зубів та інших стоматологічних захворювань у вагітних із діабетом.

Александрова А. А. [8] у рамках своєї дисертаційної роботи провела оцінку стану порожнини рота і показала, що у вагітних жінок із гестаційним цукровим діабетом, цукровим діабетом 1 і 2 типів наявні важчі форми запальних захворювань пародонту порівняно з групою вагітних без цукрового діабету. Так, у групі цукрового діабету 1 типу переважав діагноз хронічний генералізований пародонтит легкого ступеня тяжкості (64%), у групі гестаційного цукрового діабету (72%) і цукрового діабету 2 типу (79%) - хронічний генералізований

пародонтит середнього ступеня, у групі вагітних жінок без цукрового діабету - у 14% - хронічний генералізований катаральний гінгівіт, у 21% - хронічний генералізований гіпертрофічний гінгівіт і в 16% випадків – хронічний генералізований пародонтит легкого ступеня тяжкості. При оцінці стану твердих тканин зубів показник КПУ в групі гестаційного цукрового діабету становив 13,62, цукрового діабету 1 типу - 15,59, цукрового діабету 2 типу - 17,95, без цукрового діабету - 7,41.

Особливу увагу приділяють зв'язку стоматологічної патології з підвищенням артеріального тиску у вагітних жінок [28]. Артеріальна гіпертензія у вагітних - поняття, яке об'єднує різні форми підвищення артеріального тиску. У деяких жінок до вагітності може бути хронічне захворювання нирок, що супроводжується підвищенням артеріального тиску; в інших - артеріальна гіпертензія існує до вагітності; у третіх - підвищення артеріального тиску спричиняється самою вагітністю. Серцево-судинна система функціонує під час вагітності з підвищеним навантаженням. Це зумовлено посиленням обміну речовин, збільшенням об'єму циркулюючої крові, розвитком матково-плацентарного кола кровообігу, прогресуючим наростанням маси тіла вагітної та низкою інших чинників.

На сьогоднішній день у світі вельми актуальним є питання про вплив COVID-19 на стан вагітних, плода і новонародженої дитини [226, 248]. Ще точних висновків немає, але триває дискусія. Разом з тим, уже є твердження, що вагітні жінки з COVID-19 зазнають гірших перинатальних наслідків порівняно з вагітними жінками без COVID-19. SARSCoV2 виявляється в грудному молоці, що може дозволити вертикальну передачу вірусу плоду [209]. Тому вельми цікавими будуть дані про можливість впливу вірусу на стоматологічне здоров'я жінки та дитини.

Існує й інший аспект проблеми, який також широко обговорюється, а саме, вплив захворювань пародонту на перебіг і результат вагітності [33, 142, 258]. Так, наводяться відомості про зв'язок захворювань пародонту, передчасних пологів і стану здоров'я новонароджених [19, 142, 143, 155, 179, 180, 192, 233,

265]. Прогресування запально-інфекційних захворювань пародонту є фактором ризику таких ускладнень, як народження дитини з малою вагою, плацентарна недостатність, преєклампсія [33, 192, 270]. Японські вчені провели дослідження і встановили, що тяжкий перебіг пародонтиту може впливати на формування плода, зокрема, зменшуючи його ріст [202]. Обтяжливим фактором для народження дитини з низькою вагою, може бути надмірна вага у жінок із захворюваннями пародонту [203]. У вагітних жінок з ураженням плаценти пародонтогенними мікроорганізмами виявлено такі несприятливі наслідки вагітності, як низька вага дитини під час народження, а також передчасні пологи [260, 278]. Тому лікування захворювань пародонту у вагітних необхідне, насамперед, з точки зору впливу на результат вагітності [206, 277].

Карахаліс Л.Ю. і співавт.[79] вивчали взаємозв'язок між хворобами періодонта та несприятливими наслідками вагітності і вважають, що потенційний вплив хвороб періодонта може бути пояснений двома механізмами: транслокацією періодонтальних патогенів до фетоплацентарної системи або впливом запальних медіаторів. Автори роблять висновок, що вивчення впливу захворювань пародонту на розвиток передчасних пологів сприятиме зниженню кількості недоношених дітей, а також розумінню багатofакторного патогенезу передчасних пологів.

Tanneer S. і співавт. [271] провели дослідження і показали, що хронічний пародонтит є фактором ризику преєклампсії, тому що патогенна мікрофлора пародонту не тільки локалізована в тканинах пародонту, а й може потрапити в порожнину матки і може спричинити їхню патологічну реакцію на матір і плід, що розвивається.

Встановлено, що вагітність може впливати на зміни складу супрагінгівальної мікробіоти. Так, у групі вагітних жінок частіше виявляли *Treponema*, тоді як у групі невагітних - *Streptococcus* і *Veillonella* на тлі зміни гормонального фону та секвенування 16S рДНК [218].

1.3 Профілактика та лікування стоматологічних захворювань у вагітних жінок

При розгляді цього питання необхідно підходити зі значення *комплаєнтності* - прихильності вагітних жінок до профілактики та лікування стоматологічних захворювань, що безпосередньо впливають на результат захворювання, а також на здоров'я майбутньої дитини [143, 187, 208].

Профілактика стоматологічних захворювань у вагітних переслідує двояку мету: оздоровити організм жінки, поліпшити її стоматологічний статус, а також здійснити антенатальну профілактику карієсу тимчасових і постійних зубів дитини, закладання яких відбувається у внутрішньоутробному періоді та проведення її є незаперечним фактом. Оптимальними термінами стоматологічних оглядів із проведенням певних стоматологічних маніпуляцій і призначенням екзогенних та ендогенних засобів профілактики вважаються 6-8, 16-18 і 36-38-й тижні [195, 237].

Для поліпшення стоматологічного здоров'я вагітних жінок було розроблено комплекси заходів стоматологічного супроводу.

Наприклад, мультидисциплінарне ведення вагітності із залученням до консилиуму гігієніста стоматологічного, лікаря стоматолога-терапевта, пародонтолога. У групі жінок після 30 років - введення в консилиум психолога. З метою підвищення комплаєнтності в догляді за порожниною рота спостереження і проведення лікарем-стоматологом контрольованого чищення зубів. Особливо у жінок після 30 років у III триместрі вагітності [169].

Даніліна Т.Ф. та співавт.[154] рекомендують у 1-му триместрі вагітності проводити планові профілактичні заходи: підбір індивідуальних засобів і методів гігієни, комплексна професійна гігієна для профілактики захворювань пародонту, мінімальні інвазивні методи лікування патології твердих тканин зубів без застосування засобів анестезії. У 2-3-му триместрах активно рекомендується планова санація порожнини рота, професійна гігієна, з кратністю проведення 1-2рази на триместр.

Стосовно проведення профілактичних заходів, важливе значення має проведення санітарно-освітніх програм. Так, ще на ранніх стадіях вагітності необхідно говорити про профілактику стоматологічних захворювань, тому що більшість вагітних жінок не знають, що можливий розвиток і загострення стоматологічної патології, і, зокрема, захворювань пародонту [37, 95, 207, 222, 219, 241, 252]. Науковці вказують на ефективність таких загальноосвітніх програм [247, 272]. При цьому важливо, щоб і сам медичний персонал володів необхідними знаннями і був компетентний у питаннях профілактики [75].

Леус П.А і співавт. [108] вважають, ефективним методом профілактики стоматологічних захворювань у вагітних жінок є інтеграція стоматологічної з акушерсько-гінекологічною та педіатричною службами.

Пропонуються різні схеми профілактики в період вагітності, які передбачають, насамперед, індивідуалізацію, виходячи з даних стоматологічного та загальносоматичного статусу вагітної жінки.

На думку вчених, заходи з профілактики карієсу зубів слід розпочинати до планування вагітності або з ранніх термінів вагітності, їх слід організувати з урахуванням усіх присутніх чинників ризику виникнення стоматологічних захворювань та обов'язковим взяттям до уваги характеру перебігу вагітності [1,65].

Жаркова О.А. і співавт. [65] пропонують комплексний підхід до лікувально-профілактичних заходів, що включає: 1. Бесіда, мотивація щодо факторів ризику розвитку стоматологічних захворювань 2. Підбір основних і додаткових індивідуальних засобів гігієни, навчання методиці їх застосування та методу чищення зубів. Контроль гігієни порожнини рота, контроль приросту нальоту 3. Професійна гігієна порожнини рота зняття зубних відкладень і полірування зубів і пломб за період вагітності щонайменше 3 рази; 4. Ендогенна профілактика стоматологічних захворювань у II і III триместрах вагітності (курсами по 2 тижні, за показаннями); 4. Екзогенна профілактика - використання зубних паст для щоденного чищення зубів, що містять сполуки кальцію, що чергуються курсами

по 2 тижні з зубними пастами та гелями, що містять фторид-іони в концентрації 1500 р.р.м., кальцій-фосфатних гелів і мусів у домашніх умовах (за призначенням); 5. Проведення хірургічних заходів.

Уже в ранні терміни вагітності відбувається погіршення стану твердих тканин зубів і пародонту на тлі незадовільного гігієнічного стану ротової порожнини і зрушень у складі ротової рідини [104, 252, 255, 256]. Це зумовлює необхідність проведення профілактичних заходів протягом усього терміну вагітності.

Із профілактичних заходів найважливіше значення має гігієна порожнини рота [65, 67, 104, 133, 221, 253], тому що недотримання вагітними гігієни порожнини рота є фактором ризику розвитку і загострення стоматологічної патології гіпертрофічного гінгівіту [11, 72].

Однак, як показують дослідження, цьому важливому моменту не завжди приділяється належна увага [72, 137]. І це в більшості випадків пояснюється недостатністю санітарно-гігієнічних знань вагітних жінок [69, 128, 137].

Дуже важливим є на прийомі у стоматолога вагітних жінок, крім надання стоматологічної допомоги, проводити роз'яснювальну роботу щодо важливості гігієни ротової порожнини [56, 128].

Результати анкетування, проведені Горюною А.І. та співавт. [72] показують, що проведення бесід, навчання правилам чищення зубів, сприяють формуванню знань з гігієни порожнини рота та набуттю важливих гігієнічних навичок стоматологічного здоров'я ротової порожнини.

Тишков Д.С [177] представив протокол профілактичної гігієни для жінок під час вагітності з кількісним і якісним аналізом бактеріальної бляшки. Було розраховано значне зниження індексу бляшок і компонентів бактерій між першими відвідинами і наступними перевірками.

Калініна О. В. [76] запропонувала індивідуальну гігієнічну програму профілактики стоматологічних захворювань у вагітних, в котру було введено елементи загальної гігієни вагітної, а також включено засоби патогенетичної

терапії, що є засобами антенатальної профілактики карієсу: лактат кальцію, глюконат кальцію, полівітамінний комплекс.

Значну роль у профілактиці стоматологічних захворювань у вагітних відіграють лікувально-профілактичні зубні пасти та ополіскувачі.

Так, показано ефективність застосування комплексу лікувально-профілактичних засобів "PresiDENT" і зубної пасти "Прегнадент" для гігієнічного догляду за ротовою порожниною в жінок із фізіологічною вагітністю, гестозом легкого та середнього ступеня тяжкості [196], а також ефективність використання оральних іригаторів під час запальних захворювань пародонту в вагітних [34, 72], ополіскувачів, які містять безалкогольні та алкоголь [200, 220].

Обов'язковим компонентом профілактики має бути професійна гігієна порожнини рота [128].

Лікування стоматологічних захворювань у вагітних є абсолютно необхідним заходом, оскільки одонтогенна інфекція відіграє важливу роль у розвитку ускладнень вагітності, нерідко спричиняючи передчасне народження дитини, а також обмеження її росту та розвитку. [86, 115, 147]. При цьому, рекомендується застосовувати всі сучасні методи комплексного лікування запальних захворювань пародонту [146].

Ідеальним часом для проведення стоматологічного лікування є другий триместр (17-28 тиждень) з урахуванням особливості використання анестезії [86, 135, 263].

Однак існує низка моментів, які необхідно враховувати під час вибору способу лікування стоматологічної патології, наприклад, боязнь лікування (фобія) [249]. Тому для лікування, наприклад, карієсу краще обрати неінвазивний або мінімально інвазивний спосіб [211, 273].

Анісімова О.М. і співавт. [3] запропонували алгоритм надання безпечної стоматологічної допомоги, що містить у собі розробку способів як корекції психоемоційного стану вагітної, так і безпечного місцевого лікування та знеболювання.

Особливу увагу приділяють вагітним жінкам із супутньою патологією, враховуючи характер основного захворювання [128]. Наприклад, жінкам із залізодефіцитною анемією впродовж усієї вагітності призначають препарати заліза, і це потрібно враховувати під час призначення фторидів, препаратів кальцію та фосфору [18, 59, 84, 124, 154, 159]. За пізніх токсикозів, що супроводжуються протеїнурією, гіпертензією, а також гіпосалівацією, необхідно призначати засоби, що стимулюють слиновиділення [74].

Дуже важливим у профілактиці карієсу у вагітних є регіональний аспект, особливо у жінок, які проживають у зонах гіпофторозу, що диктує необхідність застосування фторовмісних препаратів [9, 59].

Ремінералізуюча терапія є необхідним компонентом як профілактики, такі лікування карієсу у вагітних [127], оскільки одночасно проявляє профілактичну дію на молочні зуби плода. Найпоширенішими є фторовмісні препарати [228]. Підтверджено ефективність препарату на основі комплексу мінералів - "Кальцид Магній" [5].

Показано ефективність застосування кальцію і вітаміну D3 у вагітних для профілактики карієсу [153, 214], зокрема, шляхом введення в молоко [279]. Необхідність його призначення пов'язана з тим, що він регулює рівень у крові таких мінералів, як кальцій і фосфор, що сприяють збереженню та зміцненню кісткової тканини, зокрема й зубів.

Патогенетична терапія при запальних захворюваннях пародонту має досить широкий спектр пропонованих способів і засобів. Так, отримано високий протизапальний ефект застосування гідрогелю "Емалан", що містить колаген, димексид, алантоїн, емоксипін [170], у вагітних жінок під час лікування хронічного катарального гінгівіту.

Для лікування гінгівіту вагітних застосовували "Полісорб МП" і фітопрепарат "Стоматологічний олівець". Отримано високий протизапальний ефект. Застосування озонотерапії при лікуванні та профілактики гінгівіту під час вагітності, як показали Балашова Л.В. і співавт. [20] сприяє швидкому зняттю запальних явищ. З огляду на важливість антиоксидантної терапії

запропоновано застосування мексідолвмісних засобів для догляду за порожниною рота при лікуванні хронічного генералізованого пародонтиту у вагітних [88].

Левіна Н.М.[106], з огляду на специфіку розвитку гіпертрофічного гінгівіту у вагітних жінок, запропонувала застосування в комплексній терапії препарату "Імунофан", що є синтетичним поліпептидом - імунокоректором, і настоянки ромашки аптечної.

Слід зазначити, що для лікування зубів вагітним протипоказань немає.

Однак під час лікування вагітних у стоматолога необхідно звернути увагу на такі фактори: стресові ситуації під час лікування; використання іонізуючого (рентгенівського) випромінювання; анестезія; пломбувальні матеріали; використовувані медикаменти; наявність інших патологій в організмі; вибір моменту для початку лікування [2].

Кількість маніпуляцій, дозволених до проведення на амбулаторному стоматологічному прийомі у вагітних жінок, різко обмежена, що пов'язано з негативним впливом низки препаратів для місцевої анестезії, а також інших лікарських препаратів, на розвиток плода і перебіг вагітності [39].

Щоб підвищити безпеку стоматологічного лікування вагітних жінок, розроблено спеціальні алгоритми і протоколи [12, 13, 14, 41а, 86], які включають корекцію тривожності вагітних перед стоматологічним лікуванням [12].

Вказується на специфіку лікування стоматологічної патології у вагітних жінок із супутньою соматичною патологією [50], і, насамперед, діабетом [6]. Показано ефективність застосування комплексного препарату "Лецитинкальцій-Д" [5]. У жінок із залізодефіцитною анемією обов'язкове застосування вітамінно-мінеральних комплексів [32, 159].

Запропоновано спосіб місцевого лікування і профілактики гінгівіту в жінок із вагітністю, ускладненою гестозом, із застосуванням жувального фітосубстрату, що містить у своєму складі 0,1 г сухого екстракту збору (кора дуба, супліддя вільхи, бруньки берези, квіти ромашки, трава чебрецю) і 1,0 г бджолиного воску. Обґрунтуванням його застосування стало те, що за

фізіологічної вагітності, особливо за її ускладнення гестозом, відбувається зниження салівації, підвищення в'язкості та кислотності ротової рідини [74].

Слід зазначити, що стосується лікування та профілактика карієсу у вагітної жінки, то це одночасно є і антенатальною профілактикою карієсу зубів майбутньої дитини [68, 112].

Висновок.

Стоматологічне здоров'я вагітних жінок, які становлять переважно молодий контингент, але зараз спостерігається тенденція до підвищення віку вагітних, характеризується високим ризиком розвитку та загострення стоматологічної патології. До факторів, що безпосередньо або опосередковано впливають на структуру стоматологічних захворювань у період вагітності, належать: демографічні, соціальні критерії, вік, рівень освіти, професійна приналежність, термін і кількість вагітностей, загальносоматична патологія, спадковість, прийом лікарських препаратів, ускладнення вагітності.

Збереження стоматологічного здоров'я під час вагітності важливе як для матері, так і її дитини. Сучасна медицина має у своєму розпорядженні достатню доказову базу для того, щоб зробити висновок: діти, народжені в матерів з ускладненим перебігом вагітності та екстрагенітальними захворюваннями, статистично достовірно частіше мають вроджену патологію та рано набуті захворювання, що призводять до інвалідизації та обмеження працездатності.

Ефективна організація обстеження жіночого населення з народження дасть можливість, з одного боку, знизити інтенсивність патології, з іншого - зменшити тяжкість перебігу та ймовірність виникнення загострень захворювань. З економічної точки зору профілактика є менш витратною, ніж лікування карієсу та його ускладнень. Тому, для попередження та лікування стоматологічних захворювань у вагітних жінок пропонуються різні комплекси заходів стоматологічного супроводу.

Водночас питання збереження стоматологічного здоров'я вагітних жінок усе ще актуальне, особливо за наявності в них супутньої екстрагенітальної патології, що потребує пошуку нових шляхів і способів профілактики та лікування, зокрема, захворювань пародонту.

Усе зазначене стало підставою для проведення справжніх досліджень, спрямованих на профілактику запальних захворювань пародонту у вагітних жінок із захворюваннями шлунково-кишкового тракту з акцентом на оптимізацію індивідуального патогенетично обґрунтованого комплексу гігієни ротової порожнини.

Результати досліджень, наведених у даному розділі, викладені в публікації автора

1.Новицька І.К., Друм М.Б, Горбатовська Н.В. Гіпоксія в патогенезі пародонтиту (огляд літератури). Вісник стоматології. 2017; 1: 69-75.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для досягнення поставленої мети і вирішення завдань дисертаційної роботи проведено комплекс експериментально-клінічних досліджень.

Первинне обстеження вагітних жінок було проведено на базі Державної установи «Санаторій «Високий», Харківської області, Харківського району, с. Високий.

Клінічні та рентгенологічні дослідження проведені на базі кафедри стоматології Харківського національного медичного університету, м. Харків; лабораторні дослідження на базі Державної установи «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної Академії Медичних Наук України», м. Одеса: в лабораторії розробки та досліджень засобів гігієни ротової порожнини.

Експериментальні та біохімічні дослідження на базі Українського науково-дослідного інститута медицини транспорту Міністерства Охорони здоров'я України, м.Одеса.

Обсяг досліджень: в клінічних випробуваннях взяли участь 106 вагітних жінок, з них 86 вагітних жінок з соматичною патологією; в експерименті використано 47 лабораторних тварин, з них 32 білих щурів і 15 білих мишей стадного розведення. Проведено 1062 лабораторних і 1895 клінічних аналізів.

2.1 Експериментальні дослідження

Експериментальні дослідження проведені згідно вимог Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження», Порядку проведення науковими установами дослідів та експериментів на тваринах та національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», які узгоджуються з положенням «European convention for the protection of vertebrate animals used for

experimental and other scientific purposes (1986 г.)» [71,116].

Експериментальні дослідження проведені з метою вивчення токсикологічних характеристик і пародонтопротекторних властивостей гелю для ротової порожнини «Фіалка». Всього використано 53 лабораторних тварин: 32 білих щура масою 160-180 г, та 21 білі миши масою 35-50 г. Проведено 640 аналізів

Методи дослідження та показники наведені в табл.2. 1

Таблиця 2.1

Методи дослідження експериментальних тварин і показники

Методи	Показники	Кількість досліджень
1	2	3
Морфометричні:	- маса тварин в динаміці експерименту	64
Фізіологічні:	- загальний аналіз крові, лейкоцитарна формула	32
	- дослідження мазка-соскоба з поверхні ясен: визначення співвідношення живі/мертві епітеліальних клітин	32
	- дослідження мазка-соскоба з поверхні ясен: визначення співвідношення основних популяцій лейкоцитів	32
	- дослідження вмісту кальцію і фосфору в крові	32
Біохімічні	-дослідження активності системи антиоксидантного захисту в сироватці і тканинах пародонту (ДК, МДА, ГП, ГР, Г-б- ФДГ,білок в гомогенатах	256
	-показники мінерального обміну в сироватці і тканинах пародонту (ЛФ)	64
	-показників енергетичного обміну (ЛДГ)	128
	- показники ендотеліальної дисфункції – суми оксидів азоту в сироватці крові	32

Тварин утримували на стандартному раціоні з вільним доступом до води та їжі згідно з законодавчими вимогами використання тварин в медико-

біологічних експериментах [116].

Тварин виводили з експерименту шляхом декапітації після попередньої наркотизації (ін'єкції в черевну порожнину 2,5% 2,2,2-трібромметанола (фірми «Aldrich» в 2-метилбутанолі; 1:50 в PBS; 300 мг/кг).

Групи тварин формували з урахуванням відхилення від середньої маси не більше 10%. Перед введенням в експеримент тварин зважували, проводили ретельний зовнішній огляд і оцінювали поведінковий стан кожної тварини.

Дослідження проводили на моделі кальцій-дефіцитного стану, який викликає зміни на рівні всього організму. Гіпокальціємія, що виникла в результаті цього, є першою ланкою в механізмі розвитку складних патофізіологічних процесів в організмі.

Експериментальне моделювання патології пародонту у піддослідних тварин на фоні токсичного кальцій-дефіцитного стану проводили за наступною схемою: тваринам щоденно із питною водою давали розчин ЕДТА (2%) і три рази на тиждень вводили per os препарат «Варфарин Оріон» фірми Оріон Корпорейшн, Фінляндія (антагоніст вітаміну К) в дозі 5 мг/кг (у перерахунку на діючу речовину варфарин натрію - 0,01 мг/кг) на протязі 30 діб.

Експериментальні дослідження проведені на 4 групах тварин: 1 група - інтактні тварини (8 тв.); 2 група – введення препарату «Варфарин Оріон» та 2 % розчину ЕДТА (8тв); 3 група - введення препарату «Варфарин Оріон» та 2 % розчину ЕДТА і починаючи з 7 доби щоденне, протягом 3 тижнів, нанесення на слизову оболонку ясен гелю «Плацебо» (8тв.); 4 група - введення препарату «Варфарин Оріон» та 2 % розчину ЕДТА і починаючи з 7 доби щоденне, протягом 3 тижнів, нанесення на слизову оболонку ясен гелю «Фіалка» (8тв). Проведено морфометричні, фізіологічні та біохімічні методи дослідження лабораторних тварин.

2.1.1 Морфометричні методи. Дослідження динаміки зміни маси тіла тварин проводили до експерименту і в кінці експерименту, приріст маси тіла визначали в г та оцінювали по відношенню до інтактних тварин за відповідний термін спостереження.

2.1.2. Фізіологічні методи. Загальний аналіз крові включав визначення вмісту гемоглобіну, кількості еритроцитів, лейкоцитів і підрахунок лейкоцитарної формули. Визначення вмісту загального гемоглобіну в цільній крові проводили ацетонціангідриновим методом (Набір реактивів виробництва ПрАТ «Реагент», м. Дніпро, Україна).

Підрахунок кількості еритроцитів, лейкоцитів крові та епітеліальних клітин з мазків-соскобів слизової оболонки ясен проводили уніфікованим мануальним методом в лічильній камері Горяєва. Вивчення лейкоцитарної формули проводили після фіксації і забарвлення мазків за методом Романовського [223].

Дослідження вмісту кальцію і фосфору в крові проводили методом атомно-абсорбційного аналізу на приладі «Сатурн-3». Пробопідготовка включала мокре озолення проб в автоклаві у присутності азотної кислоти при 150 °С протягом 2 годин. Визначення здійснювали за допомогою калібрувальних графіків, які будували з використанням державних стандартних зразків. Вимірювали поглинання під час вступу аналізованих розчинів в полум'я (ацетилен-повітря) при відповідних довжинах хвиль.

2.1.3 Біохімічні методи. Після декапітації тварин з дотриманням правил біоетики проводили забір крові та виділяли тканини пародонту. Сироватку отримували шляхом центрифугування крові при 3000 тис. об/хв. на протязі 20 хв., зразки розділяли на відповідні аліквоти і заморожували при – 20 °С для подальшої роботи. Тканини пародонту виділяли і готували гомогенат (25 мг тканини на 1 мл 0,25 М розчину сахарози), центрифугували при 3000 тис. об/хв. на протязі 10 хв. В надосадовій фракції гомогенатів і сироватці крові досліджували низку маркерних ферментів.

Для отримання уявлення про перекисне окислення ліпідів (ПОЛ) доцільно визначати дієнову кон'югацію (ДК) (з'являється на початкових етапах ПОЛ) і малоновий діальдегід (МДА) - один з найбільш важливих кінцевих продуктів ПОЛ.

Принцип методу визначення дієнових кон'югатів полягає у екстрагуванні

поліненасичених жирних кислот в суміші (ізопропіловий спирт: гептан в співвідношенні 1:1) на протязі 15 хв. Потім для розділу фаз і видалення неліпідних домішок до суміші додають 0,01N розчин соляної кислоти і декілька разів струшують. Відкидають верхній гептановий шар, а до нижнього (ізопропанольного) додають зневоднену (прожарену) NaCl, верхню фазу переносять в чисті хімічні пробірки і вимірюють відносну щільність дослідних проб відносно контрольної при довжині хвилі 232 в кюветах з ходом променя 10 мм. Кількість ДК розраховують в у.о. на 1 мл (сироватки) [223].

Малоновий діальдегід (МДА) – один з найбільш важливих кінцевих продуктів ПОЛ, визначали методом з використанням тіобарбітурової кислоти. При високій температурі в кислому середовищі малоновий діальдегід реагує з 2-тіобарбітуровою кислотою, який утворює забарвлений триметиновий комплекс з максимумом поглинання при 532 нм [224].

Ферменти системи антиоксидантного захисту (АОЗ) – супероксиддисмутаза (К.Ф.1.5.1.5–СОД), каталаза (К.Ф.1.11.1.6–КА), глутатіонпероксидази (К.Ф.1.11.1.7–ГП), глутатіонредуктаза (К.Ф.1.6.4.2–ГР) - контролюють всі види неферментативного вільнорадикального окислення. Зміна активності ферментів АОЗ в крові та тканинах є важливими показниками неспецифічної резистентності організму при різних видах патології і можуть бути використані в діагностичних і прогностичних цілях.

Визначення активності супероксиддисмутази засновано на здатності ферменту інгібувати окислення адреналіну (використовували адреналін фірми «Sigma-Aldrich», США) в адренохром у лужному середовищі при довжині хвилі 347 нм.

Принцип метода визначення активності каталази полягає у здатності перекису водню утворювати з солями молібдену стійкий забарвлений комплекс. Інтенсивність забарвлення вимірюють на спектрофотометрі при довжині хвилі 410 нм.

Метод визначення глутатіонпероксидази (ГП) заснований на визначенні швидкості утворення окисненого глутатіону, вміст якого визначається у

зв'язаній глутатіонредуктазній реакції по ступеню окислення НАДФН при 340 нм. В якості гідроперекису використовується t-бутил гідропероксид [224].

Активність глутатіонредуктази (ГР) досліджували методом Бойтлера, який заснований на визначенні методом спектрофотометрії кількості витраченого в ході ферментативної реакції коферменту НАДФН, що враховується по зміні поглинання при 340 нм [224].

Система відновлений глутатіон – окислений глутатіон (Г-SH – Г-S=S-Г) розглядається як буферна, така, що захищає клітинні мембрани і інші структури від дії окислювачів. Зниження вмісту відновленого глутатіону внаслідок його окислення, порушення його синтезу, збільшення швидкості його розпаду або за рахунок зміни швидкості ферментних систем, регулюючих його рівень в клітині, може призвести до розвитку патологічних процесів.

Для відновлення глутатіону необхідний кофермент НАДФН₂, який утворюється на першому етапі пентозофосфатного циклу в результаті окислення глюкозо-6-фосфата в 6-фосфоглюканолактон. Реакція каталізує Г-6-ФДГ (К.Ф.1.1.1.49-Г-6-ФДГ), активність якої визначає функціонування глутатіонової антиоксидантної системи організму. Метод дослідження активності Г-6-ФДГ заснований на визначенні кількості відновленого НАДФН, що утворюється при окисленні глюкозо-6-фосфата в 6-фосфоглюканолактон. При утворенні НАДФН абсорбція при 340 нм зростає [224].

Активність лужної фосфатази (К.Ф.3.1.3.1–ЛФ) визначали із використанням наборів ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика» (м. Дніпро, Україна). Лужна фосфатаза розщеплює феніл фосфат з утворенням фенолу. Окисне сполучення фенолу з 4-амінофеназоном утворює червоний барвник, інтенсивність забарвлення якого визначається спектрофотометрично при довжині хвилі 500 нм. Розрахунок активності проводять за калібровочним графіком.

Лактатдегідрогеназа (К.Ф.1.1.27-ЛДГ) - ключовий фермент активації анаеробної ланки гліколізу. Метод визначення активності ЛДГ-1, ЛДГ-2 заснований на перетворенні 2-оксибутирату в 2-гідроксибутират з одночасним окисленням НАДН в НАД⁺. Зниження оптичної щільності при довжині хвилі

340 нм прямопропорційна активності ЛДГ в пробі [набір реактивів ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика» (м. Дніпро, Україна)].

Сукцинатдегідрогеназа (К.Ф.1.3.99.1-СДГ) - ФАД-залежний фермент що окислює бурштинову кислоту до фумарової в ході реакцій циклу трикарбонових кислот. СДГ володіє великим запасом каталітичної потужності, який може бути реалізований в процесі її активації в різних фізіологічних станах організму. У зв'язку з цим СДГ, не будучи лімітуючим ферментом ЦТК, виконує важливі регуляторні функції в системі енергетичного метаболізму клітини. Принцип методу визначення СДГ полягає у відновленні фериціаниду калію, розчин якого має жовте забарвлення, до безбарвного фероціаніду калію сукцинатом під дією СДГ. Активність ферменту пропорційна кількості відновленого фериціаниду.

Цитохромоксидаза (К.Ф.1.9.3.1-ЦХО) – є активатором молекулярного кисню, служить термінальною оксидазою в дихальному ланцюзі мітохондрій, каталізує реакцію перенесення електрона з відновленої форми цитохрому С, що містить іон заліза в порфірині в ступені окислення 2^+ , на кисень, за рівнянням: $\text{Цит.С (Fe}^{2+}) + \text{O}^{2+} + 2\text{H}^+ = \text{Цит.С (Fe}^{3+}) + \text{H}_2\text{O}$.

Визначення активності ЦХО засновано на здатності цитохромоксидази окислювати відновлений цитохром-С (використовували продажну форму цитохрому-С виробництва ЗАТ «БІОЛІК, Харків»), що проявляється змінами величини екстинції при довжині хвилі 550 нм [27].

Активність ферментів в гомогенатах тканин пародонту виражали в одиницях, які характеризують кількість перетвореного нмоль (мкмоль, ммоль) субстрату або продукту реакції за хв (час) в перерахунку на мг (г) білка в гомогенаті. Кількість білка визначали за методом Лоурі-Фолина, який заснований на поетапному фарбуванні пептидних зв'язків в білках по біуретового методу з використанням $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ і подальшому фарбуванні реактивом Фоліна-Чокальтеу тирозину і триптофану, що входять до складу білків [224].

Визначення вмісту оксидів азоту в сироватці крові проводили за методикою П.П. Голікова у модифікації [55]. Концентрацію оксидів азоту в крові вимірювали за вмістом його кінцевих метаболітів – нітратів і нітритів, як найбільш верифікованих маркерів оцінки їх метаболізму. Метод вимірювання заснований на отриманні червоного забарвлення розчину, що містить нітрит, при додаванні до нього реагентів: сульфаніламід (білого стрептоциду) і N- (1-нафтил) етілендіаміна дигідрохлориду – реакція Грісса. Нітрати визначали непрямим шляхом, для чого їх відновлювали до нітритів. Вимірювання на спектрофотометрі при довжині хвилі 546 нм. Для розрахунків використовували калібрувальну пряму, що відбивала залежність відповідних концентрацій нітрит- та нітрат іонів від оптичної густини.

2.1.4. Вивчення ступеню атрофії альвеолярного відростка у експериментальних тварин. Зубо-щелепні блоки, що виділяли, відмивали в 10%-ному перекисі водню, висушували, фіксували під бінокулярною лупою, в окуляр якої вставлена шкала з ціною ділення 0,1 мм, визначали ступінь атрофії альвеолярного відростка щелеп, яку оцінювали за методом А.В. Ніколаєвої [71]. Для цього на скелетованих нижніх щелепах щурів (після механічного видалення м'яких тканин) методом біометрії визначали лінійні розміри оголення коренів молярів. Вимір кожного кореня робили по язичній поверхні зубів за допомогою бінокулярної лупи МБС- 1 (окуляр зі шкалою ділення 0,05 мм). Визначали величину до \square відносно оголення коренів молярів, виражену у відсотках по формулі:

$$K = \frac{\Delta l}{l} \times 100,$$

де Δl \square відстань від краю зубної альвеоли до нижнього краю коронкової частини зуба, l \square відстань від краю зубної альвеоли до верхнього краю коронки зуба. Величина K визначається для кожного кореня усіх молярів нижніх щелеп як в контрольній, так і в досвідчених групах щурів і утворює для кожної групи варіаційний ряд.

2.2 Клінічні дослідження

Клінічні стоматологічне обстеження вагітних жінок проводили на кафедрі стоматології ДУ «Харківський національний медичний університет» та в стоматологічному кабінеті санаторію «Високий». Отримані дані вводили в спеціально розроблену карту обстеження ротової порожнини (див. Додаток 1). В клінічних дослідженнях приймали участь 106 вагітних жінок від 18 до 41 року, з них 20-без соматичної патології та 86 з супутньою соматичною патологією. Розподіл кількості жінок з соматичною патологією представлено в таблиці 2.2.

Після заповнення анкетних даних, вносили відомості про наявність екстрагенітальної патології яку встановив лікар-гінеколог та лікарі-інтерністи, вивчали стоматологічний статус.

Таблиця 2.2

Кількість вагітних жінок з супутньою патологією

Супутня патологія	Кількість вагітних жінок
Захворювання шлунково-кишкового тракту	14
Захворювання дихальної системи	4
Захворювання щитоподібної залози	6
Захворювання сечо-видільної системи	5
Захворювання серцево-судинної системи	6
Анемія	19
Гестоз	3
Захворювання шлунково-кишкового тракту та анемія	21
Захворювання серцево-судинної системи та анемія	8

Для вивчення гігієнічного стану ротової порожнини використовували індекси Silness-Loe та Green-Vermilion.

Клінічне вивчення тканин пародонту проводили із застосуванням

індексів, які найбільш інформативно відображають стан тканин пародонта [63]: папілярно-маргінально-альвеолярного індексу (РМА), наявності та глибини пародонтальної кишені (ГПК), наявності кровоточивості ясен (КЯ), наявності рецесії ясен (РЯ) і клиноподібного дефекту (КД), а також потребу в пародонтологічному лікуванні (СРІТН).

Дослідження функціональної активності слинних залоз - найбільш інформативна процедура при наявності ознак сухості слизової оболонки ротової порожнини, яка виражається обсягом виділеної слини за одиницю часу. Дослідження проводили згідно з рекомендаціями Вавілової Т.П. і співавт. [37] з урахуванням визнаної норми 0,5 мл/хв.

Показник рН слини визначали на універсальному іонометрі ЕВ-74. Розрахунок буферної ємкості ротової рідини обчислювали, виходячи з того, що за одиницю ємкості буферної суміші умовно прийнята ємкість такого розчину, для зміни рН якого на одиницю потрібне введення сильної луги або кислоти в кількості 1 г-екв на 1 л розчину. Для контрольного вимірювання використовували 0,1 N соляну кислоту [37].

За допомогою проби Ясиновського [63] визначали ступень міграції лейкоцитів і злущування епітелію в ротову порожнину. Принцип методу полягає в послідовному промиванні ротової порожнини фізіологічним розчином через певні проміжки часу, в результаті чого з поверхні змиваються лейкоцити, слущений епітелій, слиз та інші речовини. Пробу вивчали в модифікації О.І. Сукманського і ін. [232] з використанням камери Фукс-Розенталя. Кількість лейкоцитів і епітеліальних клітин визначали в 1 мл ротового змиву під біокулярним мікроскопом.

Гігієнічний індекс Silness-Loe (індекс нальоту (Plaque index, PLI, Silness-Löe, 1964) дозволяє визначити кількість м'якого зубного нальоту в при ясеневій зоні області 4-х ділянок поверхні зуба: вестибулярної, язичної, дистальної і медіальної. Після висушування емалі кінчиком зонда проводили по її поверхні в ясеневій борозді. Якщо на кінчику зонда не має м'якого нальоту, індекс на досліджуваній ділянці зуба позначається як - 0. Якщо візуально наліт не

визначається, але стає видимим - індекс дорівнює 1. Бляшка товщиною від тонкого шару до помірного, яку видно неозброєним оком оцінюється показником 2. Інтенсивне відкладення зубного нальоту в області ясеневі борозни і міжзубного проміжку позначається як 3. Для кожного зуба індекс обчислюється діленням суми балів 4-х поверхонь на 4.

Індекс Green-Vermillion (Г-В) дозволяє оцінити стан гігієни ротової порожнини і зубів в цілому. Він заснований на фарбуванні зубних відкладень фарбувальними розчинами. Забарвлюється губна поверхня $\overline{6 \quad 1} \quad 4$ зубів верхньої щелепи та язична поверхня $\underline{4 \quad 1} \quad 6$ зубів нижньої щелепи. 0 - відсутність фарбування зубного нальоту; 1 - зубний наліт покриває не більше 1/3 поверхні коронки; 2 - зубний наліт покриває від 1/3 до 2/3 поверхні коронки; 3 - зубний наліт покриває більш 2/3 поверхні коронки зуба. Індекс є усередненою оцінкою в області всіх досліджуваних зубів. Інтерпретація значень індексу Г-В: 0-1 – добрий гігієнічний стан ротової порожнини 1-2 - задовільний; 2-3 – поганий.

Папілярно-маргінально-альвеолярний індекс (РМА) застосовували для вивчення поширеності та тяжкості гінгівіту: тяжкість запального процесу -% уражених ділянок ясен (генералізований, локалізований) і поширення (сосочок, ясна, альвеола), яке висловлювали в абсолютних цифрах -0 - відсутність запалення; 1 - запалення ясеневого сосочка; 2 - запалення ясеневого краю; 3 - запалення альвеолярних ясен.

Кровоточивість ясен (КЯ) визначали в модифікації Muhleman H.R., (1971): 0 балів - кровоточивість відсутня; 1 балл- точкові крововиливи; 2 бали - кров'яна пляма (геморагії); 3 бали - міжзубний проміжок заповнений кров'ю.

Глибину пародонтальних кишень (ГПК) визначали за допомогою градуйованного пародонтологічного зонду в 6 пунктах біля кожного зуба і фіксували найбільшу величину: 0 балів - кишень відсутня; 1 бал - точкові крововиливи; 2 бали - зубо-ясенева кишень до 4 мм; 3 бали - зубо-ясенева кишень до 6 мм.

Розраховували індекс потреби в лікуванні хвороб пародонта-СРІТН.

Дослідженню піддавалися 17 \ 16,11,26 \ 27,36 \ 37,31,46 \ 47 і в кожному секстанті реєстрували найбільш важке ураження пародонту в області одного з зубів. Оцінка індексу CRITN здійснюється за такими кодами: 0 - немає ознак захворювання; 1 - кровоточивість ясен після зондування; 2 - наявність над- і під ясенного «зубного каменю»; 3 – пародонтальна кишеня глибиною 4-5 мм; 4 – пародонтальна кишеня глибиною 6 мм і більше. Потребу в лікуванні визначали згідно з кодами: 0 - лікування не потрібно; 1 - необхідно поліпшити гігієну ротової порожнини; 2-3 потрібно пародонтологічне лікування; 4 - потрібно комплексне пародонтологічне лікування в повному обсязі.

Пробу Шиллера-Писарева. Використовували для визначення активності запального процесу в яснах. Метод заснований на виявленні глікогену в яснах, вміст якого різко збільшується при хронічному запаленні. Визначали інтенсивність фарбування: 1 бал – відсутність забарвлення; 2 бали - світло-коричневе забарвлення; 3 бали - темно-коричневе забарвлення.

Рецесію ясен (РЯ) визначали шляхом вимірювання відстані від емалево-цементної межі до краю ясен (в мм) і оцінювали за класифікацією Miller.

2.3 Склад лікувально-профілактичного комплексу та схема проведення лікувально-профілактичних заходів

Для клінічного застосування був розроблений лікувально-профілактичний комплекс, який складається зі спеціально розробленого гелю для ротової порожнини «Фіалка», гігієнічного комплексу: зубної пасти «Ароматерапія» і ополіскувача для ротової порожнини «Лікувальні трави» (SPLAT), сиропу «Тівортін» та препарату заліза Now Foods Iron Complex (табл.2.3).

Гель для ротової порожнини «Фіалка», до вмісту котрого входить трава фіалки трьох кольорової – рослинний продукт в основному природньо-біологічного походження, основним компонентом якого є *рутин*, глікозид кверцетина, що відноситься до групи ангіопротекторів та коректорів

мікроциркуляції (див.розділ 4) (Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи № 1377/16 від 10.12.2019р.).

Обґрунтуванням для включення до складу комплексу зубної пасти «Ароматерапія» сприяло те, що паста містить екстракт фіалки, ефірну олію троянди та лавандіну, екстракт чорної ікри, які володіють, крім потужного бактерицидного ефекту, такими властивостями: протизапальною дією, екстракти фіалки та олія троянди – гемостатичним, рослинні ферменти папаїн та бромелайн знижують утворення нальоту. Синергія активних олій рослин з солями цинку забезпечує антиоксидантний ефект. Біологічно-активний кальцій мінералізує та знижує підвищену чутливість емалі зубів.

Ополіскувач "Лікувальні трави" містить ефірну олію герані, активні екстракти обліпихи, глоду, ромашки і шавлії, а також екстракт японського лакричного дерева. Інноваційний комплекс, що складається з ферменту бромелайна і лізата біфідобактерій (*Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium adolescentis*) знижує утворення зубного нальоту. Крім протизапальної дії, передбачається, що ополіскувач знизить інтенсивність галітозу, що часто спостерігається у осіб з запальними захворюваннями пародонту [226].

Тівортін (сироп) («ЮРІЯ-ФАРМ, Україна) (UA / 9941/01/01), діючою речовиною якого є аргінін – єдиний субстрат для синтезу азоту в організмі людини. Універсальний ангіопротектор, потужний вазоділататор та регулятор тону судин.

Now Foods. Капсули з комплексом заліза («NOW FOODS», США). Містять бісгліцинат заліза Ferrochel для утворення еритроцитів, дефіцит яких виникає на тлі анемії вагітних, вітамін С, не тільки сприяє абсорбції заліза, але й має антиоксидантні властивості, за рахунок захисту фолатів та вітаміну Е від окиснення та підтримки їх в активній формі, фолат для модуляції імунної системи жінки та плоду, вітамін В12 для регенерації метіоніну, екстракт кореня дудника китайського та листя малини – гінекологічний збір, який сприяє гормональній регуляції, вміщує залізо та інші макро та мікроелементи, вітаміни

C, B, E і також володіє антиоксидантними властивостями, стимулюють утворення гемоглобіну.

Відомо, що зрушення антиоксидантних систем на тлі запалення обумовленого гормональним дисбалансом та гіпоксії вагітних [84, 97, 101, 109] призводять до неконтрольованої активації ПОЛ [219, 220, 256]. Тому, призначення аргініну з комплексом заліза при запальних захворюваннях пародонту, що обумовлено гіпоксією, є цілком обґрунтованим.

Схема застосування кожного компонента комплексу: професійна гігієна порожнини рота проводилася на 1-му стоматологічному прийомі з використанням апарату для професійної гігієни Varios Combi Pro до призначення основного комплексу та кожні 3 місяці. Далі було рекомендовано застосування: зубної пасти «Ароматерапія» щодня 2 рази в день вранці після сніданку і ввечері після вечері протягом всього періоду спостереження;

- ополіскувач "Лікувальні трави" за схемою 10 мл 2 рази на день в проміжках між прийомами їжі; капсули «Now Foods» - по 1 капсулі 1 раз на день; «Тівортин» - сироп по 5 мл 3р на день на протязі місяця; гель «Фіалка» - ізоляція вивідних протоків слинних залоз, нанесення гелю на ясна на 10 хвилин з подальшим легким пальцевим масажем ясен, два рази на день по завершенню ранкової та вечірньої гігієни ротової порожнини. З пацієнтками проводилася навчальна програма для забезпечення правильного виконання кожного етапу застосування комплексу. В групі порівняння використовували гель «Золех, до складу якого включено настоянки ехінацеї та золототисячника. Склад комплексу та характеристика дії компонентів представлено в табл. 2.3.

Таблиця 2.3

Лікувально-профілактичний комплекс, призначений вагітним жінкам з супутньою патологією: хронічним гастритом та анемією

Складові комплексу	Основні діючі речовини	Основна дія	Рекомендації до використання
1	2	3	4

Продовж. табл.2.3

Загальне лікування			
Тивортин – аспарат (сироп)	L-аргініну аспарат	Антигіпоксична, антиоксидантна, дезінтоксикаційна, мембраностабілізуюча	5 мл 3 рази на день
Now Foods Iron Complex (капсули)	Бігліцинат заліза, Ferrochel™; вітамін С, Фолат, вітамін В12; екстракт корня дудника китайського, лисття малини	Утворення гемоглобіну, транспорт кисню до клітин	1 капсула на день під час їжі
Місцеве лікування			
Зубна паста «Ароматерапія»	Бромелайн, папаїн, кальцис® екстракт фіалки, ефірна олія рожевого дерева, лавандина та бергамота.	Протизапальна, гемостатична, антисептична, антиоксидантна, Знижує утворення зубного нальоту та каменю	2 рази на день.
Ополіскувач для ротової порожнини «Лікувальні трави»	Екстракти ромашки, шавлії, обліпихи, глоду, фермент папаї	Протизапальне, антисептичне, антиоксидантне	2 рази на день

1	2	3	4
Гель для ротової порожнини «Фіалка»	Настоянка золототисячника	Активізує перифіричні холінорецептори	2 рази на день , як заключний етап гігієни ротової порожнини
	Настоянка ехінацеї	Активізує процеси клітинного імунітету	
	Настоянка шавлії	Антисептична	
	Настоянка фіалки триколірної	Гемостатична, протизапальна, антисептична, антиоксидантна, гемостатична	

Примітка* - специфічне лікування хронічного гастриту надавалось лікарем-гастроентерологом, але в групах дослідження приймали участь жінки, яким призначали тільки ферменти, трав'яний збір, антациди та пробіотики (симптоматичне лікування); лікування анемії призначалось спільно з лікарем-гінекологом

2.4 Статистична обробка даних

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою електронних таблиць Excel [118] і комплексу загальноприйнятих статистичних показників.

При математичній обробці первинного матеріалу були розраховані відносні величини, середні арифметичні величини і помилки середніх величин. Обробку кінцевих результатів проводили варіаційно-статистичними методами аналізу на персональному комп'ютері IBM PC в пакетах "Statgraphic-2,3" і "Statistica-5". Обчислювали середнє статистичне значення (M) і стандартну помилку (m), оцінювали достовірність відмінностей середніх величин (P) відповідно до загальноприйнятого статистичним методом, використовуючи T-критерій Стюдента [139]. Дані вважали достовірними при рівні значимості

0,95, тобто $P < 0,05$ Відмінності у групах були достовірними при $n = k_1(8) + k_2(8) - 2 = 14$, $p < 0,05$ і $t \geq 2,15$, при $p < 0,01$, $t \geq 2,98$, при $p < 0,001$, $t \geq 4,14$.

Також проведено кореляційний аналіз деяких показників з використанням коефіцієнта кореляції Пірсона [123], який дозволяє виявити залежність між двома або декількома рандомними величинами. Застосовувався для встановлення кореляційного зв'язку між розповсюдженістю запальних процесів пародонту та факторами ризику.

Коефіцієнт кореляції Пірсона (r) вимірює ступінь лінійної залежності між двома інтервальними змінними та припускає, що вони вимірювані, принаймні, в інтервальній шкалі, яка визначає ступінь в якій значення двох змінних «пропорціональні» одна одній. Значення коефіцієнту кореляції не залежить від масштабу вимірювання.

Коефіцієнт кореляції - це величина, яка може варіювати в межах від $+1$ до -1 . При цьому значення від 0 до $0,3$ - дуже слабка кореляція; від $0,3$ до $0,5$ - слабка, від $0,5$ до $0,7$ - середня; від $0,7$ до $0,9$ - висока, від $0,9$ до 1 - дуже висока.

У випадку повної позитивної кореляції цей коефіцієнт дорівнює плюс 1 , а при повній негативній - мінус 1 .

Він визначається, як

$$R_{X,Y} = \frac{M[XY] - M[X]M[Y]}{\sqrt{(M[X^2] - (M[X])^2)(M[Y^2] - (M[Y])^2)}}$$

де M позначає математичне очікування.

Розрахунок кореляційного зв'язку проводили за допомогою Он-лайн калькулятора [123].

Для коректного опису результатів використання статистичних методів в медицині дотримувались рекомендацій Т.А. Ланг, М. Сесик [102].

РОЗДІЛ 3

СТАН ТКАНИН ПАРОДОНТА У ВАГІТНИХ ЖІНОК З СУПУТНЬОЮ СОМАТИЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Згідно з сучасними даними поширеність патології пародонту у вагітних жінок становить від 60 до 100 % [92, 259]. При цьому супутня соматична патологія є фактором, що найбільше посилює, сприяє поширенню і обтяженню запального процесу [190].

Поширеність хронічного гінгівіту становить 25-100% і проявляється зазвичай із 2-го до 8-го місяця вагітності [48, 94, 105, 106, 128, 139], найчастіше у вигляді генералізованого гіпертрофічного гінгівіту, що отримав назву гінгівіту вагітних [105].

Необхідність проведення профілактичних заходів у вагітних обумовлено низкою цілей: 1) знизити інфекційну напругу на організм жінки; 2) попередити ризик виникнення карієсу зубів та хронічних запально-дистрофічних захворювань пародонту; 3) покращити якість життя жінки; 4) провести антенатальну профілактику.

Тому, метою даного дослідження було вивчення стану тканин пародонту у вагітних жінок з супутньою соматичною патологією.

3.1 Первинне пародонтологічне обстеження вагітних жінок, збір анамнезу та оцінка стану тканин пародонту

Для дослідження було обрано 106 вагітних жінок II-III триместра вагітності віком від 18 до 41 року, які знаходились в реабілітаційному центрі санаторного типу. З них 86 у зв'язку з наявністю соматичної патології, 20 – з акушерсько-гінекологічними ускладненнями, але без соматичної патології. За час обстеження 22 (25,6%) жінок проходили лікування з приводу загострення соматичної патології.

У жінок найчастіше було виявлено наступну соматичну патологію:

захворювання сечовидільної системи - пієлонефрит вагітних та хронічний цистит; захворювання шлунково-кишкового тракту - хронічні гастрити, гастродуоденіт, виразкова хвороба шлунку, хронічний холецистопанкреатит вірусний гепатит в стадії ремісії; захворювання дихальної системи – хронічний бронхіт, хронічний риносинусит; захворювання та деякі патологічні стани щитоподібної залози – тиреотоксикоз, аутоімунний тиреоїдит, гіпоплазія залози; захворювання та патологічні стани серцево-судинної системи – гіпертонічна хвороба, гіпотензія та аритмія шлуночків серця невідомої етіології; захворювання системи кровообігу - анемія вагітних, хронічна венозна недостатність; ускладнення вагітності – гестози. При цьому найчастіше (24,4%) було виявлено поєднану патологію: захворювання ШКТ та анемію.

При первинному обстеженні ротової порожнини вагітних жінок II-III триместрів було встановлено, що у більшості жінок як з соматичною патологією, так і не обтяжених соматичними захворюваннями, спостерігались симптоми хронічного гінгівіту (набряк, кровоточивість, гіперемія, рухливість ясен, рясне відкладення нальоту, біль при пальпації, наявність ексудату). Деякі жінки відзначали появу рецесій ясен, у двох жінок віком 19 та 23 роки було діагностовано епуліс ясен.

При цьому, майже всі жінки пред'являли скарги, які ми розділили на загальні та місцеві (табл.3.1)

Таблиця 3.1

Основні скарги вагітних жінок (n=106)

Загальні скарги	Кількість пацієнтів (n,%)	Скарги з боку ротової порожнини	Кількість пацієнтів (n,%)
1	2	3	4
Хронічна втомлюваність	34 (32%)	Гіперсалівація	37 (35%)
Дратівливість	29 (27%)	Сухість ротової порожнини	19 (18%)

Продовж. табл. 3.1

1	2	3	4
Проблеми зі сном	30 (28%)	Кровоточивість ясен	95 (89,6%)
Нудота	11 (10,4%)	Дисгевзія	31 (29,2%)
Печія	27 (25,4%)	Неприємний запах з ротової порожнини	51 (48.1%)
Задишка при фізичних навантаженнях	16 (15%)	Наявність косметичних дефектів (рецесії ясен, клиноподібні дефекти)	(18%)
Біль в поперековому відділі та тазостегновому суглобі	37 (35%)	Гіперстезія	19 (18%)
Запаморочення	40 (37,7%)	Рухливість зубів	13 (12,2%)
Артеріальна гіпотензія	31 (29,2%)	Біль та дискомфорт при вживанні їжі	39 (36,8%)
Погіршення пам'яті	41(38%)	Заїди губ	4 (3,7%)

Стан тканин пародонту у жінок з соматичною патологією представлено в табл.. 3.2.

В 100% випадків запалення тканин пародонту спостерігалось у жінок з захворюваннями шлунково-кишкового тракту та гестозом, а також при поєднанні патології шлунково-кишкового тракту з анемією та захворюваннях серцево-судинної системи з анемією. У жінок без супутньої соматичної патології симптоми гінгівіту були на рівні 60%.

При наявності соматичних захворювань та ускладнень вагітності середній показник розповсюженості гінгівіту (РМА) – становить 25,7%, у жінок з поєднаною соматичною патологією 26,8%.

Стан пародонта у вагітних жінок з соматичною патологією (n=86)

Соматичний статус вагітних жінок	Кількість осіб	% -ве відношення до вагітних жінок з соматичною патологією	Кількість осіб (%) з клінічними проявами хронічного гінгівіту	Індексна оцінка стану тканин пародонту			Особи які проходять лікування з приводу соматичної патології
				PMA (%)	ПІ (бали)	СРІТN (бали)	
1	2	3	4	5	6	7	8
Без соматичної патології	20	-	12 чел. (60%)	16,0±1,7	0,7±0,1	0,4±0,01	0
Вагітні жінки з соматичною патологією (n=86)							
Вагітні жінки з окремими стоматологічними захворюваннями (n=57)							
Захворювання шлунково-кишкового тракту	14	16,3	14 (100 %)	33,3±2,8	1,3±0,1	2,4±0,3	33 % (4 особи)
Захворювання системи дихання	4	4,6	2 (50%)	21,6±1,7	1,1±0,1	0,8±0,1	0
Захворювання щитоподібної залози	6	7,0	5 (83%)	24,2±2,1	1,0±0,1	1,2±0,2	12,5% (1 особа)

Продовження таблиці 3.2

1	2	3	4	5	6	7	8
Захворювання сечовидільної системи	5	5,8	4 (80%)	18,5±1,8	1,1±0,1	1,0±0,1	0
Захворювання серцево-судинної системи	6	7,0	5 (83%)	25,8±2,4.	1,2±0,1	2,0±0,2	25% (3 особи)
Анемія	19	22,1	14 (74%)	27,6±2,5	1,4±0,1	2,1±0,2	28 % (10 осіб)
Гестоз	3	6,2	3 (100%)	25,7±2,0	0,75±0,3	0,8±0,1	0
Вагітні жінки з поєднаними захворюваннями (n=29)							
Захворювання ШКТ та анемія	21	24,4	21 (100%)	36,5±3,7	1,8±0,2	2,5±0,3	40% (2 особи)
Захворювання ССС та анемія	8	9,0	8 (100%)	28,1±1,9	1,7±0,2	1,5±0,2	33 % (2 особи)
Середній показник для всіх обстежених			83%	25,7±2,4	1,1±0,1	1,5±0,2	-
Середній показник для жінок з поєднаною патологією			85,5%	26,9±2,7	1,26±0,14	1,6±0,2	22 чел. (25,6)%

Примітка:% розраховано по відношенню до всіх випадків спостереження вагітних жінок з соматичною патологією (n=86).

При цьому найбільшу кількість випадків генералізованого гінгівіту було зафіксовано у вагітних жінок з захворюваннями ШКТ (у 100% обстежених осіб), індекс РМА в середньому становить $33,3 \pm 2,8\%$). Серед них були жінки (5 осіб) у яких зазначалась рухливість зубів,

На 2-му місці по розповсюдженості запалення ясен були жінки з анемією - РМА $27,6 \pm 2,5\%$. Середній показник пародонтального індексу (ПІ) в цій групі вказував на початковий та перший ступень генералізованого пародонтиту. Але серед них спостерігалися 4 випадки генералізованого пародонтиту 2-го ступеню.

При поєднанні захворювань ШКТ та анемії генералізований гінгівіт зафіксован у 100% жінок, розповсюдженість становила в середньому $36,5 \pm 3,7\%$.

На 3-му місці по розповсюдженості патології пародонту були вагітні жінки з поєднанням захворювань серцево-судинної системи та анемією (РМА $28,1 \pm 1,9\%$).

Також, досить високі показники розповсюдженості запалення тканин пародонту спостерігалися у жінок з захворюваннями дихальної системи (РМА $21,6 \pm 1,7\%$) та з захворюваннями щитоподібної залози (РМА $24,2 \pm 2,1\%$).

Оцінка індивідуальних показників пародонтального індексу (ПІ), а також середнього показника, свідчили не тільки про розповсюдженість генералізованого гінгівіту, але й про наявність генералізованого пародонтиту першого ступеня.

Оцінка індексу потреби в лікуванні тканин пародонту СРІТН свідчила, що найбільш розповсюдженими симптомами ураження тканин пародонту були запалення та кровоточивість ясен. При цьому, у деяких жінок з захворюваннями ШКТ, ССС, щитоподібної залози, анемією діагностовано при пародонтологічному обстеженні пародонтальні кишені глибиною до 4 мм. Пародонтологічного лікування більш всього потребували жінки з захворюваннями ШКТ (33%), анемією (28%), з захворюваннями ССС (25%). Але, найбільша потреба в лікуванні запальних захворювань пародонту

спостерігалась у жінок з поєднаною соматичною патологією: захворювання шлунково-кишкового тракту з анемією (40%) та захворювання серцево-судинної системи з анемією (33%).

Отже, найбільш агресивного впливу на тканини пародонту надало поєднання захворювань шлунково-кишкового тракту та анемії, в результаті якої, як зазвичай, спотерігається недолік насичення крові киснем (гіпоксія).

При цьому, результати вивчення розповсюдженості захворювань тканин пародонту у вагітних жінок свідчать, що у 85% вагітних з захворюваннями шлунково-кишкового тракту, а саме усім жінкам діагностовано хронічний гастрит, виявлено патологію тканин пародонту, а саме генералізований хронічний пародонтит початкового та першого ступеня тяжкості.

При аналізі отриманих результатів та даних літератури, ми прийшли до висновку, що в наявності 2 аспекти проблеми: 1-й – фізіологічний стан – вагітність, 2-й вплив супутньої соматичної патології.

В першому випадку, це обумовлено, насамперед, гормональним дисбалансом, зазвичай виникаючим у вагітних жінок, який провокує запальний процес в тканинах пародонту, прогресує на протязі вагітності, але при наявності якісної індивідуальної та професійної гігієни ротової порожнини, гінгівіт, як правило є зворотній процес [47, 104].

В другому випадку вищезазначене безпосередньо пов'язано з впливом супутньої соматичної патології. При захворюваннях шлунково-кишкового тракту запальні захворювання пародонту, як правило посилюються. Причиною є зниження неспецифічної резистентності організму [141], який сприяє негативному впливу наявній в ротовій порожнині мікрофлори на тканини пародонту [104], а також можливий вплив інфекційного агента, який супроводжує гастрит та виразкову хворобу шлунку *Helicobacter pylori*, який може активно персистувати в пародонтальних кишнях та ротовій рідині [21, 31, 174, 205].

Ще одним агресивним фактором, який сприяє розвитку захворювань тканин пародонту, є часто виникаюча, так звана, анемія вагітних, яка

обумовлює тканину гіпоксію (незадовільне постачання клітин киснем) [57, 114]. Як відомо, одною з причин гіпоксії організму є порушення біохімічних процесів тканинного дихання, яке приводе до дефіциту біологічного окиснення та сприяє виникненню патологічних станів плоду [41, 81, 225]. Гіпоксія призводе до дисфункції ендотелію мікросудин тканин пародонту та порушенню кровообігу, що посилю хронічну патологію тканин пародонту [161, 186, 185, 225, 234, 235].

Крім того, за останні роки простежується віковій зміні дітородного періоду (до 40-48 років), тобто, як відомо, в старшому віці ускладнення соматичною патологією зростає.

Також, в лікуванні вагітних необхідно враховувати небезпечні періоди ембріогенезу. Тому, до 17 тижня вагітності жінкам не рекомендовано проводити санацію та, деякі лікарські засоби, що використовують в пародонтології мають ембріотоксичну та тератогенну дію [119].

На підставі вищезазначеного, завданням подальшого дослідження став аналіз впливу хронічного гастриту поєданого з анемією на особливості клінічної картини і характер перебігу запальних та запально-дистрофічних захворювань пародонту, у вагітних жінок.

3.2 Клініко-лабораторне обстеження вагітних жінок хворих на хронічний гастрит та з анемією, оцінка гігієнічного стану ротової порожнини й гомеостазу ротової рідини та стану тканин пародонту

Для вивчення стану пародонту, оцінки гігієнічного стану та показників гомеостазу було обстежено 41 вагітна жінка віком 22 -41 роки, які знаходились на обліку в жіночих консультаціях та у лікаря-гастроентеролога. Дослідження проводились в порівняльному аспекті з вагітними жінками без соматичної патології. Першу групу (n=20) склали жінки без супутньої патології, другу (n=21) – вагітні з хронічним гастритом та анемією. Треба відзначити, що анемія у них виникла в процесі вагітності, починаючи з II-го триместру, а хронічний

гастрит у більшості було діагностовано до вагітності. Варто зазначити, що у більшості жінок ми відзначали несприятливий стан не тільки з боку тканин пародонту. У деяких з них діагностовано скупченість зубів, аномалії вуздечок губ і язика, недостатня глибина передодні ротової порожнини, глибокий прикус. Майже у всіх був карієс та нависаючі края пломб.

В подальшому вони прийняли участь в клінічній апробації лікувально-профілактичного комплексу (див.р.5).

Найбільш доступними клініко-лабораторним тестом, який вказує на ознаки анемії та зміни неспецифічної реактивності є загальний аналіз крові. В основному обстежені жінки знаходились на лікуванні з приводу анемії, але середній показник концентрації гемоглобіну в крові не перевищував 97 г/л (84-97 г/л) та відповідав середньому та легкому ступеню анемії при середньому гематокриті 32%.

Було вивчено стан тканин пародонту, показників гігієни ротової порожнини, функціональна активність слинних залоз (швидкість саливації), рН ротової рідини, а також показники неспецифічної реактивності в ротовій порожнині – інтенсивність міграції лейкоцитів та злуценого епітелію (проба Ясиновського).

Крім того, вивчено активність ряду ферментів, які відображують інтенсивність запального процесу в ротовій порожнині та стан антиоксидантно-прооксидантної системи.

Результати досліджень представлені в табл. 3.3, 3.4.

Дослідження показали (табл.3.3), що показники гігієнічного стану ротової порожнини за індексом Green-Vermillion були на рівні задовільного, але в обох групах були жінки з незадовільним станом гігієни ротової порожнини. Індекс Silness-Loe вказував на наявність зубного нальоту, що є несприятливим фактором розвитку запального процесу ясен. В групі у жінок з хронічним гастритом та соматичною патологією майже не було відміни по цих показниках з групою без соматичної патології, що вказує на знехтування вагітними правил особистої стоматологічної гігієни.

Швидкість салівації в середньому була в межах нормальних показників, рН було знижено в кислу сторону, але не критично та майже не мало відмінностей від групи порівняння.

Таблиця 3.3

Індекси гігієни ротової порожнини, швидкість салівації та рН ротової рідини у вагітних жінок з хронічним гастритом та анемією (n=41)

Показник	Жінки без супутньої патології (n=20)	Жінки з хронічним гастритом та анемією (n=21)
Індекс Green-Vermilion (бали)	1,5±0,2	1,7±0,2 P>0,05
Індекс Silness-Loe (бали)	2,1±0,3	2,3±0,4 P>0,05
Швидкість салівації мл/хв	0,42±0,05	0,44±0,06 P>0,05
рН ротової рідини (ум.од)	6,8±0,1	6,7±0,1 P>0,05

Примітка: статистична значимість відмінностей –р- розрахована до показників у жінок без супутньої патології.

Таблиця 3.4

Оцінка стану неспецифічної резистентності ротової порожнини у вагітних жінок з хронічним гастритом та анемією

Показник	Жінки без супутньої патології (n=20)	Жінки з хронічним гастритом та анемією(n=21)
Вміст лейкоцитів в ротовій порожнині (тис.в 1 мл ротового змиву)	527, 9 ±49,5	1003,3 ±90,8 P < 0,001
Вміст злущених епітеліальних клітин (тис. в 1 мл ротового змиву)	39,6±4,1	69,7±7,5 P < 0,001

Примітка. статистична значимість відмінностей –р- розрахована до показників у жінок без супутньої патології

Що стосується стану неспецифічної резистентності (табл.3.4.) у жінок з гастритом та анемією спостерігалась висока інтенсивність міграції лейкоцитів та злущення епітелію в порівнянні зі здоровими жінками ($p < 0,001$). Вищевикладене свідчить про напругу факторів захисту в ротовій порожнині, які реагують на запальний процес.



Рис. 3.1. Фотографія пацієнтки А., 27 років, вагітність 17 тижнів. Соматична патологія: хронічний гастрит та анемія (гемоглобін 98 г/л). Стоматологічний діагноз: Хронічний генералізований катаральний II ступеню, Основні скарги: біль, напруга в яснах, кровоточивість при чищенні, зміна смаку. Об'єктивно: Кровоточивість 3 бали, РМА- 25,3. Індекс G.-V.-1,4.

Вищенаведений приклад свідчить, що при «доброму» стані гігієни ротової порожнини ознаки гінгівіту носять виражений характер та навіть правильно запропонованого гігієнічного комплексу для неї недостатньо.



Рис.3.2 Фотографія ія пацієнтки А., 32 роки, вагітність 19 тижнів. Соматична патологія: хронічний гастрит та анемія (гемоглобин 94 г/л). Стоматологічний діагноз: Хронічний генералізований пародонтит початкового ступеню. Симптоматично виражений гіпертрофічний гінгівіт I-II ступеню, гранулююча форма. Основні скарги: біль при прийомі їжі, кровоточивість, печія у яснах, косметичний дефект. Об'єктивно: Скупченність зубів; ІК-3 бали, РМА-31,3; Індекс G.-V.-2,4;

Огляд пацієнтки А демонструє, що ортогнатична патологія (скупченність зубів, глибокий прикус) у поєднанні з гормональним впливом погіршує ясен стан у вагітної. Крім того, проведення професійної гігієни ротової порожнини в такому випадку утруднено. Ортодонтичне лікування на цьому етапі вагітності неможливе.



Рис. 3.3. Фотографія пацієнтки Щ, 31 роки, вагітність 21 тиждень. Соматична патологія: хронічний гастрит та анемія (гемоглобін 100 г/л). Стоматологічний діагноз: Хронічний генералізований пародонтит I ступеню. Симптоматично виражений катаральний гінгівіт I-II ступеню. Основні скарги: біль при прийомі їжі, кровоточивість, печія у яснах. Об'єктивно: ІК-3 бали, РМА-37,9; Індекс G.-V.-2,2 ІЗК- 1,4.

Треба зазначити, що жодна жінка за час вагітності не відвідувала лікаря-стоматолога, хоча для першої та третьої жінки це друга вагітність. В першу вагітність у них теж спостерігався «гінгівіт вагітних», але з їх слів, не такого характеру.

3.3 Дослідження біохімічних показників ротової рідини у вагітних жінок з хронічним гастритом та анемією і хронічним гінгівітом

На наступному етапі досліджень проведено вивчення стану та порівняльна оцінка системи про-та антиоксидантного захисту в ротовій рідині

у вагітних жінок з хронічним гастритом та анемією та у жінок без соматичної патології з ознаками генералізованого гінгівіту. Для цього в ротовій рідині вивчали низку головних маркерів даної системи: вміст малонового діальдегіду (МДА) – проміжного продукту ПОЛ (прооксидант), і активності ключових ферментів антиоксидантного захисту – каталази, глутатіонпероксидази і глутатіонредуктази.

Обґрунтуванням було те, що гіпоксія викликає внутрішньоклітинний оксидативний стрес - потужне посилення вільно-радикальних процесів - ПОЛ. Процесу перекисного окислення ліпідів в організмі протистоїть антиоксидантна система, найважливішими ферментативними компонентами якої є супероксиддисмутаза і каталаза [357].

Також, доцільно було дослідити показники кислої фосфатази – ферменту, який проникає в ротову рідину з секретом малих та великих слинних залоз та, за даними дослідників [36, 113] свідчить про прогресування та обтяження генералізованого пародонтиту.

Результати досліджень представлені в табл. 3.5, 3.6

Таблиця 3.5

Стан про- та антиоксидантної системи у вагітних жінок з хронічним гастритом та анемією в порівнянні з вагітними жінками без соматичної патології

Вміст МДА (мкмоль/л)	Активність каталази (мкат/л)	Співвідношення МДА/КАТ	Активність ГП (кмоль/мг білка за хв.)	Активність ГР (нмоль НАДФН ₂ / мг білка за хв.)	Співвідношення МДА/ (ГП+ГР)
Вагітні жінки без соматичної патології (n=10)					
1,19±0,12	0,40±0,05	2,98	0,77±0,08	1,89±0,19	0,45
Вагітні жінки з хронічним гастритом та анемією (n=8)					
2,74±0,16	0,17±0,02	16,12	0,52±0,06	0,93±0,10	1,89
P<0,001	P<0,02		P<0,05	P<0,05	

Примітка. статистична значимість відмінностей –р- розрахована до показників у жінок без супутньої патології

Результати дослідження показали (табл.3.5), що у вагітних жінок з хронічним гастритом та анемією вміст МДА в ротовій рідині був вищий в 2,3 рази ($P<0,001$) у порівнянні із групою вагітних жінок без соматичної патології. Одночасно у другій групі виявлено зниження активності каталази більш ніж на 57% ($P<0,02$), глутатіонпероксидази – на 32,5 % ($P<0,05$), та глутатіонредуктази – на 50,8% ($P<0,05$) у порівнянні із першою групою.

Співвідношення МДА/КАТ та МДА/(ГП+ГР) є інформативними показниками, що характеризують розвиток дисбалансу в різних ланках системи про-антиоксидантного захисту. Як показали дослідження, співвідношення МДА/КАТ та МДА/(ГП+ГР) в другій групі було більш ніж в 5 та 4,2 рази вище за аналогічні показники першої групи, що свідчить про виражений дисбаланс у роботі даної захисної системи, особливо її каталазної ланки. Таким чином, антиоксидантна система не забезпечує детоксикацію потенційно небезпечних активних форм кисню – супероксид аніон-радикалів і перекису водню, що супроводжується розвитком оксидативного стресу в тканинах пародонту, і як наслідок, прогресуванням різних патологічних станів.

Таблиця 3.6

Оцінка вмісту кислої фосфатази (мкмоль/с.мл) в ротовій рідині вагітних жінок з хронічним гастритом та анемією (n=9)

Вагітні жінки з хронічним гастритом та анемією (n= 8)	Норма (референсні значення)	М±м
	Не вище 14 мкмоль/с·мл	17,4±3,2

Підвищення показника активності кислої фосфатази свідчить про зростання запального процесу в тканинах пародонту.

Узагальнюючи результати проведених досліджень, зроблено висновок, що наявність хронічного гастриту з анемією деструктивно впливають на тканини пародонта у вагітних жінок, а наявність схильних факторів підсилюють та обтяжують запально-дистрофічні захворювання пародонту.

3.4 Порівняльний аналіз отриманих показників індексу РМА, швидкості салівації та індексу гігієни ротової порожнини

Враховуючи те, що при аналізі індивідуальних показників неможливо було об'єктивно оцінити отримані результати, з причини їх великих індивідуальних відхилень у показників, що вивчали, ми не могли визначити й ведучий фактор, який має найбільший вплив на розвиток запальних захворювань пародонту у вагітних жінок. Єдиними факторами, що їх об'єднують були вагітність та наявність соматичної патології. Однак, на ці фактори ми не могли спиратися тому, що у деяких жінок з соматичною патологією на момент дослідження ряд ведучих показників (РМА, швидкість салівації та індекс гігієни Грін-Вермільону не відрізнялись від таких же показників у жінок без соматичної патології та індивідуальні показники мали широкий діапазон відхилень від середньостатистичного показника (табл.3.7).

Дивлячись на великий індивідуальний розмах показників в групах, для статистичної обробки результатів дослідження було застосовано метод варіаційного аналізу з використанням непараметричної статистики. Результати отриманих досліджень представлені у вигляді розмаху мінімальних та максимальних значень (*min-max*), медіани (*Me*) та інтерквартильних інтервалів (Q_{25} ; Q_{75}). Перевірку статистичних гіпотез проводили за допомогою критерію Уїлконсона-Манна-Уїтні (U) – при рівні значимості: * - при $\alpha \leq 0,05$; ** - при $\alpha \leq 0,01$; *** - при $\alpha \leq 0,001$.

Як свідчать дані, що наведені в табл. 3.7, показник РМА в другій групі був достовірно вищий, у порівнянні із першою групою, майже в 2,5 рази ($\alpha \leq 0,01$). Індекс гігієни Green-Vermilion перевищував аналогічний показник в першій групі в 1,3 рази ($\alpha \leq 0,01$).

Дані таблиці свідчать, що середньостатистичний показник індексу РМА у вагітних жінок з соматичною патологією був вище більш ніж в 2 рази в порівнянні з вагітними жінками без супутньої патології але швидкість салівації та індекс гігієни істотно не відрізнялись. Все вищевикладене стало підставою

для наступного етапу роботи – виявити зв'язок між індексами РМА – показник розповсюдженості запального процесу та швидкістю саливації і станом гігієни ротової порожнини та станом загального здоров'я.

Таблиця 3.7

Діапазон відхилень від середньостатистичного показника індексів, що порівнюють: РМА, швидкість саливації, індекс гігієни ротової порожнини у вагітних жінок з хронічним гастритом та анемією і вагітних жінок без соматичної патології

№	РМА (%)	Швидкість Саливації (мл/5 хв.)	ІГ Green-Vermilion (бали)
Показники у вагітних жінок без соматичної патології (n=20)			
<i>min-max</i>	8,0-40,1	0,61-0,23	0,5-2,2
Me	15,55	0,44	1,45
Q 25%	12,53	0,37	1,10
Q 75%	17,68	0,54	1,83
Показники у вагітних жінок з хронічним гастритом та анемією (n=21)			
<i>min-max</i>	16,0-54,4	0,21-0,65	0,3-3,0
Me	38,50**	0,41	1,90**
Q 25%	31,20	0,36	1,60
Q 75%	44,70	0,50	2,18

Примітка: ** значимо при $\alpha \leq 0,01$ у порівнянні із першою групою

Використовуючи метод Пірсона, було проведено кореляційний аналіз між вказаними показниками.

Результати якого представлено в табл. 3.8

Таблиця 3.8

Кореляційні зв'язки між показниками пародонтально-маргінального індексу, швидкістю саливації, гігієнічним станом ротової порожнини та наявністю соматичної патології (хронічного гастриту та анемії) у вагітних жінок

№	РМА (%)	Швидкість саливації (мл/хв)	Індекс гігієни Green-Vermilion (бали)	Здорові жінки - 1, з соматичною патологією - 2
1	2	3	4	5
1	18,5	0,61	1,8	1
2	11,7	0,58	1,1	1
3	8,2	0,23	2,2	1

Продовження табл. 3.8

1	2	3	4	5
4	40,1	0,36	1,5	1
5	16,9	0,55	1,9	1
6	15,4	0,46	1,4	1
7	11,0	0,35	1,7	1
8	7,5	0,51	0,9	1
9	12,8	0,54	0,8	1
10	21,2	0,42	2,0	1
11	19,0	0,37	1,2	1
12	15,0	0,40	1,1	1
13	14,2	0,55	1,2	1
14	17,4	0,45	1,4	1
15	16,9	0,37	1,0	1
16	8,0	0,39	1,9	1
17	17,2	0,55	2,1	1
18	15,7	0,43	0,5	1
19	21,0	0,46	1,5	1
20	14,1	0,32	1,6	1
21	32,1	0,52	1,7	2
22	26,0	0,6	2,0	2
23	39,4	0,21	2,8	2
24	50,7	0,35	1,5	2
25	20,9	0,36	1,2	2
26	38,8	0,36	2,1	2
27	27,4	0,5	0,3	2
28	35,0	0,57	3,0	2
29	31,2	0,64	1,8	2
30	44,7	0,50	2,6	2
31	54,4	0,37	2,1	2
32	25,6	0,45	3,0	2
33	46,0	0,45	1,1	2
34	49,5	0,35	1,9	2
35	38,5	0,41	1,6	2
36	31,7	0,36	1,8	2
37	36,5	0,65	2,5	2
38	28,5	0,33	1,5	2
39	39,0	0,30	1,8	2
40	42,5	0,47	1,9	2
41	45,3	0,38	2,2	2
Коефіцієнт кореляції Пірсона (r)	-0.0356	0.3874	0.7950	0.7950

Відповідно до індексу РМА у вагітних жінок спостерігався як локалізований гінгівіт (нижче 25%), так і генералізований (вище 25%); швидкість салівації від нормальних показників сягала рівню гіпосалівації III ступеня; рівень гігієни ротової порожнини від незадовільного до доброго (табл. 3.8).

Проведений кореляційний аналіз вказав на високий кореляційний зв'язок між розповсюдженістю гінгіта (РМА) та наявністю хронічного гастриту та анемії у вагітних жінок (0.7950). Також встановлено позитивну кореляцію з гігієнічним станом ротової порожнини, але слабку (0.3874). При цьому з швидкістю салівації (-0.0356) виявлено негативну кореляцію, що свідчить про відсутність суттєвого впливу на розвиток патології пародонту у вагітних жінок з хронічним гастритом та анемією. Застосування кореляційного аналізу також дозволило встановити слабку кореляційну залежність між показником РМА та індексом гігієни у пацієнтів першої групи ($r = -0,18$), та між показником РМА і швидкістю салівації – в другій групі ($r = -0,29$).

На підставі вищевказаного ми дійшли висновку, що найбільш виражена дія, яке сприяє розвитку та обтяженню деструкції тканин пародонту у вагітних жінок надає супутня патологія – хронічний гастрит та анемія-, що було підтверджено результатами дослідження кореляційних зв'язків між ними. При цьому низький рівень гігієни ротової також сприяв розповсюдженості запалення.

Висновки до розділу 3

1. При первинному пародонтологічному огляді жінок II триместру вагітності встановлено, що запальні захворювання тканин пародонту є у 100 % жінок з захворюваннями шлунково-кишкового тракту, гестозом та при поєднаній патології: захворювання ШКТ і анемія, захворювання ССС і анемія. У жінок без супутньої соматичної патології цей показник був 60%.

2. При наявності соматичної патології та ускладнень вагітності розповсюдженість гінгівіту (РМА) 25,7%, при наявності поєднаної супутньої

патології - 26,8% При хронічному гастриті в поєднанні з анемією гінгівіт діагностовано у 100% жінок, та розповсюдженість в середньому склала $36,5 \pm 3,7\%$.

3.У вагітних жінок при поєднанні хронічного гастриту та анемії гігієнічний стан ротової порожнини був задовільний. Швидкість салівації в середньому була в межах норми. В ротовій порожнині спостерігалась висока інтенсивність міграції лейкоцитів та злуценого епітелія, що свідчить про хронічне запалення.

4. Біохімічні дослідження показали що у вагітних жінок з хронічним гастритом та анемією вміст МДА в ротовій рідині був вищий в 2,3 рази ($P < 0,001$) у порівнянні із групою вагітних жінок без соматичної патології. Одночасно у другій групі виявлено зниження активності каталази більш ніж на 57% ($P < 0,02$), глутатіонпероксидази – на 32,5 % ($P < 0,05$), та глутатіонредуктази – на 50,8% ($P < 0,05$) у порівнянні із вагітними жінками без супутньої патології. Співвідношення МДА/КАТ та МДА/(ГП+ГР) у жінок з хронічним гастритом та анемією було більш ніж в 5 та 4,2 рази ніж у жінок без соматичної патології, що свідчить про виражений дисбаланс у роботі даної захисної системи, особливо її каталазної ланки. Таким чином, антиоксидантна система не забезпечує детоксикацію потенційно небезпечних активних форм кисню – супероксид аніон-радикалів і перекису водню, що супроводжується розвитком оксидативного стресу в тканинах пародонту, і як наслідок, прогресуванням різних патологічних станів.

5.Кореляційний аналіз між показниками РМА, швидкістю салівації, рівнем гігієни ротової порожнини та станом здоров'я вказував на найбільш високий кореляційний зв'язок між РМА та наявністю соматичної патології

Результати досліджень, наведених у даному розділі, викладені в публікаціях автора:

1. Новицька І.К., Горбатовська Н.В., Косенко Д.К. Состояние тканей пародонта у беременных женщин с сопутствующей соматической патологией. Вісник стоматології. 2019.№ 1.С. 53-56.

РОЗДІЛ 4

РОЗРОБКА ГЕЛЮ ДЛЯ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ "ФІАЛКА"

ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ЙОГО ТОКСИКОЛОГІЧНИХ І

ПАРОДОНТОПРОТЕКТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ В УМОВАХ

ВІДТВОРЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПАРОДОНТИТУ

Гель для ротової порожнини "Фіалка" був розроблений у Лабораторії розробки і дослідження засобів гігієни ротової порожнини ДУ «ІС ЩЛХ НАМН».

Основні компоненти гелю представлені в таблиці.4.1

Таблиця 4.1

Рецептура гелю для ротової порожнини "ФІАЛКА"

Найменування сировини	Позначення НТД	Масова доля в %
Натрій карбоксиметилцелюлоза	ТУ 65–55-40-90	2,0-3,5
Альгінат натрію	Паспорт безпеки виробника	0,5-1,5
Гліцерин	UJCN 6824-96	20-25
Настоянка золототисячника*	№ UA/2611/01/01	5
Настоянка ехінацеї *	№ UA/1847/01/01	5
Настоянка шавлії*	Паспорт безпеки виробника	5
Настоянка фіалки*	Паспорт безпеки виробника	10
Хлоргексидин 0,05%	№ П.10.01/03727	1-2
Ментол	ТУ 42-1866-90	0,05-0,15
Вода питна	ГОСТ 2874-82	до 100

Примітка * - настоянки лікарських рослин готуються на 70 %-ному етиловому спирті з розрахунку 1:10.

Ми припускаємо, що форма гелю є найбільш зручною та ефективною тому що використання гелей для ротової порожнини стоматотропної дії досить доведена. Але, як правило вони мають однобічний напрямок дії - антисептичну («Метрогіл-дента», «Foramen 0,2% гель с хлоргексидином», Periokin chlorhexidine 0,20% та інші).

Тому, основною задачею цього розділу був вибір та розробка найоптимальнішої форми засобу для місцевого використання з метою профілактики запально-дистрофічних захворювань пародонту вагітними жінками з патологією шлунково-кишкового тракту на тлі анемії - гелю для ротової порожнини, що має широкий спектр дії.

Умовою введення до складу гелю для ротової порожнини трави фіалки трьохкольорової обумовлено її складом. Вона містить флавоноїди: антоціани, халкони, гесперидин, апігенін, лутеолін; сапоніни, кверцетин, дігідрокверцетин, кемпферол та їх глікозиди; полісахариди; каротіноїди; аскорбінову кислоту, ефірні олії, які містять метілсаліцилат. Фенольні з'єднання фіалки представлені звичайними фенологлікозидами: кавовою, саліциловою, коричною та ін. Встановлено, що домінуючим флавоноїдним сполученням фіалки є рутин, глікозид кверцетина, який належить до групи ангіопротекторів та коректорів мікроциркуляції [83].

Крім того, як біологічно активні речовини до складу гелю вводили настоянки золототисячника, ехінацеї та шавлії.

Золототисячник відомий своїми антибактеріальними властивостями та є аналогом пілокарпіну – володіє холінергічними властивостями: активує периферичні холінорецептори [83]; ехінацея використовується як відомий імунomodulatory та шавлія характеризується антибактеріальними і протизапальними властивостями [83].

З метою вивчення токсикологічних характеристик, сенсibiliзуючої і дратівливої дії, а також пародонтопротекторної дії проведено дослідження гелю для ротової порожнини «Фіалка» з використанням *токсичної кальцій-дефіцитної моделі*. Також проведені дослідження по вивченню можливої

сенсibiliзуючої та дратівливої дії гелю.

Дослідження проведено на білих щурах та на білих мишах.

4.1 Результати вивчення токсикологічних характеристик гелю для ротової порожнини "Фіалка»

При проведенні експериментальних токсикологічних досліджень, що включають достатньо широкий спектр морфометричних, фізіологічних і біохімічних показників, отримано наступні результати, які представлені в таблицях 4.2-4.6.

Через тиждень після початку введення препаратів у деяких піддослідних тварин спостерігалися кровотечі з носа та локальні геморагічні прояви на вушках. На подальших термінах дослідження фіксувалося зменшення даних проявів, при цьому загибелі піддослідних тварин не спостерігалось.

Сумісне введення 2% розчину ЕДТА та препарату «Варфарин» викликало достовірне зниження приросту маси тіла тварин в усіх експериментальних групах відносно показників контролю, найбільш виражене в 2 та 3-й групах – більше ніж в 1,8 разів ($p < 0,05$). В 4-й групі, при нанесенні гелю «Фіалка» – приріст маси тіла також достовірно відрізнявся від контролю – зменшення в 1,7 разів ($p < 0,01$). Результати дослідження наведені в табл. 4.2.

Таблиця 4.2

Зміна показника маси тіла у піддослідних тварин в динаміці експерименту

№ групи	Показники маси тіла (г)		
	До експерименту	В кінці експерименту	Приріст маси тіла
1	2	3	4
1 група - інтактні тварини (n=8)	160,6±4,5	201,1±3,9	40,5±2,7
2 група – модель (n=8)	170,8±6,2	191,4±5,6	20,6±3,2*** P<0,001

Продовження табл.4.2

1	2	3	4
3 група - модель + гель Плацебо» (n=8)	161,8±5,8	183,7±6,0	21,9±2,5*** P<0,001
4 група - модель + гель «Фіалка» (n=8)	165,5±4,9	189,0±8,5	23,5±4,2** P<0,01

Примітка. *- зміни достовірні відносно гр. №1 (P<0,05); ** - зміни достовірні відносно гр. №1 (P<0,01); *** - зміни достовірні відносно гр. №1 (P<0,001)

За результатами дослідження загального аналізу крові (табл. 4.3) встановлено достовірне зниження вмісту гемоглобіну у тварин 2 та 3-ї груп більш ніж на 12 % (P<0,05). В 4-й групі ця спрямованість виражалася у вигляді тенденції (P>0,05). Одночасно виявлено достовірне зниження кількості еритроцитів у тварин 2 і 3-ї груп на 10,0-12,0 % (P<0,05), в 4-й групі – відмінності від контролю не мали достовірного значення (P>0,05).

Таблиця 4.3

Результати дослідження загального аналізу крові у піддослідних тварин під впливом гелю для ротової порожнини «Фіалка»

№ групи	Досліджені показники		
	Гемоглобін, г/л	Еритроцити, Т/л	Лейкоциты, г/л
1	2	3	4
1 група - інтактні тварини (n=8)	145±4,0	8,78±0,22	13,21±0,64
2 група – модель (n=8)	128±2,9 ** P<0,01	7,73±0,38* P<0,05	18,28±0,81*** P<0,001

Продовження табл. 4.3

1	2	3	4
3 група - модель + гель Плацебо» (n=8)	127±6,3* P<0,05	7,9±0,33* P<0,05	18,52±0,68*** P<0,001
4 група - модель + гель «Фіалка» (n=8)	135±12,3 P>0,05	8,29±0,45 P>0,05	17,29±0,89*** P<0,001

Примітка. *- зміни достовірні відносно гр. №1 (P<0,05); ** - зміни достовірні відносно гр. №1 (P<0,01); *** - зміни достовірні відносно гр. №1 (P<0,001)

Як видно з табл. 4.3, після закінчення експерименту лейкоцитоз виявлено у всіх піддослідних групах – найбільш виражений у тварин 2 і 3-ї груп (підвищення більш ніж на 38,0 %, (P<0,001), а у тварин 4-ї групи – на 30,9 %, (P<0,001).

Дослідження лейкограми показало (табл. 4.4), що на фоні лейкоцитозу у тварин 2 і 3-ї груп спостерігається підвищення нейтрофілів в 1,2-2,6 рази (P<0,05) із одночасним зниженням відносної кількості лімфоцитів – більш ніж на 10,0 % (P<0,05). Тобто спостерігається зсув лейкоцитарної формули вліво, що свідчить про розвиток запальних процесів в організмі і пригнічення клітинної ланки імунної відповіді організму при моделюванні пародонтиту на тлі розвитку кальцій дефіцитних станів.

У тварин 4-ї групи, яким на фоні моделювання патологічного стану наносили лікувальний гель, дана спрямованість також простежувалася, але відмінності від показників контролю за кількістю нейтрофілів не мали статистично значущої відмінності (P>0,05), при цьому кількість лімфоцитів залишалася зниженою (P>0,05).

Таблиця 4.4

Результати дослідження лейкограми крові у піддослідних тварин під впливом гелю для ротової порожнини «Фіалка»

Групи	Нейтрофіли		Еозинофіли, %	Моноцити, %	Базофіли, %	Лімфоцити, %
	Палочко-ядерні, %	Сегментоядерні, %				
1 група - інтактні тварини (n=8)	1,63±0,63	20,88±0,89	1,25±0,41	2,0±0,66	0,25±0,04	74,3±0,91
2 група – модель (n=8)	4,25±0,78* P<0,05	24,88±0,54** P<0,001	1,25±0,62 P>0,05	1,50±0,47 P>0,05	0,25±0,11 P>0,05	68,0±2,73* P<0,05
3 група - модель + гель «Плацебо» (n=8)	3,5±1,05 P>0,05	26,38±2,3* P<0,05	0,88±0,26 P>0,05	1,63±0,65 P>0,05	0,15±0,01 P>0,05	67,5±2,81* P>0,05
4 група - модель + гель «Фіалка» (n=8)	3,38±1,04 P>0,05	25,18±2,36 P>0,05	1,00±0,4P >0,05	1,25±0,62 P>0,05	0,38±0,02 P>0,05	68,9±1,90* P>0,05

Примітка. *- зміни достовірні відносно гр. №1 ($P>0,05$); **- зміни достовірні відносно гр. №1 ($P>0,01$); ***- зміни достовірні відносно гр. №1 ($P>0,001$)

Крім того, проведено вивчення сенсibiliзуючої і дратівливої дії гелю.

Дослідження сенсibiliзуючої дії проводили на білих мишах шляхом підшкірного введення дозволеної дози препарату в поверхнево активній

речовині (повний адьювант Фрейнда) з подальшою провокацією вирішальною дозою і оцінкою розвитку алергічної реакції, яка включала: загальний аналіз крові, оцінку співвідношення окремих популяцій лейкоцитів та імунологічний тест- реакцію специфічної агломерації лейкоцитів.

Подразливу дію вивчали на білих щурах при моделюванні шляхом нанесення гелю на СОПР в дозі 0,15 мг/кг (що відповідає дозуванню препарату згідно Інструкції) впродовж 30 днів. Після закінчення експерименту проводили візуальну оцінку стану СОПР, а також вивчали мазок СОПР з оцінкою співвідношення основних показників лейкограми.

Для оцінки загальнотоксичної дії після закінчення експозиції проводили відбір біоматеріалу (кров і печінка).

З твариною контрольної групи ніяких дій не проводили.

Результати досліджень сенсibiliзуючої дії на білих мишах представлені в табл.4.5, 4.6

Таблиця 4.5

Результати фізіологічних досліджень білих мишей, яким експонували гель "Фіалка" для оцінки сенсibiliзуючої дії

Показник	Контроль (п=7)	Гель Фіалка(п=8)
маса тіла, г	22,38±1,45	21,69±1,38 P>0,05
еритроцити, 1×10^6 /мм ³	8,89±0,62	9,16±0,75 P>0,05
гемоглобін, г/100 мл	12,1±1,01	13,11±1,22 P>0,05
лейкоцити, 1×10^3 /мм ³	10,59±0,88	9,90±0,75 P>0,05
лімфоцити, %	58,1±3,20	57,82±3,15 P>0,05
моноцити, %	1,79±0,12	1,72±0,13 P>0,05
нейтрофіли, %	36,58±2,54	37,44±2,49 P>0,05
еозинофіли, %	2,25±0,11	2,29±0,13 P>0,05
базофіли, %	1,28±0,10	1,0±0,07 P>0,05
Показатель РСАЛ	1,1±0,06	0,93±0,08 P>0,05

Примітка. P- достовірність відмінностей розрахована по відношенню до групи "контроль"

За результатами досліджень слизу (мазок) з ротової порожнини (у динаміці експерименту) у піддослідних тварин не виявлені ознаки алергічних і запальних процесів, візуально СОПР була блідо-рожевого кольору, без гіперемії і набряку.

Приріст маси тіла, вміст гемоглобіну, еритроцитів у досліджуваних тварин(білі миші) достовірно не відрізнявся від контрольних (табл.4.5).

Отримані дані свідчать, що у жодної тварини не виявлено ознак сенсibiliзуючої дії і лейкоцитозу зі змінами лейкограми, наприклад, нейтрофілії, моноцитозу, еозинофілії і інших типових проявів запалення (ознак набряку).

За результатами загального аналізу крові і значень показника реакції специфічної агломерації лейкоцитів (РСАЛ) також не виявлено ознак розвитку патологічних процесів і сенсibiliзації організму тварин при 30-ти добовому нанесенні гелю. У жодної тварини не виявлено ознак сенсibiliзуючої дії і лейкоцитозу зі змінами лейкограми, (наприклад, нейтрофілії, моноцитозу, еозинофілії) і інших типових проявів запалення (ознак набряку).

Результати біохімічних досліджень крові і печінки щурів, проведених з метою вивчення подразливої і загальнотоксичної дії при нанесенні гелю на СОПР, представлені в табл. 4.6.

Як свідчать результати біохімічних досліджень крові щурів, яким наносили на СОПР гель "Фіалка", ознак змін показників, які характеризують стан вуглеводного (ЛДГ, глюкоза), білкового (загальний білок), ліпідного (загальні ліпіди, тригліцериди, холестерин) обміну, гепатотоксичної дії, (Алат, Асат) і ознак оксидантного стресу (МДА, ГПО, ГР, Г-6-ФДГ), а також зміни показників стану кісткової тканини (ЛФ) не виявлено. Також не виявлені зміни вивчених показників печінки щурів.

Біохімічні показники крові і печінки білих щурів під впливом гелю для ротової порожнини "Фіалка"

Продовж. табл. 4.6

Показник	Контроль (n=8)	Гель "Фіалка"(n=8)
Кров		
ЛДГ, Од/л•хв	318,8±15,4	344,8±15,6 P>0,05
Глюкоза, ммоль/л	6,6±0,48	6,1±0,37 P>0,05
Загальний білок, г/л	75,3±5,1	73,8±4,7 P>0,05
Загальні жири, г/л	8,0±0,52	8,4±0,59 P>0,05
Триглицериди, ммоль/л	1,5±0,09	1,6±0,11 P>0,05
Холестерин, ммоль/л	0,75±0,05	0,79±0,06 P>0,05
АлАТ, Од/л•хв	63,9±0,38	65,1±0,41 P>0,05
АсАТ, Од/л•хв	46,4±2,30	47,9±2,38 P>0,05
ЛФ, Од/л	332±12	339±14 P>0,05
Печінка		
МДА, мкмоль/г	0,454±0,031	0,461±0,034 P>0,05
ГП, мкмоль/мг•хв	0,12±0,007	0,11±0,006 P>0,05
ГР, нмоль НАДФ2/мг•хв	0,83±0,04	0,91±0,05 P>0,05
Г-6-ФДГ, нмоль НАДФ/мг•хв	4,3±0,22	4,6±0,28 P>0,05

Примітка. P- достовірність відмінностей розрахована по відношенню до групи "контроль"

На підставі отриманих даних було зроблено висновок, що гель "Фіалка" не має сенсibiliзуючої дії на організм, а також не чинить подразливої дії на слизову оболонку ротової порожнини.

4.2 Результати дослідження пародонтопротекторних властивостей гелю "Фіалка"

Пародонтопротекторний ефект визначали на основі дослідження мазків-соскобів з слизової оболонки ясен, а також вмісту загального кальцію і фосфору, стану про-та антиоксидантної системи, стану глутатіон-антиоксидантної системи в крові у піддослідних тварин. Вивчений стан про-та антиоксидантної системи и стан глутатіон-антиоксидантної системи в тканинах пародонту. Крім того, проведено дослідження показників мінерального, азотистого та енергетичного обміну в сироватці крові у експериментальних тварин та показників мінерального та енергетичного обміну в тканинах пародонту у експериментальних тварин.

Результати досліджень представлені в табл. 4.7-4.14

Дослідження мазків-соскобів із слизової оболонки ясен наприкінці експерименту виявило підвищення на 11,6 % ($P < 0,05$) кількості сегментоядерних нейтрофілів, зниження відносної кількості лімфоцитів на 33,9 % ($P < 0,05$) у тварин 2-ї групи при моделюванні пародонтиту (табл.4.7). Це свідчить про підвищення проникливості судинної стінки, розвиток запальних процесів тканин пародонту, з одночасним пригніченням клітинної відповіді специфічної ланки імунітету. Підтвердженням цього є зниження в 1,16 разів ($P < 0,001$) відносної кількості живих лейкоцитів в мазках та підвищення більш ніж в 2 рази ($P < 0,05$) кількості живих епітеліальних клітин ясен.

В групі тварин, яким на протязі експерименту наносили гель «Плацебо», досліджені показники також достовірно були відмінні від показників контрольної групи і мали однотиповий характер змін із показниками 2-ї групи, що свідчить про стійкий розвиток патологічного процесу на протязі усього терміну дослідження.

При щоденній аплікації гелем слизової оболонки ясен у піддослідних тварин 4-ї групі на тлі розвитку патологічного процесу також виявлено підвищення кількості нейтрофілів та зниження кількості лімфоцитів, але це

відзначалося тільки у вигляді тенденції і не мало достовірних відмінностей від показників контролю ($P>0,05$). Відзначено також стабілізацію показників, що характеризуються кількісними показниками живих лейкоцитів і епітеліальних клітин. Дана спрямованість сукупності досліджених показників свідчить про зниження місцевих проявів запалення тканин пародонту.

Таблиця 4.7

**Стан тканин пародонту за показником лейкограми мазка-соскоба ясен
у піддослідних тварин під впливом гелю «Фіалка»**

№ групи	Лейкограма			% живих клітин	
	Сегменто- ядерні нейтрофіли %	Моноци- ти, %	Лімфоци- ти, %	% живих лейкоцитів	% живих епітеліальних клітин
1 група - інтактні тварини (n=8)	72,9±0,9	2,0±1,15	25,1±0,56	92,5±1,1	2,7±0,65
2 група – модель (n=8)	81,4±2,7* $P<0,05$	2,0±1,33 $P>0,05$	16,6±3,60* $P<0,05$	80,0±2,2*** $P<0,001$	5,6±1,23* $P<0,05$
3 група - модель + гель «Плацебо» (n=8)	80,9±2,4* $P<0,05$	1,9±0,87 $P>0,05$	17,3±2,9* $P<0,05$	83,8±3,1* $P<0,05$	5,9±0,73** $P<0,05$
4 група - модель + гель «Фіалка» (n=8)	74,4±1,2 $P>0,05$	1,63±0,95 $P>0,05$	24,0±1,3 $P>0,05$	89,6±1,8 $P>0,05$	4,88±1,28 $P>0,05$

Примітка. *- зміни достовірні відносно гр. №1 ($P>0,05$); ** - зміни достовірні відносно гр. №1 ($P>0,01$); *** - зміни достовірні відносно гр. №1 ($P>0,001$)

Порушення кальцій-фосфорного обміну підтверджують результати дослідження, що наведені в табл. 4.8. Як ми бачимо з представлених даних, у тварин усіх піддослідних груп вміст загального кальцію в крові нижчий за

контрольні показники на 27,1-48,1 % ($P < 0,05$). Одночасно спостерігалось і зниження вмісту фосфору в 1,5-2,5 разів ($P < 0,05$). Це є наслідком введення 2% розчину ЕДТА – універсального демінералізатора, який зв'язує кальцій та фосфор, сприяє виведенню його з крові та, як наслідок, в подальшому з інших тканин, особливо з кісткової. Втрата цих елементів обумовлює розвиток остеопорозу, що є однією з причин та ознак запально-дистрофічних форм пародонтиту.

Таблиця 4.8

Вміст загального кальцію і фосфору в крові у піддослідних тварин під впливом гелю для ротової порожнини «Фіалка»

№ групи	Вміст кальцію (мг/л)	Вміст фосфору (мг/л)
1 група - інтактні тварини (n=8)	45,7±4,3	136,2±9,4
2 група – модель (n=8)	23,7±1,1*** P<0,001	55,2±2,8*** P<0,001
3 група - модель + гель Плацебо» (n=8)	24,1±2,0*** P<0,001	62,0±5,6*** P<0,001
4 група - модель + гель «Фіалка» (n=8)	30,8±2,8* P<0,05	87,70±10,7** P<0,05

Примітка. *- зміни достовірні відносно гр. №1 ($P < 0,05$); ***- зміни достовірні відносно гр. №1 ($P < 0,001$)

Важливим маркерним показником активності метаболічних процесів, що протікають у різних тканинах організму, є інтенсивність перекисного окиснення ліпідів. Тому, дослідження про- і захисних антиоксидантних систем, що забезпечують рівновагу між утворенням та метаболізмом активних форм кисню у клітинах, є важливим етапом при вивченні патогенетичних механізмів розвитку різних видів патології, у тому числі і захворювань пародонту.

Проведені дослідження показали, що при моделювання пародонтиту на фоні розвитку кальцій дефіцитного стану у тварин всіх експериментальних груп виявлено підвищення рівня ДК, початкової стадії ПОЛ, на 32,6-91,9 % ($P < 0,01$) (табл. 4.9) по відношенню до інтактного контролю (1-а група). При цьому рівень МДА достовірно зріс на 21,1-28,9 ($P < 0,05$) тільки у тварин 2-ї і 3-ї

груп, в 4-й групі даний показник мав тільки слабо виражену тенденцію до підвищення ($P > 0,05$).

Дослідження стану антиоксидантної системи показало, що ключовий фермент СОД, який належить до первинної ланки антиоксидантного захисту, підвищився у всіх піддослідних групах на 19,1-33,0 % ($P < 0,05$), що свідчить про інтенсифікацію процесів утворення активних форм кисню в організмі. Одночасно спостерігалось зростання активності КАТ на 19,0-23,5 % ($P < 0,05$). Однак, для життєдіяльності клітин важливо певне співвідношення активності СОД/КАТ, оскільки підвищення СОД без відповідної активації КАТ є цитотоксичним. При вивченні співвідношення СОД/КАТ встановлено, що даний показник в 2-3-й групах в 1,12-1,24 разів вищий за контроль, а в 4-й групі – практично не відрізняється від контрольної групи.

Таблиця 4.9

Показники стану про-та антиоксидантної системи в сироватці крові у експериментальних тварин

№ групи	Показники				
	ДК, У.о./мл	МДА, мкмоль/мл	СОД, Од/ мл* хв.	КАТ, У.о./ мл* хв.	СОД/ КАТ
1 група - інтактні тварини (n=8)	1,36±0,10	0,38±0,020	188,1±10,4	0,68±0,04	277
2 група – модель (n=8)	2,61 ±0,38** P<0,01	0,49 ±0,02** P<0,01	235,9±14,3* P<0,05	0,81±0,03* P<0,05	309
3 група - модель + гель «Плацебо» (n=8)	2,25 ±0,20** P<0,01	0,46±0,03* P<0,05	245,0±10,5** P<0,01	0,81±0,04* P<0,05	303
4 група - модель + гель «Фіалка» (n=8)	2,15 ±0,19** P<0,01	0,42±0,02 P>0,05	250,2±12,3** P<0,01	0,83±0,04* P<0,05	284

Примітка. *- зміни достовірні відносно гр. №1 ($P < 0,05$); ** - зміни достовірні відносно гр. №1 ($P < 0,01$);

Для отримання повної інформації про стан антиоксидантних систем проведено також дослідження ланки глутатіон-антиоксидантного захисту. ГП є одним з найважливіших антиоксидантних ферментів, тому що здійснює детоксикацію не тільки перекису водню, а й органічних перекисів без утворення радикальних продуктів. При цьому, її локалізація в клітинних структурах співпадає з локалізацією СОД, і вона діє більш ефективно по відношенню до низьких рівнів перекису водню, ніж КАТ (тобто має меншу величину константи Міхаеліса K_m і відповідно, більшу спорідненість до H_2O_2). Отримані результати показали, що активність ГП достовірно була знижена тільки у 2-3-й групах – на 20,5-24,6 % ($P < 0,05$), а в 4-й групі тварин, якій наносили лікувальний гель для ротової порожнини «Фіалка» – не мала відмінностей від контрольних значень ($P > 0,05$) (табл. 4.10).

Таблиця 4.10

Вплив гелю для ротової порожнини «Фіалка» на стан глутатіон-антиоксидантної системи в сироватці крові у експериментальних тварин

№ групи	Показники		
	ГП, мкмоль окисл. глутатіону/мл*хв.	ГР, мкмоль НАДФН ₂ /мл*хв.	Г-6-ФДГ, мкмоль НАДФН ₂ /мл*хв.
1 група - інтактні тварини (n=8)	4,15±0,30	6,56±0,31	1,88±0,12
2 група – модель (n=8)	3,30±0,23* P<0,05	4,92±0,38** P<0,01	1,39±0,14* (P<0,05)
3 група - модель + гель Плацебо» (n=8)	3,13±0,30* P<0,05	5,37±0,34* P<0,05	1,64±0,19 P>0,05
4 група - модель + гель «Фіалка» (n=8)	4,39±0,26 P>0,05	6,77±0,53 P>0,05	1,91±0,14 P>0,05

Примітка. *- зміни достовірні відносно гр. №1 ($P < 0,05$); **- зміни достовірні відносно гр. №1 ($P < 0,01$).

Основною функцією ГР є підтримка пулу відновленого глутатіону, що бере участь в захисті клітинних структур від окислювальних пошкоджень. Тому, ГР є лімітуючою ланкою в системі ГП-ГР. Виявлено, що у тварин 2-3-ої груп спостерігалось зниження активності ГР на 25,0 і 18,1 % ($P < 0,05$), а в 2-й групі і Г-6-ФДГ – на 26,1 % ($P < 0,05$), відповідно. В 4-й групі тварин показники не мали достовірних відмінностей від контролю ($P > 0,05$).

Таблиця 4.11

Вплив гелю для ротової порожнини «Фіалка» на стан про-та антиоксидантної системи в тканинах пародонту у експериментальних тварин

№ групи	Показники		
	МДА, мкмоль/г ткані	СОД, Од/ мг. білка*хв.	КАТ, Од/ мг. білка*хв.
1	2	3	4
1 група - інтактні тварини (n=8)	42,00±1,70	126,1±10,0	0,17±0,01
2 група – модель (n=8)	52,10±1,70** P<0,01	176,6±17,1* P<0,05	0,34±0,02*** P<0,001
3 група - модель + гель Плацебо» (n=8)	50,10±3,30* P<0,05	161,1±11,8* P<0,05	0,28±0,02*** P<0,001
4 група - модель + гель «Фіалка» (n=8)	45,10±2,70 P>0,05	139,9±12,7 P>0,05	0,21±0,01* P<0,05

Примітка. *- зміни достовірні відносно гр. №1 ($P < 0,05$); ** - зміни достовірні відносно гр. №1 ($P < 0,01$); *** - зміни достовірні відносно гр. №1 ($P < 0,001$)

Інформативними показниками розвитку патологічного процесу та ефективності застосування для лікування досліджених гелів є вивчення стану про-антиоксидантних систем безпосередньо в тканинах пародонту. Як показали

отримані данні, що наведені в табл. 8, при моделюванні пародонтиту у тварин 2-ї групи вміст МДА підвищився на 24,1 % ($P < 0,01$) при одночасній активації СОД і КАТ на 40,1 % ($P < 0,05$) і 100,0 ($P < 0,001$) %, відповідно. В групі тварин, якій наносили гель «Плацебо», спостерігалася аналогічна активація даної системи (табл. 4.11) .

Щоденне нанесення лікувального гелю «Фіалка» попереджувало активацію перекисного окиснення ліпідів і не викликало, відповідно, стійку активацію досліджених антиоксидантних ферментів, за винятком КАТ - на 23,5 % ($P < 0,05$).

Таблиця 4.12

Вплив гелю для ротової порожнини «Фіалка» на стан глутатіон-антиоксидантної системи в тканинах пародонту у експериментальних тварин

№ групи	Показники		
	Г-П, мкмоль окисл. глутатіон /мг білка*хв.	ГР, мкмоль НАДФН ₂ / мг білка*хв.	Г-6-ФДГ, мкмольНАДФН ₂ /мг білка*хв
1	2	3	4
1 група - інтактні тварини (n=8)	1,36±0,10	2,10±0,11	4,77±0,27
2 група – модель (n=8)	2,09±0,18** P<0,001	1,56±0,16* P<0,01	3,09±0,41** P<0,001
3 група - модель + гель Плацебо» (n=8)	2,01±0,19** P<0,001	1,71±0,14* P<0,05	3,77±0,27* P<0,05
4 група - модель + гель «Фіалка» (n=8)	1,19±0,07 P>0,05	2,35±0,24 P>0,05	4,85±0,23 P>0,05

Примітка. *- зміни достовірні відносно гр. №1 ($P < 0,05$); ** - зміни достовірні відносно гр. №1 ($P < 0,01$); *** - зміни достовірні відносно гр. №1 ($P < 0,001$).

В 2-3-й групах (табл. 4.12) також виявлено ознаки напруження і в системі ГАОЗ (глутатіонантиоксидантний захист) – активність ключового ферменту ГР знизилася на 25,7 та 18,6 %, а постачальника відновлених еквівалентів (Г-6-ФДГ) – на 35,2 і 21,0 %, відповідно ($P < 0,05$). При цьому спостерігалось компенсаторне зростання активності Г-П – на 47,8 % ($P < 0,001$) за рахунок підвищення витрати пулу відновленого глутатіону. Тобто, баланс відновлений/окиснений глутатіон в тканинах порушився, що свідчить про виснаження резервів системи антиоксидантного захисту.

При застосуванні лікувального гелю «Фіалка» у тварин (4 група) не виявлено активації ПОЛ в тканинах пародонту.

Дослідження активності ЛФ (табл. 4.13), маркерного показника мінерального обміну, показало, що у тварин усіх груп активність ферменту в сироватці крові підвищилася на 42,6-51,9 % ($P < 0,05$), а в тканинах пародонту (табл. 4.14) – тільки в 2-3-й групах – майже в 2 рази ($P < 0,05$). Оскільки даний фермент приймає участь в гідролізі органічної основи кісткової тканини, то його підвищення в сироватці крові свідчить про активацію процесів резорбції. При цьому в тканинах пародонту, на фоні аплікації лікувальним гелем, активність ЛФ не перевищувала показників контролю ($P > 0,05$).

Вивчення сумарного вмісту оксидів азоту (вазодилітаторів) в сироватці крові тварин, який є опосередкованим маркером розвитку ендотеліальної дисфункції судин показало, що його вміст достовірно підвищився у тварин практично у всіх груп на 28,4-35,3 % ($P < 0,05$). Тобто, розвиток патологічного процесу пов'язаний також і з залученням судинного компонента.

Важливим етапом дослідження метаболічних порушень стало дослідження енергетичного обміну. Як показали отримані данні (табл.4.13), активність ключового ферменту ЛДГ в сироватці крові була в 1,5 рази вища за показники контролю у всіх експериментальних групах ($P < 0,01$).

Таблиця 4.13

Вплив гелю для ротової порожнини «Фіалка» на показники мінерального, азотистого та енергетичного обміну в сироватці крові у експериментальних тварин

№ групи	Показники		
	ЛФ, нмоль/ с*л	Сума NO _x , мкмоль/л	ЛДГ, Од/л
1 група - інтактні тварини (n=8)	412,3±46,3	48,2±3,35	270,5±35,9
2 група – модель (n=8)	599,8±48,7* P<0,05	65,2±4,62** P<0,01	411,2±37,4* P<0,05
3 група - модель + гель Плацебо» (n=8)	626,3±51,3** P<0,01	62,5±4,51* P<0,05	484,7±50,3** P<0,01
4 група - модель + гель «Фіалка» (n=8)	587,9±57,4* P>0,05	64,5±6,32* P>0,05	400,7±43,6* P>0,05

Примітка. *- зміни достовірні відносно гр. №1 (P<0,05); ** - зміни достовірні відносно гр. №1 (P<0,01); *** - зміни достовірні відносно гр. №1 (P<0,001).

Це свідчить про активацію анаеробної ланки енергетичного обміну і розвиток гіпоксичного стану системного характеру при моделюванні пародонтиту. Більш інформативними показниками, що дозволяють дослідити стан аеробних/анаеробних процесів безпосередньо в тканинах при моделюванні даного виду патології, а також ефективності застосування лікувального гелю «Фіалка», є вивчення активності ключових ферментів енергетичного обміну.

Як видно з наведених в табл. 4. 14 даних, підвищення активності ЛДГ виявлено в 2-й групі при моделюванні пародонтиту – на 163,9 % (P<0,001), що свідчить про активацію процесів гліколізу в тканинах пародонту. Одночасно активність ФАД залежного ферменту СДГ знизилась на 25,0 % (P<0,05), а кінцевого ферменту дихального ланцюжка ЦХО - на 26,4 % (P<0,05).

Вплив гелю для ротової порожнини «Фіалка» на показники мінерального та енергетичного обміну в тканинах пародонту у експериментальних тварин

№ групи	Показники			
	ЛФ, мкмоль/мгБ*год	ЛДГ, Од/л	СДГ, нмоль окисл.сукцината /мг білка*хв	ЦХО, нмоль окисл. цит.С /мг білка*хв
1 група - інтактні тварини (n=8)	5,51±0,58	3148±371	0,100±0,010	0,380±0,029
2 група – модель (n=8)	10,43±1,44** P<0,05	8306±525*** P<0,001	0,069±0,007* P<0,05	0,280±0,023* P<0,05
3 група - модель + гель «Плацебо» (n=8)	10,44±1,09** P<0,01	5703±583** P<0,01	0,078±0,008 P>0,05	0,292±0,019* P<0,05
4 група - модель + гель «Фіалка» (n=8)	6,18±0,67 P>0,05	4667±441* P<0,05	0,095±0,011 P>0,05	0,316±0,016 P>0,05

Примітка. *- зміни достовірні відносно гр. №1 (P<0,05); ** - зміни достовірні відносно гр. №1 (P<0,01); *** - зміни достовірні відносно гр. №1 (P<0,001).

При застосуванні гелю «Плацебо» (3-я група тварин) спостерігалися односпрямовані зміни, але менш виражені: зниження активності ферментів аеробного обміну ЦХО – на 23,2 % (P<0,05), а СДГ - тільки у вигляді тенденції на 22,0 % (P>0,05). При цьому активність анаеробної ланки за показником ЛДГ зберігала свою активність – підвищення на 81,2 % (P<0,001).

Нанесення лікувального гелю «Фіалка» на слизову оболонку ясен (4-та група) на фоні моделювання пародонтиту сприяло стабілізації показників енергетичного обміну: зниження активності ЛДГ, до показників контролю при

одночасній стабілізації активності ЦХО та СДГ. За показником співвідношення ЛДГ/СДГ+ЦХО, що характеризує інтенсивність тканинного дихання, прояви гіпоксичних станів зменшувалися у тварин 4-ї групи при систематичному нанесенні гелю «Фіалка» в 2,1 рази, відповідно по відношенню до тварин 2-ї групи.

Далі на щелепах щурів, які були скелетизовані, вивчали ступінь *атрофії альвеолярного відростка*. Результати досліджень представлені в таблиці. 4.15

Таблиця 4.15

Ступінь атрофії альвеолярного відростка щурів під впливом гелю "Фіалка"

№п/п	Група	Кількість щурів	Ступінь атрофії альвеолярного відростка (%)
1	Інтактні	8	30,0±4,3
2	Модель	8	42,2±2,2 P ₁ <0,05
3	Модель+плацебо	8	36,4±3,5 P ₁ >0,05
4	Модель+ «Фіалка»	8	27,0±1,8 P ₁ >0,05; P ₂ <0,01; P ₃ <0,05

Примітка. достовірність відмінностей: P₁ -по відношенню до інтактних тварин; P₂ -по відношенню до групи "модель"; P₃ -по відношенню до групи "Модель+плацебо"

Результати досліджень, представлені в таблиці.4.15, показали, що у щурів групи "модель" найбільш високий ступінь атрофії альвеолярного відростка, що свідчить про те, що "Варфарин", за рахунок токсичного кальцій-дефіцитного впливу в цілому на організм, чинить деструктивну дію на тканини пародонту (P<0,05). Одночасне застосування гелю "плацебо" істотно не вплинуло на зниження деструктивних процесів в тканинах пародонту (P>0,05). В той же час аплікації гелю «Фіалка» сприяли зниженню ступеня атрофії альвеолярного відростка (P<0,05), що вказує на його пародонтопротекторні властивості.

Висновки до розділу 4

1. Маркерним показником виникнення системних запальних процесів в організмі при моделюванні пародонтиту на фоні розвитку кальцій дефіцитних станів і патології кісткової тканини є зниження вмісту кальцію і фосфору в крові, підвищення активності ЛФ, зниження приросту маси тіла тварин, підвищення в крові лейкоцитів та відносної кількості нейтрофілів. Одночасно відзначено достовірне зниження кількості лімфоцитів в крові у тварин, що свідчить про пригнічення клітинної ланки імунної відповіді організму. Показником розвитку місцевих запальних процесів є підвищення кількості сегментоядерних нейтрофілів в мазках-соскобах із слизової оболонки ясен, зниження відносної кількості лімфоцитів.

2. Розвиток гіпоксичних станів як на системному рівні, так і локально, в тканинах пародонту при моделюванні пародонтиту, обумовлений падінням рівня оксигенації тканин - зниження вмісту гемоглобіну та еритроцитів в крові, розвитком ендотеліальної дисфункції - одним із маркерів порушення балансу вазоконстрикторів і вазодилітаторів є підвищення вмісту оксидів азоту-вазодилітаторів) в крові, блокуванням окисно-відновлювальних процесів в тканинах пародонту -зниження активності СДГ, ЦХО , як альтернативного шляху підтримки енергетичного балансу, активацією процесів гліколізу-підвищення активності ЛДГ в сироватці і особливо в тканинах пародонту – в 4 рази.

3. Інтенсифікація процесів перекісного окиснення ліпідів при моделюванні пародонтиту у тварин характеризувалася підвищенням рівню ДК і МДА в сироватці крові і протікала на фоні дисбалансу в роботі системи антиоксидантного захисту. Виявлено пригнічення активності ферментів ГП, ГР і Г-6-ФДГ та компенсаторне підвищення каталазної активності. При цьому співвідношення СОД/КАТ в 1,12-1,24 рази було вище за контроль, що свідчить про підвищення утворення активних форм кисню і порушення збалансованої роботи даної системи, що може призвести до розвитку цитотоксичних ефектів в тканинах, і поглибленню важкості гіпоксичних станів.

4. Дослідження пародонтопротекторних властивостей гелю для порожнини рота «Фіалка» при моделюванні пародонтиту на фоні виникнення кальцій дефіцитних станів показало ефективність його застосування, в першу чергу, за показниками мазка-соскоба, що включають аналіз лейкограми та співвідношення живі/мертві лейкоцити та епітеліальні клітини, активності окисно-відновлювальних процесів (найбільш позитивні зміни за показником ЛДГ/СДГ+ЦХО, що характеризує співвідношення анаеробних/аеробних процесів, та збереження (відновлення) захисних антиоксидантних систем в тканинах пародонту. На системному рівні позитивна динаміка була відзначена лише за окремими показниками загального аналізу крові (менш виражений лейкоцитоз), вміст МДА знизився, при цьому рівень дієнових кон'югатів залишався вищим за показники контролю, одночасно відзначалась стабілізація активності маркерних ферментів глутатіонантиоксидантного захисту в сироватці крові (ГП, ГР, Г-6-ФДГ) при достовірній активації активності СОД і КАТ в 1,2 рази із стабілізацією співвідношення СОД/КАТ.

5. Встановлено, що гель "Фіалка" не має сенсibilізуючої дії на організм, а також не чинить подразливої дії на слизову оболонку порожнини.

6. Під впливом гелю «Фіалка» зменшилися темпи деструктивних процесів в тканинах пародонту, що проявилось в зниженні ступеня атрофії альвеолярного відростка експериментальних тварин.

Результати досліджень, наведених у даному розділі, викладені в публікаціях автора:

1. Novytska I., Gorbatovska N., Nikolaeva G., Tretyakova O., Gushcha S The effect of the gel with tricolor violet extract on the activity of the antioxidant defence system in rats with a model of parodontitis. *Balneo and PRM Research Journal*. 2023. №14(2):560. DOI 10.12680/baineo.2023.561

2. Друм М.Б., Горбатовська Н.В., Новицька І.К., Новицький В.Б., Ніколаєва Г.В., Косенко Д.К., Заградська О.В. Патент на корисну модель №

143337, Україна. МПК (2020.01) А61К 6/60. Гель для ротової порожнини «Фіалка» u 2020 00405; Заявл. 24.01.2020; Опубл. 27.07.2020. Бюл. № 14.

3. Горбатовська Н.В., Новицька І.К., Третьякова О.В. Дослідження ефективності застосування гелю для ротової порожнини «Фіалка» при моделюванні пародонтиту в експерименті Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України : VIII Нац. конгрес патофізіологів України, присв. 120-річчю Одеської патофізіологічної школи, м. Одеса, 6-8 жовтня 2021 р.: тези допов. Одеса, УкрНДІ медицини транспорту, 2021. С. 54.

4. Горбатовська Н.В., Новицька І.К. Пародонтопротекторні властивості гелю для ротової порожнини «Фіалка» в умовах експериментального кальцій-дефіцитного стану. Інновації в стоматології. №2. 2023. С.7-11.

РОЗДІЛ 5

КЛІНІЧНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ЗАПАЛЬНО-ДИСТРОФІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТКАНИН ПАРОДОНТУ У ВАГІТНИХ ЖІНОК З ХРОНІЧНИМ ГАСТРИТОМ ТА АНЕМІЄЮ

Як показано в розділі 3 у 100% жінок з хронічним гастритом та залізо-дефіцитною анемією діагностовано запальні та запально-дистрофічні захворювання тканин пародонту.

5.1 Вплив лікуально-профілактичного комплексу на стан тканин пародонту у вагітних жінок з хронічним гастритом та анемією

Метою подальших досліджень була клінічна апробація запропонованого лікуально-профілактичного комплексу у 21 вагітних жінок, віком 22 - 41 роки, II триместру, у яких діагностовано хронічний генералізований гінгівіт – гіпертрофічний та катаральний, ХГП початкового та I ступеню тяжкості перебігу на тлі хронічного гастриту (стаж захворювання від 3-х до 10 років) та анемії.

При пародонтологічному огляді основної групи було встановлено, що у 7 жінок спостерігався хронічний гіпертрофічний гінгівіт, гранулююча форма, у 4-х жінок II ступеню, у 3-х I ступеню. У інших 14-ти жінок спостерігався хронічний катаральний гінгівіт II-III ступеню. У 19 жінок було діагностовано пародонтальні кишени глибиною 1,5-4 мм, та встановлено діагноз хронічний генералізований пародонтит початкового та I ступеню. Показники проби Шиллера-Писарева вказали на розповсюдженість хронічного запалення. Оцінка індексу CRITN вказувала на те, що жінки основної групи потребували пародонтологічного лікування в 3 рази більше, ніж вагітні жінки без соматичної патології, яким, відповідно до цього індексу потрібно було тільки покращити гігієну ротової порожнини.

При огляді групи порівняння (n=10) у 4-х жінок спостерігався

локалізований гінгівіт, у 7-ми хронічний катаральний гінгівіт початкового ступеню, вагітність деяких з них була обтяжена гестозом.

Скарги жінок представлено в розділі 3. Стан тканин пародонту вивчали у жінок починаючи з 17 тижня вагітності.

Результати досліджень представлено в таблиці 5.1

Таблиця 5.1

Стан тканин пародонту у вагітних жінок II триместру вагітності з хронічним гастритом та анемією в порівнянні з вагітними жінками без соматичної патології

Пародонтальні Індекси	Групи вагітних жінок	
	Вагітні жінки без соматичної патології Група порівняння (n=10)	Вагітні жінки з хронічним гастритом та анемією Основна група (n=21)
КЯ (бали)	0,9±0,2	1,8±0,2 P<0,001
ІЗК (бали)	0,1±0,08	0,7±0,1 P<0,001
РМА (%)	16,0±1,7	36,5±3,7 P<0,001
Проба Ш-П (бали)	1,0±0,1	1,8±0,1 P<0,001
ГПК (мм)	1,8±0,2	2,9±0,3 P<0,001
Індекс СРІТН	0,8±0,08	2,5±0,3 P<0,001

Примітка. статистична значимість відмінностей – P- розрахована по відношенню до вагітних жінок без соматичної патології

При цьому, в усіх вагітних жінок, як з соматичною патологією, так і без

визначили кровоточивість ясен не зважаючи на задовільний та хороший рівень гігієни ротової порожнини. Але показник кровоточивості у вагітних жінок з хронічним гастритом та анемією був в 2 рази вище (2 та 3 бали) в той час як у жінок групи порівняння 1 та 2 бали.

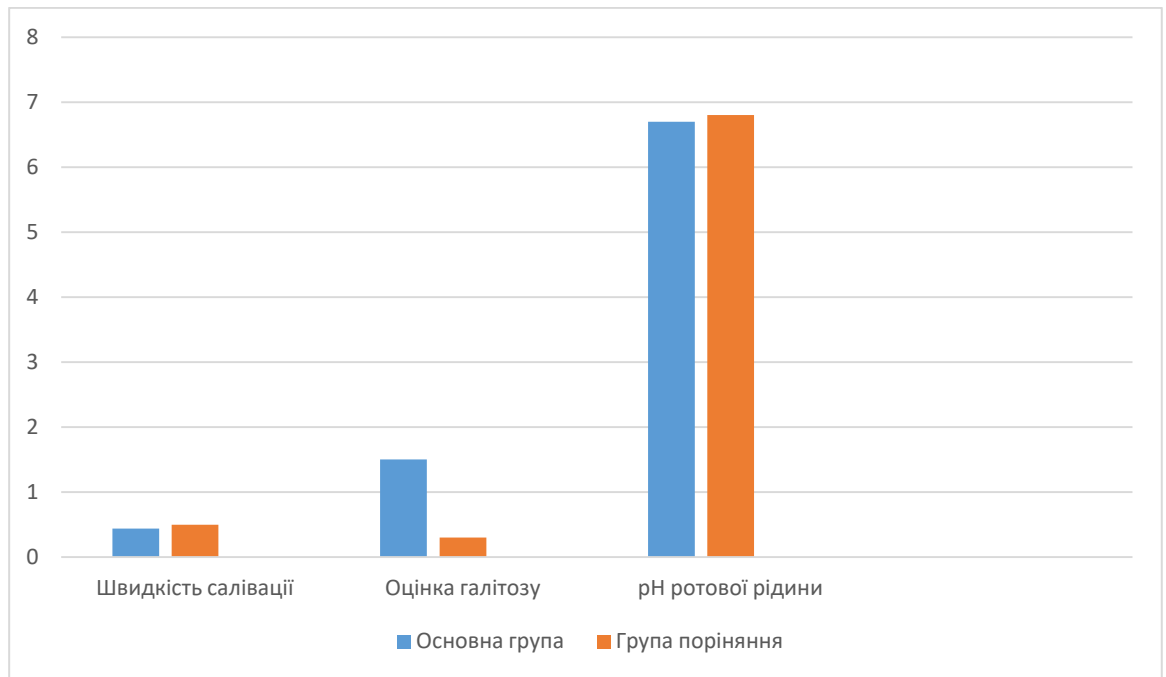


Рис. 5.1. рН, ШС та ІГ у вагітних жінок з хронічним гастритом та анемією та без соматичної патології

Результати досліджень, що представлено на малюнках 5.1 та 5.2 свідчать, що в групі дослідження у вагітних жінок з хронічним гастритом та анемією показник гігієнічного індексу G.-V. відповідав рівню «задовільна гігієна ротової порожнини» та індексу S.-L. про рясне скупчення зубного нальоту в навколоцервікальній зоні.

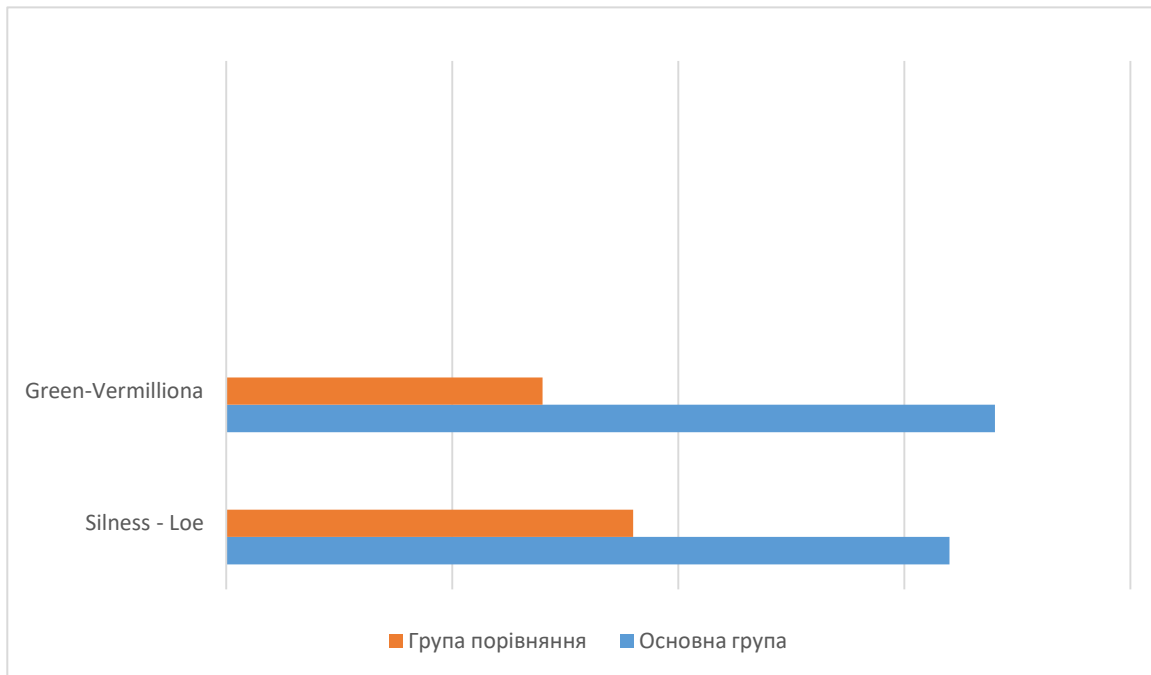


Рис.5.2. Індекси гігієни вагітних жінок з хронічним гастритом та анемією і без соматичної патології

Оцінюючи ступень галітозу встановили, що в групі дослідження він був в 5 разів інтенсивніше ніж в групі порівняння. рН – майже не відрізнявся при порівнюванні між групами.

При зборі анамнезу вагітні повідомили, що за 2-3 місяці вагітності, тільки три жінки звертались до стоматолога, який коректував гігієну ротової порожнини та призначав засоби для лікування гінгівіту місцевої дії (настоянки та відвари з лікувальних трав), одній пацієнтці було призначено гель «Метрогил Дента», інші не лікувались.

При вирішуванні задачі лікування та профілактики ХКГ та ГП увазі вагітних найчастіше пропонується лише загальний принцип, спрямований на покращення гігієни ротової порожнини та зниження запального процесу.

5.2 Клінічна ефективність лікувально-профілактичного комплексу у вагітних жінок з хронічним гастритом та анемією

Грунтуючись на даних, що отримані при первинному огляді вагітних жінок, було сформульовано наступну задачу: розробити комплекс загальної та місцевої дії, який буде універсальним але впливати на усі ланки патогенезу хронічного гінгівіту та генералізованого пародонтиту у вагітних жінок з хронічним гастритом та анемією та у сукупності надати пролонговану та цілеспрямовану дію.

До складу комплексу введено гель для ротової порожнини «Фіалка», пародонтопротекторна ефективність якого була доведена в експерименті (див.р.4).

Для оптимізації методів індивідуальної гігієни ротової порожнини було проведено пошук засобів для догляду за ротовою порожниною з широким спектром лікувально-профілактичних властивостей, які сприяють протизапальному, гемостатичному, антисептичному та антиоксидантному ефекту. В якості таких засобів було обрано зубна паста «Ароматерапія» та ополіскувач для ротової порожнини «Лікувальні трави».

Складові комплексу та їх характеристика представлені в табл. 2.3.

Призначення до комплексу препарату заліза та сиропу Тивортін узгоджено з лікарем-гінекологом та гастроентерологом.

Запропонований курс профілактики та лікування був призначений на 3 місяці.

Перший місяць лікувально-профілактичний комплекс жінки використовували, коли знаходились в ДП «Санаторій «Високий», Харківської області, який спеціалізується на реабілітації вагітних жінок, потім комплекс призначався в домашніх умовах на протязі 2-х місяців.

В клінічній апробації лікувально-профілактичного комплексу приймали участь вагітні жінки з хронічним гінгівітом: гіперторофічним та катаральним та генералізованим пародонтитом початкового та першого ступеню.

Було сформовано три групи. Перша та друга групи - вагітні жінки з хронічним гастритом та анемією.

I-ша група – 11 жінок віком 24-35 років, яка отримувала лікувально-профілактичний комплекс та була під оглядом стоматолога; II-га група – 10 жінок віком 27-38 років, яким було запропоновано такі ж самі засоби гігієни та гель для ротової порожнини «Золех» (склад представлено в р.2).

III група – 10 вагітних жінок 22-33 років, без соматичної патології, які після професійної гігієни ротової порожнини та навчання індивідуальної гігієни використовували свої звичні засоби гігієни.

Усім жінкам 3-х груп були проведені санація та професійна гігієна ротової порожнини.

Результати дослідження представлені в табл. 5.4

Таблиця 5.4

Вплив лікувально-профілактичного комплексу на пародонтальний статус у вагітних жінок з запальними захворюваннями пародонта на тлі хронічного гастриту та анемії.

Групи жінок/час дослідження	Показники, що досліджуються					
	ІК (бали)	ГПК (бали)	ІЗК (бали)	РМА (%)	Проба Ш.-П. (бали)	СРІТН (бали)
I основна група						
Вихідний стан	2,1±0,3	1,9±0,06	0,7±0,2	35,0±7,0	1,9±0,08	1,5±0,2
Через 3 місяця	0,9±0,2 p<0,05	1,7±0,05 p>0,05	0,1±0,01 p<0,02	15,54±7,5 p<0,05	1,1±0,2 p<0,001	0,7±0,2 p<0,05

Продовження табл.5.4

1	2	3	4	5	6	7
II група порівняння						
Вихідний стан	2,2±0,4	2,0±0,05	0,6±0,3	35,5±7,5	1,3±0,3	1,4±0,4
Через 3 місяця	1,4±0,2 p>0,05 p ₁ <0,05	2,0±0,05 p>0,05 p ₁ >0,05	0,5±0,2 p>0,05 p ₁ <0,05	29,5±7,1 p>0,05 p ₁ >0,05	1,2±0,2 p>0,05 p ₁ <0,05	1,2±0,2 p>0,05 p ₁ <0,05
III група порівняння						
Вихідний стан	1,1±0,2	0	0,1±0,08	11,2±4,5	0,4±0,1	0,8±0,08
Через 3 місяця	1,4±0,2 p>0,05	0,1±0,02 p<0,05	0,4±0,2 p>0,05	29,3±5,3 p<0,05	0,9±0,2 p<0,05	1,2±0,06 p<0,05

Примітка. статистична значимість відмін –p- розрахована по відношенню до вихідного стану; p₁-по відношенню до групи порівняння

Наведені в табл. 5.4 дані свідчать про те, що у вагітних жінок I-ої групи, під впливом комплексу достовірно було знижено практично усі показники за винятком глибини пародонтальної кишені. Індекси РМА та проби Ш.-П на 46 % и 42 % - відповідно (p<0,05). Індекси кровоточивості зубного каменю на 57% и 14,2% (p<0,05), що призвело до зниження індексу потреби в пародонтологічному лікуванні на 46,6% (p<0,05). Набула покращення гігієни ротової порожнини, показник індексу Грін –Вермільона досяг доброго рівня (p<0,05).

В II-ій групі порівняння всі показники теж набули зниження, але без достовірності відмін. Прослідковано тенденцію до покращення показників запалення та зменшення утворення нальоту і зубного каменю на тлі досягнення доброго рівня гігієни.

В III-ій групі порівняння при первинному обстеженні показники запалення вказували на локалізований процес в яснах. Але, через три місяці,

простежується тенденція погіршення стану пародонта –підвищився рівень кровоточивості, показники індексу РМА та проби Шиллера-Писарева підвищились на 61%та 55% відповідно ($p<0,05$), що обумовлює потребу в пародонтологічному лікуванні, не зважаючи на те, що жінки цієї групи дотримувалися гігієни ротової порожнини, але не зверталися по допомогу лікаря-стоматолога.

Аналіз даних, що наведено в табл 5.5 демонструє, що в I-й та II-й групах у жінок спостерігалась тенденція до підвищення швидкості салівації та рН. Значення індексів гігієни покращились більш ніж в рази ($p<0,05$). Показник індексу Green-Vermilion відповідав доброму рівню гігієни.

У жінок III-ої групи швидкість салівації було знижено, але не значно. Рівень гігієни залишався на доброму рівні, не зважаючи на те, що у деяких жінок відзначається підвищене утворення зубного каменю.

Таблиця 5.5

Вплив лікувально-профілактичного комплексу на гігієнічний стан ротової порожнини та функціональної активності слинних залоз у вагітних жінок з запальними захворюваннями пародонту на тлі хронічного гастриту та анемії

Групи жінок/час дослідження	Показники, що досліджуються			
	Швидкість салівації (мл/5 хв)	рН	ІГ (бали)	G.-V. ІГ Silness-Loe (бали)
1	2	3	4	5
I група Основна (n=11)				
Вихідний стан	0,44±0,06	6,6±0,2	1,6±0,4	1,7±0,4
Через 3 місяця				
	0,49±0,02 $p>0,05$	6,9±0,2 $p>0,05$	0,7±0,3 $p<0,05$	0,7±0,3 $p<0,05$

Продовж. табл. 5.5

1	2	3	4	5
II-група порівняння				
Вихідний стан	0,44±0,03	6,6±0,2	1,9±0,7	1,7±0,6
Через 3 місяця	0,47±0,03 p>0,05	6,6±0,2 p>0,05	1,1±0,5 p<0,05; p ₁ >0,05	0,9±0,3 p<0,05 p ₁ >0,05
III – група порівняння				
Вихідний стан	0,5±0,02	6,8±0,06	0,7±0,4	0,9±0,3
Через 3 місяця	0,49±0,03 p>0,05	6,8±0,06 p>0,05	0,9±0,6 p>0,05	1,2±0,4 p>0,05

Примітка. статистична значимість відмін –p- розрахована по відношенню до вихідного стану; p₁-по відношенню до групи порівняння

Якщо враховувати підвищення показників розповсюдженості гінгівіту (РМА) та індексу потреби в лікуванні пародонту (СРІТН), можливо зробити висновок, що зміни гормонального стану навіть у здорових жінок призводять до розвитку хронічного гінгівіту.

Слід зазначити, що жінки основної групи 2-3 рази на тиждень знаходячись у санаторії відвідували стоматолога, де під контролем відбувалась гігієна ротової порожнини та нанесення гелю «Фіалка». З другої групи стоматолога відвідували лише половина жінок. Жінок третьої групи ми обстежували в жіночій консультації на початку другого триместру та через три місяці. Тільки 3 з цих жінок звертались до стоматолога, але не з проблемою запалення ясен. 7 жінок третьої групи помітили зміни запального характеру та відзначали появу кровоточивості. На контрольному прийомі всі жінки третьої групи отримали рекомендації та лікування з приводу катарального гінгівіту з призначенням засобів гігієни ротової порожнини.

5.3 Біохімічна оцінка маркерів інтенсивності запального процесу у вагітних жінок з хронічним гастритом та анемією в порівнянні з вагітними жінками без соматичної патології

Біохімічні дослідження проводили тільки у вагітних жінок з хронічним гастритом та анемією (I-ша та II-га групи) (n=21).

Результати представлено в табл. 5.6

Таблиця 5.6

Вплив лікувально-профілактичного комплексу на біохімічні показники вагітних жінок з запально-дистрофічними захворюваннями пародонту на тлі хронічного гастриту та анемії

Показник	Активність КФ (кмоль/с·мл)	Вміст МДА (мкмоль/л)	Активність каталази (мкат/л)	Співвідношення МДА/КАТ
Вагітні жінки з хронічним гастритом та анемією, що отримували ЛПК (n=11)				
До лікування	17,4±3,2	2,58±0,14	0,24±0,02	10,75
Через 1 місяць лікування	9,3±1,5 P ¹ <0,05; P ² <0,05	0,65±0,07 P ¹ <0,05; P ² <0,001	0,52±0,04 P<0,05; P ² <0,05	1,25
Вагітні жінки з хронічним гастритом та анемією, що отримували стандартну схему лікування (n=10)				
До лікування	17,4±3,1	2,63±0,15	0,26±0,03	10,11
Через 1 місяць лікування	15,3±1,8 P ¹ >0,05	2,07±0,12 P ¹ <0,05	0,39±0,03 P ¹ >0,05	5,3

Примітка. P¹<0,05 – достовірно по відношенню до початку лікування; P²<0,05 – достовірно по відношенню до другої групи (показники через 1 місяць після лікування)

Оцінка маркерів інтенсивності запального процесу в ротовій порожнині у вагітних жінок з хронічним гастритом та анемією, що отримували додаткове лікування з нанесенням гелю, виявила статистично значиме ($P < 0,05$) зниження активності маркера запального процесу - кислій фосфатази - на 46,6% у порівнянні із початковими значеннями (до лікування). В другій групі (вагітні жінки з хронічним гастритом та анемією, що отримували альтернативну схему лікування) цей показник мав лише тенденцію до зниження.

Ефективність застосування ЛПК на тлі базового лікування підтверджується і вираженою стабілізацією системи про-та антиоксидантного захисту. В першій групі пацієток рівень МДА знизився на 75% з високим ступенем достовірності ($P < 0,001$), в другій групі – лише на 21,3 % ($P < 0,05$), по відношенню до початкових значень в групах. При цьому показник МДА в першій групі після лікування також мав достовірну ($P^2 < 0,001$) відмінність від значення аналогічного показника в другій групі.

Активація каталази після лікування спостерігалася в обох групах, однак при застосуванні гелю (перша група) її значення підвищилось майже у 2,2 рази ($P < 0,05$) у порівнянні із початковими значеннями, а в другій групі – лише в 1,5 рази ($P > 0,05$). Відмінності між групами за даним показником після лікування також мали достовірні відмінності ($P^2 < 0,05$).

Показник, що характеризує співвідношення про-та антиоксидантних систем (МДА/КАТ), в першій групі знизився в 8,6 разів, а в другій – в 1,9 разів. Це свідчить про більш виражену стабілізацію процесів перекисного окиснення ліпідів та активацію системи антиоксидантного захисту у пацієнтів першої групи після лікування у порівнянні із другою.

Дослідження глутатіонзалежної ланки системи антиоксидантного захисту також показало суттєві відмінності між двома групами пацієнтів (табл.5.7).

Таблиця 5.7

Вплив лікувально-профілактичного комплексу на біохімічні показники вагітних жінок з запально-дистрофічними захворюваннями пародонту на тлі хронічного гастриту та анемії

Показник	Активність ГП (кмоль/мг білка за хв.)	Активність ГР (нмоль НАДФН ₂ / мг білка за хв.)	Співвідношення МДА/(ГП+ГР)
Вагітні жінки з хронічним гастритом та анемією, що отримували ЛПК(n=11)			
До лікування	0,59±0,07	0,98±0,10	1,64
Через 1 місяць лікування	0,96±0,09 P ¹ <0,05	1,95±0,20 P ¹ <0,05 P ² <0,05	0,22
Вагітні жінки з хронічним гастритом та анемією, що отримували альтернативну схему лікування (n=10)			
До лікування	0,57±0,06	0,93±0,09	1,75
Через 1 місяць лікування	0,77±0,08 P ¹ >0,05	1,34±0,12 P ¹ <0,05	0,98

Примітка. P¹<0,05 – достовірно по відношенню до початку лікування; P²<0,05 – достовірно по відношенню до другої групи (показники через 1 місяць після лікування)

Активність глутатіонпероксидази, що залежить від наявності в організмі пулу відновлювального глутатіону, після лікування у пацієнтів першої групи підвищилася в 1,63 рази (P<0,05), а в другій – 1,35 (P>0,05). Активність глутатіонредуктази, що залежить від постачання відновленого кофермента НАДФН₂, який утворюється при роботі пентозофосфатного шунта, також підвищилася в обох групах. Однак, в першій групі цей показник був в 2 рази (P<0,05) вище у порівнянні із початковим рівнем, а в другій групі – в 1,4 рази

($P < 0,05$). Достовірними були відмінності і між групами за показником ГР ($P^2 < 0,05$).

Зниження коефіцієнтів МДА/(ГП+ГР) спостерігалось в обох групах, однак найбільш значиме, майже у 7,5, виявилось також у пацієнтів першої групи після лікування, а в другій групі даний показник знизився лише у 1,8 разів.

Отримані результати свідчать про те, що прооксидантно-оксидантний баланс змістився в бік активації антиоксидантного захисту із зменшенням кількості вільних радикалів – головних факторів, що сприяють розвитку ендотеліальної дисфункції в організмі вагітних жінок.

5.4 Вивчення впливу лікувально-профілактичного комплексу на показник неспецифічної реактивності в ротовій порожнині у вагітних жінок з запально-дистрофічними захворюваннями пародонту на тлі хронічного гастриту та анемії

Для дослідження захисних реакцій тканин пародонта, ступеня фагоцитоза, характеру запальних реакцій використовували метод послідовних полоскань – міграція лейкоцитів в ротову порожнину.

Результати представлені на малюнку 5.3 свідчать, що до лікування відзначався високий вміст лейкоцитів та злущеного епітелію в ротовому змиві в обох групах. Через 1 місяць після використання ЛПК інтенсивність міграції лейкоцитів та вміст епітеліальних клітин у жінок основної групи знизилась 1, 6 разів, у жінок групи порівняння теж відзначалось зниження, але менш виражене - лейкоцитів в 1,2 рази, що стосується епітеліальних клітин, відзначалася тільки тенденція до їх зниження.

На наш погляд ці результати відображають покращення гігієнічних заходів, що сприяє нормалізації факторів неспецифічного захисту.

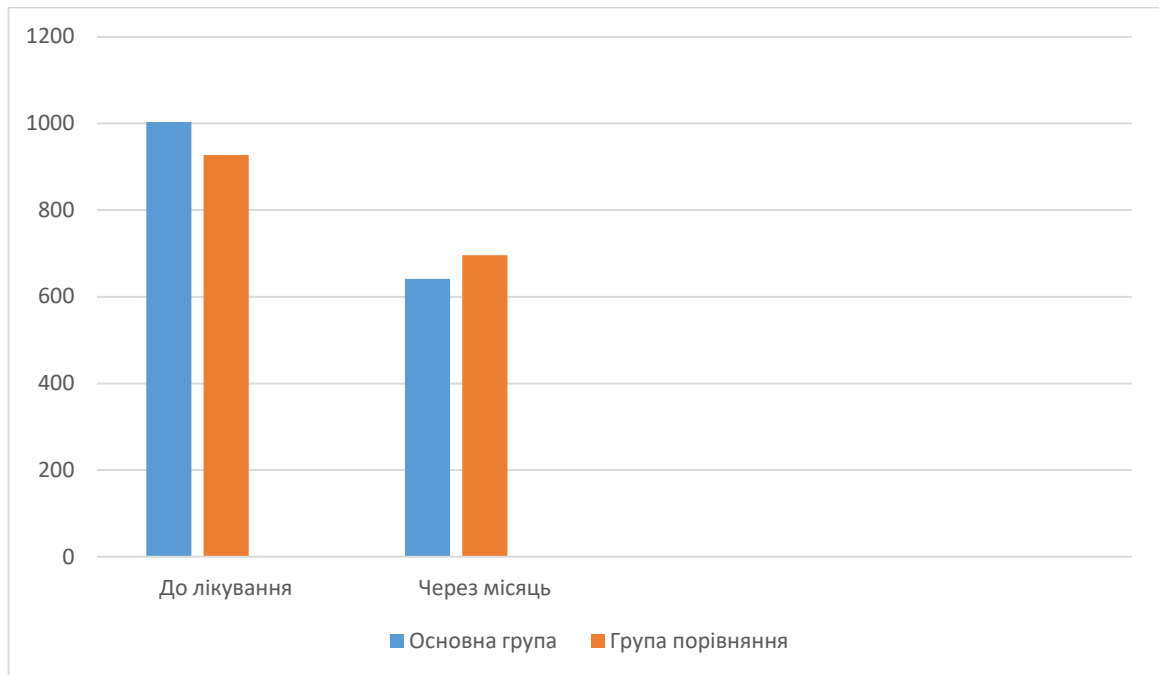


Рис 5.3. Вміст лейкоцитів в ротовому змиві (тис.на 1 мл ротового змиву).

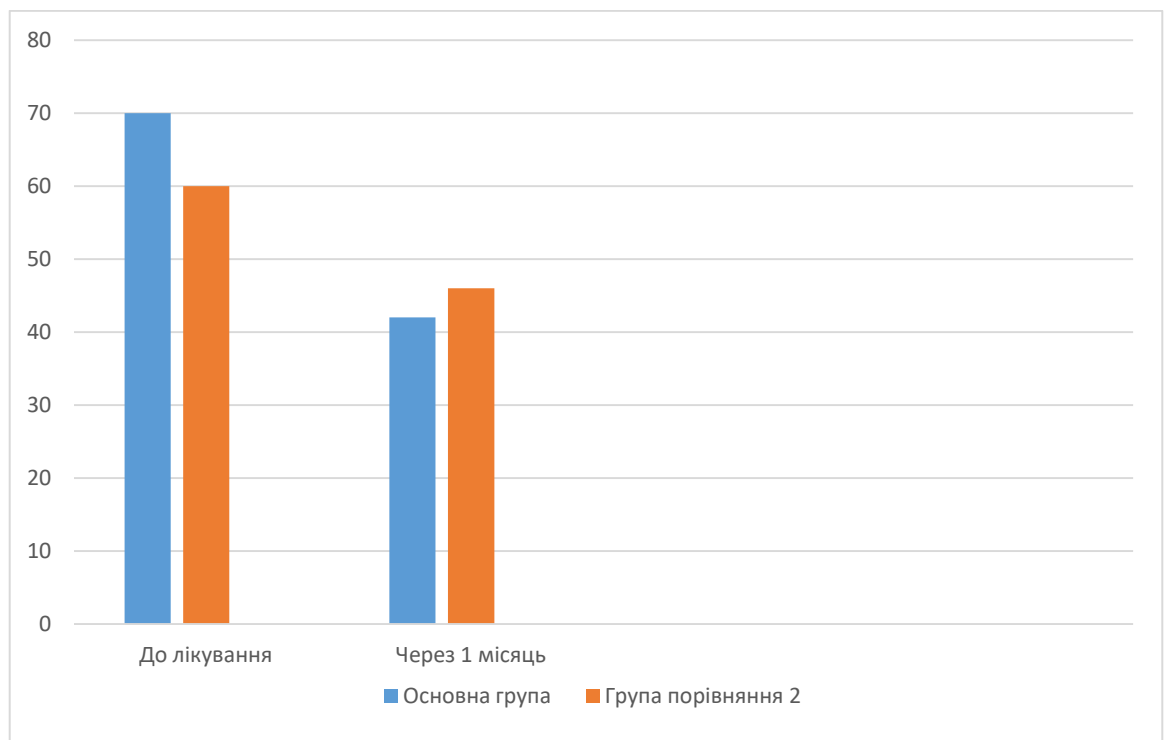


Рис.5.4. Вміст злущених епітеліальних клітин в ротовому змиві (тис. на 1 мл ротового змиву).

Таким чином, призначене лікування сприяє підвищенню активності першого рівня захисту ротової порожнини, що проявилось в зменшенні кількості лейкоцитів за рахунок зниженої потреби фагоцитарної активності. Зниження

інтенсивності злущеного епітелію свідчить про підсилення бар'єрної функції слизової оболонки ротової порожнини.



Рис. 5.5 Фотографія пацієнтки В., 27 років, вагітність 18 тижнів. Соматична патологія: хронічний гастрит та анемія (гемоглобін 102 г/л). Стоматологічний діагноз: Хронічний генералізований катаральний гінгівіт, до лікування.



Рис. 5.6 Фотографія пацієнтки В., 27 років, вагітність 23 тижня. Соматична патологія: хронічний гастрит та анемія (гемоглобін 102 г/л). Стоматологічний діагноз: Хронічний генералізований катаральний гінгівіт, через 1 місяць після лікування.

Висновки до розділу 5.

1. Розроблений лікувально-профілактичний комплекс, до складу якого входять гель для ротової порожнини «Фіалка», гігієнічний комплекс: зубна паста «Ароматерапія» та ополіскувач «Лікувальні трави», препарати заліза та L-аргініна аспартат сприяє зниженню практично усіх показників стану пародонта за винятком глибини пародонтальної кишені у вагітних жінок з запально-дистрофічними захворюваннями пародонту на тлі хронічного гастриту та анемії. Індекси РМА та проби Ш.-П на 46 % и 42 % - відповідно ($p < 0,05$). Індекси кровоточивості зубного каменю на 57% и 14,2% ($p < 0,05$), що призвело до зниження індексу потреби в пародонтологічному лікуванні на

46,6% ($p < 0,05$). Набула покращення гігієни ротової порожнини, показник індексу Грін –Вермільона досяг доброго рівня ($p < 0,05$).

2. Ефективність застосування ЛПК на тлі базового лікування підтверджується вираженою стабілізацією системи про-та антиоксидантного захисту. Під дією ЛПК рівень МДА знизився на 75% ($P < 0,001$), а в групі з альтернативним лікуванням другій групі – лише на 21,3 % ($P < 0,05$), по відношенню до початкових значень в групах. Активація каталази після лікування спостерігалася в обох групах, однак при застосуванні ЛПК її значення підвищилось майже у 2,2 рази ($P < 0,05$) у порівнянні із початковими значеннями, а в іншій групі – лише в 1,5 рази ($P > 0,05$). Зниження коефіцієнтів МДА/(ГП+ГР) спостерігалось в обох групах, однак найбільш значиме, майже у 7,5, виявилось також у пацієток під дією ЛПК, в групі порівняння даний показник знизився лише у 1,8 разів. Отже, прооксидантно-оксидантний баланс змістився в бік активації антиоксидантного захисту із зменшенням кількості вільних радикалів – головних факторів, що сприяють розвитку ендотеліальної дисфункції в організмі вагітних жінок.

3. Показники неспецифічного імунітету в ротовій порожнині у жінок з запально-дистрофічними захворюваннями пародонту на тлі хронічного гастриту та анемії показали, що під впливом ЛПК міграція лейкоцитів та злуценого епітелію в ротовій порожнині знизилась 1,6 разів, у жінок групи порівняння теж відзначалось зниження, але менш виражене - лейкоцитів в 1,2 рази

Результати досліджень, наведених у даному розділі, викладені в публікаціях автора:

1. Горбатовська Н.В. Пародонтопротекторная эффективность лечебно-профилактического комплекса у беременных женщин на фоне хронического гастрита/Горбатовская Н.В., Новицкая И.К., Николаева А.В. // Матеріали ІV Міжнародного конгресу «Медицина транспорту-2020». С.С.11-13.Одеса-2020.

2. Горбатовська Н.В., Новицька І.К. Ефективність використання лікувально-профілактичного комплексу у вагітних жінок з запальними захворюваннями захворюваннями пародонту на тлі хронічного гастриту та анемії. Вісник стоматології. - Том 123.- №2. -2023. С.

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Стоматологічне здоров'я вагітних жінок, які становлять переважно молодий контингент, характеризується високим ризиком розвитку стоматологічної патології.

Згідно з сучасними даними поширеність патології пародонту у вагітних жінок становить від 60 до 100 %. При цьому супутня соматична патологія є фактором, що найбільше посилює, сприяє поширенню і обтяженню запального процесу.

Встановлено прямий зв'язок між соматичною патологією і розвитком стоматологічних захворювань у вагітних жінок.

Існує й інший аспект проблеми, який також широко обговорюється, а саме, вплив захворювань пародонту на перебіг і результат вагітності. Так, наводяться відомості про зв'язок захворювань пародонту, передчасних пологів і стану здоров'я новонароджених. Прогресування запально-інфекційних захворювань пародонту є фактором ризику таких ускладнень, як народження дитини з малою вагою, плацентарна недостатність, прееклампсія.

Крім цього, треба враховувати, що за останній час простежується підвищення віку вагітних (в групі 40-45 років спостерігається підвищення в 1,25 рази), отже й ускладнення соматичної патології теж підвищується. Крім цього, при лікуванні вагітних необхідно враховувати небезпечні періоди ембріогенезу, призначення фармацевтичних препаратів, які використовують в пародонтології не рекомендовано, а іноді й заборонено до 17 тижня вагітності за рахунок їх ембріотоксичної та тератогеної дії.

Не зважаючи на широкий арсенал засобів для профілактики та лікування запально-дистрофічних захворювань пародонту, недостатньо тих, які безпечно діють на організм вагітної жінки та плода.

Тому, враховуючи все вищеназване, питання збереження стоматологічного здоров'я вагітних жінок є актуальним, особливо при наявності у них супутньої екстрагенітальної патології, що послужило підставою для

пошуку нових шляхів та способів профілактики та лікування захворювань пародонту.

Усе зазначене зумовило мету роботи - підвищення ефективності профілактики та комплексного лікування запально-дистрофічних захворювань пародонту у вагітних жінок з хронічним гастритом та анемією шляхом вивчення клінічних особливостей перебігу захворювання та обґрунтування комплексної терапії, яка включає застосування засобів з вираженою пародонтопротекторною, антиоксидантною та мембранопротекторною активністю.

Завдання дослідження:

1. Вивчити стан тканин пародонту у вагітних жінок з різними нозологічними групами супутньої соматичної патології та виявити захворювання, що здійснюють найбільш несприятливу дію на тканини пародонта.

2. Оцінити гігієнічний стан ротової порожнини, функціональну активність слинних залоз і провести біохімічне дослідження ротової рідини для оцінки основних про- та антиоксидантних маркерів ротової порожнини.

3. Розробити гель для ротової порожнини на основі біологічно-активних речовин та вивчити його токсикологічні характеристики.

4. Оцінити пародонтопротекторні властивості розробленого гелю на експериментальній моделі.

5. Обґрунтувати і дослідити клінічну ефективність розробленого комплексу профілактики та лікування запально-дистрофічних захворювань пародонту у вагітних жінок з хронічним гастритом та анемією.

Для досягнення мети і реалізації завдань дослідження було проведено комплекс клініко-лабораторних та експериментальних досліджень.

Вивчали стан пародонту у 106 жінок II-III триместра вагітності віком від 18 до 41 року, які знаходились в реабілітаційному центрі санаторного типу. З них 86 у зв'язку з наявністю соматичної патології, 20 – з акушерсько-гінекологічними ускладненнями, але без соматичної патології. За час

обстеження 22 (25,6%) жінок проходили лікування з приводу загострення соматичної патології.

У жінок найчастіше було виявлено наступну соматичну патологію: захворювання сечовидільної системи - пієлонефрит вагітних та хронічний цистит; захворювання шлунково-кишкового тракту - хронічні гастрити, гастродуоденіт, виразкова хвороба шлунку, хронічний холецистопанкреатит вірусний гепатит в стадії ремісії; захворювання дихальної системи – хронічний бронхіт, хронічний риносинусит; захворювання та деякі патологічні стани щитоподібної залози – тиреотоксикоз, аутоімунний тиреоїдит, гіпоплазія залози; захворювання та патологічні стани серцево-судинної системи – гіпертонічна хвороба, гіпотензія та аритмія шлуночків серця невідомої етіології; захворювання системи кровообігу - анемія вагітних, хронічна венозна недостатність; ускладнення вагітності – гестози. При цьому найчастіше (24,4%) було виявлено поєднану патологію: хронічний гастрит та анемію.

При первинному обстеженні ротової порожнини вагітних жінок II-III триместрів було встановлено, що у більшості жінок як з соматичною патологією, так і не обтяжених соматичними захворюваннями, спостерігались симптоми хронічного гінгівіту (набряк, кровоточивість, гіперемія, рухливість ясен, рясне відкладення нальоту, біль при пальпації, наявність ексудату). Деякі жінки відзначали появу рецесій ясен, у двох жінок віком 19 та 23 роки було діагностовано епуліс ясен.

Дослідження показали, що найбільша кількість випадків генералізованого гінгівіту було зафіксовано у вагітних жінок з захворюваннями шлунково-кишкового тракту (у 100% обстежених осіб), індекс РМА в середньому становить $33,3 \pm 2,8\%$ та у жінок з анемією (у 74% осіб), показник РМА у яких становить $27,6 \pm 2,5\%$. Середній показник пародонтального індексу (PI) в цій групі вказував на початковий та перший ступень генералізованого пародонтиту. Але серед них спостерігалися 4 випадки генералізованого пародонтиту 2-го ступеню.

При поєднані захворювань шлунково-кишкового тракту та анемії

генералізований гінгівіт зафіксован у 100% жінок, розповсюдженість гінгівіту становила в середньому $36,5 \pm 3,7\%$.

Тому, в подальшому для дослідження було обрано саме групу вагітних жінок хронічним гінгівітом на тлі хронічного гастрита та анемії.

При аналізі індексу потреби в лікуванні тканин пародонту CRITN було встановлено, що найбільш розповсюдженими симптомами ураження тканин пародонту були запалення та кровоточивість ясен. При цьому, у деяких жінок діагностовано пародонтальні кишени глибиною до 4 мм. У жінок з поєднаною патологією: хронічний гастрит та анемія, потреба в пародонтологічному лікуванні склала 40%.

Отже, найбільш агресивного впливу на тканини пародонту надало поєднання захворювань шлунково-кишкового тракту та анемії, в результаті якої, як зазвичай, спостерігається недолік насичення крові киснем (гіпоксія).

При цьому, результати вивчення розповсюдженості захворювань тканин пародонту у вагітних жінок свідчать, що у 85% вагітних з захворюваннями шлунково-кишкового тракту, найчастіше з хронічним гастритом, виявлено хронічний генералізований пародонтит початкового та першого ступеня тяжкості.

При аналізі отриманих результатів та даних літератури, ми прийшли до висновку, що 100%-ва патологія пародонту у цій категорії вагітних обумовлена фізіологічним станом (гормональним дисбалансом) – що найчастіше за все, при якісній гігієні ротової порожнини є зворотним процесом та впливом супутньої соматичної патології. За даними літератури і нашими спостереженнями причиною є зниження неспецифічної резистентності організму, який сприяє негативному впливу наявній в ротовій порожнині мікрофлори на тканини пародонту, а також можливий вплив інфекційного агента, який супроводжує гастрит та виразкову хворобу шлунку *Helicobacter pylori*, який може активно персистувати в пародонтальних кишнях та ротовій рідині. Анемія вагітних не менш агресивний фактор та обумовлює тканину гіпоксію. Як відомо, гіпоксія призведе до дисфункції ендотелію мікросудин

тканин пародонту та порушенню кровообігу, що посилює хронічну патологію тканин пародонту.

Крім того, за останні роки простежується вікові зміни дітородного періоду (до 40-48 років), тобто ускладнення соматичною патологією зростає.

На підставі вищезазначеного, завданням подальшого дослідження став аналіз впливу хронічного гастриту поєданого з анемією на особливості клінічної картини і характер перебігу запально-дистрофічних захворювань пародонту у вагітних жінок.

Дослідження показали, що середньостатистичний показник індексу РМА у вагітних жінок з соматичною патологією був вище більш ніж в 2 рази в порівнянні з вагітними жінками без супутньої патології але швидкість салівації та індекс гігієни істотно не відрізнялись. Все вищевикладене стало підставою для наступного етапу роботи – виявити зв'язок між індексами РМА – показник розповсюдженості запального процесу та швидкістю салівації і станом гігієни ротової порожнини та станом загального здоров'я. для чого було застосовано метод варіаційного аналізу з використанням непараметричної статистики.

Проведений кореляційний аналіз вказав на високий кореляційний зв'язок між індексом РМА та наявністю хронічного гастриту та анемії у вагітних жінок (0,7950). Також встановлено позитивну кореляцію з гігієнічним станом ротової порожнини, але слабку (0,3874). При цьому з швидкістю салівації (-0,0356) виявлено негативну кореляцію, що свідчить про відсутність суттєвого впливу на розвиток патології пародонту у вагітних жінок з хронічним гастритом та анемією. Застосування кореляційного аналізу також дозволило встановити слабку кореляційну залежність між показником РМА та індексом гігієни у пацієнтів першої групи ($r = -0,18$), та між показником РМА і швидкістю салівації – в другій групі ($r = -0,29$).

Біохімічними дослідженнями було доведено, що у вагітних жінок з хронічним гастритом та анемією вміст малонового діальдегіда в ротовій рідині був вищий в 2,3 рази ($P < 0,001$) та виявлено зниження активності каталази більш ніж на 57% ($P < 0,02$), глутатіонпероксидази – на 32,5 % ($P < 0,05$), та

глутатіонредуктази – на 50,8% ($P < 0,05$) порівнянні із групою вагітних жінок без соматичної патології. Співвідношення МДА/КАТ та МДА/(ГП+ГР) при соматичній патології було більш ніж в 5 та 4,2 рази вище, що характеризує розвиток дисбалансу в різних ланках системи про-антиоксидантного захисту.

Таким чином, антиоксидантна система не забезпечує детоксикацію потенційно небезпечних активних форм кисню – супероксид аніон-радикалів і перекису водню, що супроводжується розвитком оксидативного стресу в тканинах пародонту, і як наслідок, прогресуванням запальних захворювань пародонту.

Виходячи з отриманих результатів та їх аналізу вагітні жінки з генералізованим пародонтитом на тлі хронічного гастриту та анемії потребували патогенетично обґрунтований пародонтопротекторний комплекс в основі якого має бути засіб широкої цілеспрямованої дії на запальні процеси в тканинах пародонту. Для цього був розроблений фітогель для ротової порожнини, основним діючим компонентом якого є фіалка триколірна.

Умовою введення до складу гелю для ротової порожнини трави фіалки трьохкольорової обумовлено її складом. Вона містить флавоноїди: антоціани, халкони, гесперидин, апігенін, лутеолін; сапоніни, кверцетин, дігідрокверцетин, кемпферол та їх глікозиди; полісахаріди; каротіноїди; аскорбінову кислоту, ефірні олії, які містять метілсаліцилат. Фенольні з'єднання фіалки представлені звичайними фенологлікозидами: кавовою, саліциловою, коричною та ін. Встановлено, що домінуючим флавоноїдним сполученням фіалки є рутин, глікозид кверцетина, який належить до групи ангіопротекторів та коректорів мікроциркуляції.

Для вирішення наступного завдання були проведені експериментальні дослідження на білих щурах, у яких, для відтворення пародонтиту застосовували кальцій-дефіцитну токсичну модель шляхом введення «Варфарина» та 2% розчину ЕДТА.

Встановлено, що на тлі розвитку кальцій-дефіцитного стану і патології кісткової тканини маркерним показником виникнення системних запальних

процесів в організмі є зниження вмісту кальцію і фосфору в крові, підвищення активності лужної фосфатази, зниження приросту маси тіла тварин, підвищення в крові лейкоцитів та відносної кількості нейтрофілів. Одночасно відзначено достовірне зниження кількості лімфоцитів в крові у тварин, що свідчить про пригнічення клітинної ланки імунної відповіді організму. Показником розвитку місцевих запальних процесів є підвищення кількості сегментоядерних нейтрофілів в мазках-соскобах із слизової оболонки ясен, зниження відносної кількості лімфоцитів.

При дослідженні механізмів гіпоксичних станів як на системному рівні, так і в тканинах пародонту, при моделюванні пародонтиту, визначили, що розвиток гіпоксії обумовлений падінням рівню оксигенації тканин та утворенням ендотеліальної дисфункції (підвищення вмісту оксидів азоту (вазодилітаторів) в крові, гальмуванням окисно-відновлювальних процесів в тканинах пародонту (зниження активності СДГ, ЦХО та активацією процесів гліколізу (підвищення активності ЛДГ в сироватці і особливо в тканинах пародонту).

Інтенсифікація процесів перекісного окиснення ліпідів при моделюванні пародонтиту у тварин супроводжувалася зростанням рівню дієнної кон'югати та малонового діальдегіда в сироватці крові і протікала на фоні пригнічення активності ферментів антиоксидантного захисту: ГП, ГР і Г-6-ФДГ, та компенсаторним підвищенням каталазної активності. Однак встановлено, що співвідношення СОД/КАТ в 1,2 рази вище за контроль, що може призвести до розвитку цитотоксичних ефектів в тканинах, і поглибленню розвитку гіпоксичних станів.

Пародонтопротекторна ефективність розробленого гелю «Фіалка» доведена в першу чергу, за показниками мазка-соскоба, що включають аналіз лейкограми та співвідношення живі/мертві лейкоцити та епітеліальні клітини, стабільної активності окисно-відновлювальних процесів (найбільш позитивні зміни за показником ЛДГ/СДГ+ЦХО, що характеризує співвідношення анаеробних/аеробних процесів, тобто спостерігалася виражена активація аеробних процесів та збереження (відновлення) захисних антиоксидантних

систем в тканинах пародонту. На системному рівні позитивна динаміка була відзначена лише за окремими показниками загального аналізу крові, зменшення вмісту МДА, при цьому рівень дієнових кон'югатів залишався достовірно вищим за показники контролю, одночасно відзначалась стабілізація активності маркерних ферментів глутатіон антиоксидантного захисту в сироватці крові (ГП, ГР, Г-6-ФДГ) при достовірній активації активності СОД і КАТ із стабілізацією співвідношення СОД/КАТ. При цьому, як показали дослідження, гель «Фіалка» не чинить сенсibiliзуючої дії на організм і подразливої дії на слизову оболонку порожнини.

Під впливом гелю «Фіалка» зменшилися темпи деструктивних процесів в тканинах пародонту, що проявилось в зниженні ступеня атрофії альвеолярного відростка.

Таким чином, все вищевикладене свідчить, що застосована модель пародонтиту при сумісному введенні препарату «Варфарин» та 2% розчину ЕДТА викликала у тварин розвиток кальцій дефіцитного стану та зміни у кістковій тканині, а застосування гелю для ротової порожнини «Фіалка», показало достовірні позитивні локальні ефекти безпосередньо в тканинах пародонту, що виражалися у стабілізації показників стану слизової оболонки ясен, показників мінерального, енергетичного обміну та системи антирадикального захисту в тканинах пародонту.

Попередні дослідження обумовили розробку комплексу до складу якого було включено гігієнічний комплекс: зубна паста «Ароматерапія» та ополіскувач для ротової порожнини «Лікувальні трави», фітогель «Фіалка», сироп «Тивортин» та препарат заліза (комплекс узгоджено з лікарем-гінекологом). Запропонований курс профілактики та лікування був призначений на 3 місяці.

Пародонтопротекторну ефективність комплексу вивчали у жінок, які склали три групи дослідження I-ша група – 11 жінок віком 24-35 років, з хронічним гастритом та анемією, яка отримувала лікувально-профілактичний комплекс та була під оглядом стоматолога; II-га група – 10 жінок віком 27-38

років, з хронічним гастритом та анемією, яким було запропоновано такі ж самі засоби гігієни та гель для ротової порожнини «Золех». III група – 10 вагітних жінок 22-33 років, без соматичної патології, які після професійної гігієни ротової порожнини та навчання індивідуальної гігієни використовували свої звичні засоби гігієни. У всіх жінок було діагностовано хронічний гінгівіт: гіперторофічний, катаральний та генералізований пародонтит початкового та першого ступеню.

Отримані дані свідчать про те, що у вагітних жінок I-ої групи, під впливом комплексу достовірно було знижено практично усі показники за винятком глибини пародонтальної кишені. Індекси РМА та проби Ш.-П на 46 % и 42 % - відповідно ($p < 0,05$). Індекси кровоточивості зубного каменю на 57% и 14,2% ($p < 0,05$), що призвело до зниження індексу потреби в пародонтологічному лікуванні на 46,6% ($p < 0,05$). Набула покращення гігієни ротової порожнини, показник індексу Green-Vermillion досяг доброго рівня ($p < 0,05$).

В II-ій групі порівняння всі показники теж набули зниження, але без достовірності відмін. Прослідковано тенденцію до покращення показників запалення та зменшення утворення нальоту і зубного каменю на тлі досягнення доброго рівня гігієни.

В III-ій групі порівняння при первинному обстеженні показники запалення вказували на локалізований процес в яснах. Але, через три місяці, простежується тенденція погіршення стану пародонта –підвищився рівень кровоточивості, показники індексу РМА та проби Шиллера-Писарева підвищились 61%та 55% відповідно ($p < 0,05$), що обумовлює потребу в пародонтологічному лікуванні, не зважаючи на те, що жінки цієї групи дотримувалися гігієни ротової порожнини, але не зверталися по допомогу лікаря-стоматолога. Якщо враховувати підвищення показників розповсюдженості гінгівіту (РМА) та індексу потреби в лікуванні пародонту (СРІТN), можливо зробити висновок, що зміни гормонального стану навіть у здорових жінок призведе до розвитку хронічного гінгівіту.

Біохімічні дослідження проводили тільки у вагітних жінок з хронічним гастритом та анемією (I-ша та II-га групи) (n=21).

Оцінка маркерів інтенсивності запального процесу в ротовій порожнині у вагітних жінок з хронічним гастритом та анемією, що отримували додаткове лікування з нанесенням гелю, виявила статистично значиме ($P < 0,05$) зниження активності маркера запального процесу - кислій фосфатази - на 46,6% у порівнянні із початковими значеннями (до лікування). В другій групі (вагітні жінки з хронічним гастритом та анемією, що отримували альтернативну схему лікування) цей показник мав лише тенденцію до зниження.

Ефективність застосування ЛПК на тлі базового лікування підтверджується і вираженою стабілізацією системи про-та антиоксидантного захисту. В першій групі пацієток рівень МДА знизився на 75% з високим ступенем достовірності ($P < 0,001$), в другій групі – лише на 21,3 % ($P < 0,05$), по відношенню до початкових значень в групах. При цьому показник МДА в першій групі після лікування також мав достовірну ($P^2 < 0,001$) відмінність від значення аналогічного показника в другій групі.

Активація каталази після лікування спостерігалася в обох групах, однак при застосуванні гелю (перша група) її значення підвищилось майже у 2,2 рази ($P < 0,05$) у порівнянні із початковими значеннями, а в другій групі – лише в 1,5 рази ($P > 0,05$).

Показник, що характеризує співвідношення про-та антиоксидантних систем (МДА/КАТ), в першій групі знизився в 8,6 разів, а в другій – в 1,9 разів. Це свідчить про більш виражену стабілізацію процесів перекисного окиснення ліпідів та активацію системи антиоксидантного захисту у пацієнтів першої групи після лікування у порівнянні із другою.

Дослідження глутатіонзалежної ланки системи антиоксидантного захисту також показало суттєві відмінності між двома групами пацієнтів. Активність глутатіонпероксидази, що залежить від наявності в організмі пулу відновлювального глутатіону, після лікування у пацієнтів першої групи підвищилася в 1,63 рази ($P < 0,05$), а в другій – 1,35 ($P > 0,05$). Активність

глутатіонредуктази, що залежить від постачання відновленого кофермента НАДФН₂, який утворюється при роботі пентозофосфатного шунта, також підвищилася в обох групах. Однак, в першій групі цей показник був в 2 рази ($P < 0,05$) вище у порівнянні із початковим рівнем, а в другій групі – в 1,4 рази ($P < 0,05$).

Зниження коефіцієнтів МДА/(ГП+ГР) спостерігалось в обох групах, однак найбільш значиме, майже у 7,5, виявилось також у пацієнтів першої групи після лікування, а в другій групі даний показник знизився лише у 1,8 разів.

Отримані результати свідчать про те, що прооксидантно-оксидантний баланс змістився в бік активації антиоксидантного захисту із зменшенням кількості вільних радикалів – головних факторів, що сприяють розвитку ендотеліальної дисфункції в організмі вагітних жінок.

Аналіз показників неспецифічного імунітету демонструє, що до лікування у жінок обох груп відзначався високий вміст лейкоцитів та злущеного епітелію в ротовому змив. Через 1 місяць після використання ЛПК інтенсивність міграції лейкоцитів та вміст епітеліальних клітин у жінок основної групи знизилась 1,6 разів, у жінок групи порівняння теж відзначалось зниження, але менш виражене - лейкоцитів в 1,2 рази, що стосується епітеліальних клітин, відзначалася тільки тенденція до їх зниження.

На наш погляд ці результати відображають покращення гігієнічних заходів, що сприяє нормалізації факторів неспецифічного захисту.

Таким чином, запропонований патогенетично обґрунтований, лікувально-профілактичний комплекс, що складається з зубної пасти «Ароматерапія» та ополіскувача для ротової порожнини «Лікувальні трави», фітогеля «Фіалка», сиропу «Тивортин» та препарату заліза сприяв зниженню запального процесу в тканинах пародонта у вагітних жінок з запально-дистрофічними захворюваннями пародонту на тлі хронічного гастрита та анемії.

ВИСНОВКИ

В дисертації наведене теоретичне узагальнення проведених клінічних та експериментальних досліджень та запропоноване нове рішення актуальної наукової задачі стоматології, спрямоване на оптимізацію профілактики та лікування запально-дистрофічних захворювань пародонту у вагітних жінок з хронічним гастритом та анемією.

1. Встановлено, що у вагітних жінок з захворюваннями ШКТ, гестозом та при поєднаній патології: захворювання ШКТ і анемія, захворювання ССС і анемія, запально-дистрофічні захворювання пародонта діагностовано в 100% випадків в порівнянні з вагітними жінками без супутньої патології, у яких цей показник становить 60%. Визначено, що при хронічному гастриті в поєднанні з анемією розповсюдженість гінгівіту за індексом РМА в середньому склала $36,5 \pm 3,7\%$, при задовільному гігієнічному стані. Показники неспецифічного імунітету були в 2 рази вище ніж в групі порівняння. Кореляційний аналіз між показниками РМА, швидкістю саливації, рівнем гігієни ротової порожнини та станом здоров'я вказував на найбільш високий кореляційний зв'язок між РМА та наявністю соматичної патології (0.7950).

2. Біохімічними дослідженнями встановлено, що у вагітних жінок з хронічним гастритом та анемією виражений оксидативний стрес – вміст МДА в ротовій рідині був вищий в 2,3 рази, активність каталази знижено на 57%, глутатіонпероксидази – на 32,5 % та глутатіонредуктази – на 50,8%. Співвідношення МДА/КАТ та МДА/(ГП+ГР) було 5 та 4,2 рази в порівнянні з вагітними жінками без соматичної патології.

3. Застосована токсична кальцій-дефіцитна модель пародонтиту сприяла розвитку системної та локальної гіпоксії (зниження вмісту гемоглобіну та еритроцитів в крові на 12,0 %), розвитку ендотеліальної дисфункції (підвищення вмісту оксидів азоту в крові в 1,3 рази), гальмуванню окисно-відновлювальних процесів в тканинах пародонту (зниження активності СДГ, ЦХО на 25%) та активації процесів гліколізу (підвищення активності ЛДГ в

сироватці – на 50%, та в тканинах пародонту – на 168), інтенсифікації перекісного окиснення (вміст МДА підвищився на 24,1 % при одночасній активації СОД і КАТ на 40,1 % і 100,0 %, відповідно).

4. Пародонтопротекторні властивості гелю для ротової порожнини «Фіалка» вперше доведено в умовах експериментального кальцій-дефіцитного стану, як на місцевому так і на системному рівні, що виявлялося в попереджуванні активації перекісного окиснення ліпідів (за показниками МДА та СОД), сприяло стабілізації показників енергетичного обміну: зниження активності ЛДГ до показників інтактних щурів при одночасній стабілізації активності ЦХО та СДГ. За показником співвідношення ЛДГ/СДГ+ЦХО, прояви гіпоксичних станів зменшувалися в 2,1 рази. Значення показників ступеню атрофії альвеолярного відростку менше в 1,6 разів та незмінності ЛФ свідчать про стабілізацію резорбтивного процесу в пародонті.

5. Клінічні дослідження показали, що використання розробленого ЛПК у вагітних жінок з хронічним гастритом та анемією знижує запалення та розповсюдженість гінгівіту (зменшення індексу РМА та проби Ш.-П. на 46 % і 42 % - відповідно, ІК та ЗК на 57% та 14,2), що призвело до зниження індексу потреби в пародонтологічному лікуванні на 46,6% . Набула покращення гігієна ротової порожнини, показник індексу Г.-В. досяг доброго рівня, неспецифічний імунітет підвищено (міграція лейкоцитів та злуценого епітелію в ротовій порожнині знизилась в 1,6 разів), що свідчить про протизапальні та пародонтопротекторні властивості комплексу.

6. Ефективність застосування ЛПК у вагітних жінок з хронічним гастритом та анемією підтверджується вираженою стабілізацією системи ПОЛ-АОС (рівень МДА знизився на 75%, активність каталази підвищилась майже у 2,2 рази, зниження коефіцієнтів МДА/(ГП+ГР)у 7,5 та МДА/КАТ у 8,6 разів, активність ГПР та ГР підвищилась в 1,63 рази) та зниженням маркеру запального процесу на 46,6%.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Вагітним жінкам з хронічним гастритом та анемією рекомендовано на протязі вагітності застосовувати лікувально-профілактичний комплекс, що включає

1. Гігієнічні засоби: чистка зубів зубною пастою «Ароматерапія» щодня 2 рази в день вранці після сніданку і ввечері після вечері; ополіскувач "Лікувальні трави" - за схемою 10 мл 2 рази на день в проміжках між прийомами їжі - протягом всього періоду вагітності

2. Лікувальний гель місцевої дії «Фіалка» – ізоляція вивідних протоків слинних залоз, нанесення гелю на ясна на 10 хвилин з подальшим легким пальцевим масажем ясен, два рази на день по завершенню ранкової та вечірньої гігієни ротової порожнини.

3. Засоби загальної дії: сироп L-аргініна аспартат «Тивортин» по 5 мл 3 рази на день, та препарат заліза Now Foods Iron Complex – 1 капсула на день під час їжі.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Абрегова К.А. Приоритетное лечение гипертрофического гингивита беременных. Международный студенческий научный вестник. 2016. № 4-2. С. 139.
2. Володина Е.В., Ведмицкая В.В., Куваева М.Н., Заблоцкая Н.В. Актуальность проблемы стоматологического приема беременных. Cathedra: Стоматологическое образование. 2016. № 57. С. 444-46.
3. Анисимова Е.Н., Аксамит Л.А., Цветкова А.А., Голикова А.М. Алгоритм оказания стоматологической помощи беременным. Эндодонтия Today. 2015. № 1. С. 65-68.
4. Александров Е.И. Клинические и микробиологические особенности при заболеваниях пародонта у беременных с сахарным диабетом. Вестник Волгоградского государственного медицинского ун-та . 2017. №2. С.64-67.
5. Александров Е.И. Лечебно-профилактические мероприятия основных стоматологических заболеваний у беременных женщин на фоне сахарного диабета. Кубанский научный медицинский вестник. 2016. № 6. С. 7-10.
6. Александров ЕИ, Клемин ВА, Александров ИН. Профилактика и лечение кариеса зубов у беременных с сахарным диабетом. В сборнике: Современная стоматология: от традиции к инновациям : материалы международной научно-практической конференции. 2018. С. 12-14.
7. Александров Е.И. Диагностика и лечебно-профилактические мероприятия при нарушении структурно-функциональной кислотоустойчивости эмали и кариесе зубов у беременных с эндокринной патологией (сахарным диабетом). Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2019. Т.32, №3. С.301- 308.
8. Александрова А.А. Оценка стоматологического статуса и разработка комплекса индивидуальной гигиены полости рта у беременных с сахарным

диабетом: автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук: спец. 14.01.14 «Стоматология». Санкт-Петербург. 2017.-23 с.

9. Алиева ЗБ, Бахмудов РБ, Бахмудов МБ. Эффективность внедрения региональной программы профилактики кариеса у беременных во фтордефицитном регионе. Клиническая стоматология. 2016.-№ 4. С.77-79

10. Алиев Т.Я. Особенности гиперестезии твердых тканей зубов при физиологической и патологической беременности. Український журнал клінічної та лабораторної медицини. 2013. №1. С. 173-176.

11. Андреева Л.А. Несоблюдение беременными гигиены полости рта является фактором риска гипертрофического гингивита. В сборнике: Междисциплинарный подход к сохранению репродуктивного здоровья: сборник научных трудов, посвященный 30-летию образования кафедры акушерства и гинекологии ИПО Самарского государственного медицинского университета. Самара. 2013. С. 252-254.

12. Анисимова Е. Н. Алгоритм оказания стоматологической помощи беременным. Эндодонтия today. 2015.№ 1.С. 6568.

13. Анисимова, Е. Н. Особенности оказания неотложной стоматологической помощи беременным женщинам. Российская стоматология. 2017. № 1. С. 9-10.

14. Анисимова Е. Н. Разработка протокола безопасного проведения местного обезболивания. Институт Стоматологии. 2019. № 1 (82). С. 30-33.

15. Анисимова Е. Н. Способ коррекции тревожности беременных перед стоматологическим лечением. Архивъ внутренней медицины. 2016. № S1. С. 119.

16. Плотникова С.Ю., Шастин Е.Н., Зими́на Ю.И., Корецкая Е.А. Антенатальная профилактика кариеса. Современные тенденции науки и технологий. 2016. №5-1. С.134-135.

17. Арабова С.У. Роль апоптоза и иммуноэндокринные взаимоотношения при физиологической беременности. Вестник Авиценны. 2016. № 4. С.88-93.

18. Асханова Г.Б. Оптимизация лечения железодефицитной анемии у беременных группы риска. Молодой ученый. 2019. № 3. С.75-78.
19. Ахильгова З.С. Заболевания пародонта и преждевременные роды. Обзор литературы. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание .2018.- №1. С.159-166.
20. Балашова Л.В., Балашов Е.Б., Хайкин М.Б. Применение озонотерапии при лечении и профилактики гингивита во время беременности. Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье. 2013. №4. С.30-34.
21. Барніч І. І., Романова Ю.Г. Показники "UBT (urea breath tests)" у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом середнього ступеня тяжкості на тлі гіперацидного гастриту. Вісник проблем біології і медицини. 2018. Вип. 2. С. 356-359.
22. Бахмудов Б. Р., Бахмудов М.Б., Муртазалиев Г.М. Клинические варианты рецидивов гиперплазии десны (эпулисов) у беременных женщин. Клиническая стоматология. 2014. №4. С.40-45.
23. Бахмудов Б.Р. Частота развития, клиническая картина, гистологическая характеристика и лечение эпулиса у беременных женщин. Новое в стоматологии. 2015. №1. С. 54-60.
24. Беденюк ОС, Корда ММ. Імунна реактивність організму при генералізованому пародонтиті на фоні хронічного атрофічного гастриту. Вісник проблем біології і медицини. 2018. Вип.1. Том 2 (143) С. 85-88.
25. Беденюк ОС. Беременность и сахарный диабет. Сахарный диабет. 2017. N 1 (спецвыпуск). С.72-73.
26. Биохимические, иммунологические и биофизические методы в токсикологическом эксперименте (методическое руководство). Киев. 1989. С. 115-116.
27. Биохимия оксидативного стресса: учебно-методическое пособие // ФГБОУ ВО РНИМУ: Изда-во ХХ. 2018. 60 с.

28. Битарова М.В., Караков К.Г. Факторы риска патологии пародонта у беременных женщин с артериальной гипертензией. Dental forum. 2012. № 5. С. 27.

29. Блинов Ф.В., Неспримерова М.С. Характеристика течения анемии у беременных женщин. Молодой ученый. 2019. № 14. С. 35-37.

30. Блинов Ф.В., Неспримерова М.С. Анемия у беременных женщин. В сборнике: Вопросы методологии естествознания и технических наук: современный контекст. Сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции. Под общ. ред. Е. П. Ткачевой. 2019. С. 32-34.

31. Богату С. І. Поєднана патологія: захворювання пародонта та гастродуоденальної зони (Огляд літератури) «Інновації в стоматології», № 3-4.- 2017.-С.40-46.

32. Бойчук-Толстая О.Г., Бойчук А.Г. Особенности этиологии, патогенеза, лечения и профилактики заболеваний пародонта у беременных женщин на фоне железодефицитной анемии (обзор литературы). Запорожский медицинский журнал. 2019. №1. С.144-149.

33. Макеева И.М., Игнатко А.А., Чурганова А.А. Болезни пародонта и осложненное течение беременности. Стоматология. 2019. №1. С.70-73.

34. Большедворская Н.Е., Цветкова А.В. Использование орального ирригатора при воспалительных заболеваниях пародонта у беременных. В сборнике: Инновационные технологии в практической стоматологии: Материалы X региональной научно-практической конференции. 2018. С. 98-102.

35. Борисенко А.И., Тимохина Т.О. Кандидоз полости рта у беременных женщин с железодефицитной анемией. Современная стоматология. 2011. № 2. С. 57.

36. Вавилова Т.П., Янушевич О.О., Островская И.Г. Слюна. Аналитические возможности и перспективы. М.:Изд-во БИНОМ. 2014. 312 с.

37. Катрева И.П., Бозуков Х.А., Славчев С.Х., Колев Н.Д. Важность раннего выявления беременности в стоматологии. Форум молодых ученых. 2018. №7. С.481-484.

38. Ватаманюк Н.В. Гингивит беременных. Причины, Форма, клиника. Влияние на организм матери и плода. Молодой ученый. 2015. № 8 (88). С. 82-85.

39. Вейцман Л.Д. Особенности медикаментозной терапии беременных женщин на стоматологическом приеме. Молодой ученый. 2012. № 4. С. 490-492.

40. Вербицкая Ю.С., Дмитренко М.В., Филин А.А. Особенности иммунитета при вирусных инфекциях во время беременности. Молодежный инновационный вестник. 2016. № 1. С.272-273.

41. Лобанов С.А., Шишкин И.В., Кузнецова Н.О. Влияние гипоксии на организм. Вестник Башкирского государственного педагогического ун-та им. М.Амуллы. 2017. №2. С.12-27.

42. Волошина И.М. Взаимосвязь состояния здоровья беременных женщин и стоматологического статуса их детей. Стоматология детского возраста и профилактика. 2013. №1. С. 26-29.

43. Гайворонская Т.В., Проходная С.О. Сурменова Т.В. Состояние врожденного иммунитета ротовой полости у беременных женщин с кариесом зубов. Практическая медицина. 2014. № 3. С.-96-99.

44. Галиуллина Э.Ф. Новые подходы к этиологии заболеваний пародонта в свете современной концепции их патогенеза (обзор литературы). Пародонтология. 2017. №2. С.21-24.

45. Гармаш О. В. Однонуклеотидні поліморфізми генів ESR1 |rs2234693|, IL-1B |rs1143627|, RANKL |rs9594738| і |rs9594759| як можливі маркери ризику розвитку різних варіантів перебігу хвороб пародонта в осіб, які народилися великими до гестаційного віку . Український стоматологічний альманах. 2020. № 1. С. 5-18.

46. Гармаш О. В. Біохімічні показники ротової рідини як маркери особливостей структурно-функціонального стану стоматогнатичної системи в осіб які народилися макросомами. Український стоматологічний альманах. 2020. № 2. С. 6-17.

47. Катрева И.П., Бозуков Х.А., Славчев С.Х., Колев Н.Д. Гингивит во время беременности. Форум молодых ученых. 2018. № 7. С.485-489.

48. Семелева Ж.А., Галегашвили Л.Н., Костригина Е.Д., Зюлькина Л.А. Гингивит у беременных. Причины, формы, клиника. Влияние на организм матери и плода/ //В сборнике:Тенденции развития современного естествознания и технических наук: Сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции. В 2-х частях. Под общей редакцией Е.П. Ткачевой. 2017. С. 143-145.

49. Голиков П.П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний. М.: Медпрактика. 2004.180 с.

50. Голикова А. М. Особенности оказания стоматологической помощи беременным женщинам в условиях амбулаторного стоматологического приёма: дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук: спец. 14.01.14 «Стоматология». 2020. 209 с.

51. Горбатовская Н.В, Новицька І.К. Состояние тканей пародонта у беременных женщин с сопутствующей соматической патологией. Вісник стоматології. 2019. № 1. С. 53-56.

52. Горин В.С., Ким В.Л., Серебренникова Е.С. Беременность и хронический пиелонефрит: клинические и иммунологические аспекты (обзор). Российский вестник акушера-гинеколога. 2016. №5. С.19-28.

53. Гринин В. М., Еркарян И.М., Гринин С.Ю., Распространенность и факторы риска развития основных стоматологических заболеваний у беременных. Стоматология. 2018. №4. С.19-22.

54. Гришаева Н.В., Иванова Е.И., Гришаев В.Ю., Витковский Ю.А. Гуморальные факторы защиты ротовой полости при кандидозе беременных Дальневосточный медицинский журнал. 2008. № 2. С. 100-102.

55. Данилевский Н.Ф., Борисенко А.В. Заболевания пародонта. Киев: Здоров'я, 2000. 460 с.

56. Денисенко Л.Н. Информированность беременных женщин о стоматологическом здоровье и гигиене полости рта. Colloquium-journal. 2019.№27- 3.С.19-20.

57. Денисенко Л.Н. Влияние железодефицитной анемии на состояние полости рта беременных женщин: автореферат дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук: спец.14.00.21 «Стоматология». 2007. □ 27 с.

58. Денисенко Л.Н., Касибина А.Ф., Наумова В.Н. Особенности течения гингивитов женщин с поздним токсикозом беременностиЭлектронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке». 2012. № 7.С. 135-136.

59. Доброхотова Ю.Э., Бахарева И.В.Железодефицитная анемия беременных: профилактика и лечение. РМЖ.2018.№ 2-1.С.59-64.

60. Дробот Г.П., Трубянов А.Б., Бутенина М.М. Динамика некоторых параметров крови беременных женщин с анемиями. В сборнике: Проблемы популяционной биологии. Материалы XII Всероссийского популяционного семинара памяти Николая Васильевича Глотова (1939-2016). ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет». 2017. С. 77-80.

61. Терешина Т.П.,Косенко К.М., Левицький А.П. Експериментальне вивчення токсичної дії та специфічної ефективності засобів для догляду за порожниною рота. Метод. рекомендації. Київ, Фарм. центр МОЗ України. 2003: 42 с.

62. Елизарьева В.П., Шагдарова А.Б., Сучугов Р.А. Возрастные особенности изменений некоторых показателей врожденной иммунной защиты, состояния показателей системы «перекисное окисление липидов - антиоксидантная защита» в ротовой жидкости больных пародонтитом. В книге: Научно-исследовательская работа студентов стоматологического факультета. Материалы IV научно-практической конференции студентов

стоматологического факультета в рамках дисциплины "Учебная практика. НИР». 2020. С. 31-33.

63. Жарких А.В., Сосюк В.Г., Плотник В.А. Беременность и экстрагенитальная патология. Учебное пособие для студентов высших медицинских учебных заведений III-IV уровней аккредитации и врачей-интернов. Запорожье, 2014. 52 с.

64. Жаркова М.С., Орлов Д.С., Дубовец А.В., Полякова Д.Д., Кокряков В.Д. Антимикробные пептиды млекопитающих: классификация, биологическая роль, перспективы практического применения (обзорная статья) Вестник Санкт-Петербургского университета. 2014. Серия 3. Биология. № 1. С. 98-114.

65. Жаркова О.А., Дубовец А.В., Полякова Д.Д. Аспекты профилактики основных стоматологических заболеваний в период беременности. Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет. 2014. №4. С.126-132.

66. Жук Т.В. , Пехньо С.І., Бикова О.Г. Залізодефіцитна анемія вагітних. Здоров'я жінки.2014. № 8. С.40-42.

67. Жукова Е.Д., Мутных А.О. Оценка гигиенического статуса полости рта на втором триместре беременности. В сборнике: Молодежь и медицинская наука в XXI веке: Сборник материалов XIX Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием. Под ред. Л.М. Железнова, М.П. Разина, Е.С. Прокопьева. 2018. С. 357-358.

68. Журбенко В.А., Саакян Є.С., Тишков Д.С. Профилактика стоматологических заболеваний у беременных – основа стоматологического здоровья детей раннего возраста. Международный журнал экспериментального образования. 2015. № 3 (часть 4). С. 582-583.

69. Журбенко В.А., Карлаш А.Е, Саакян Є.С. Изучение качества индивидуальной гигиены полости рта у беременных женщин. Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. 2020. №4-2. С.72-74.

70. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс. Биохимический и патофизиологический аспекты. М.:МАИК «Наука/Интерпериодика».2001. 343 с.

71. Зойиров Т.Э., Содикова Ш.А. Стоматологическое здоровье беременных женщин (обзор литературы). Вестник науки и образования. 2020. № 22-23. С.44-52.

72. Горюнова А.И., Скрипка М.О., Данилина Т.Ф. Знания и навыки гигиены полости рта беременных женщин. Здоровье и образование в XXI. 2016. № 1. С.112-114

73. Изменение врожденных защитных иммунных механизмов полости рта у беременных женщин в динамике гестационного периода. Проходная В.А., Быков И.М., Гайворонская Т. В. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018. № 1. С.70 - 73.

74. Изменения физико-химических и биохимических показателей ротовой жидкости при местном лечении гингивита у беременных женщин с гестозом. С.В., Кудашкина Н.В., Акатьева Г.Г., Чуйкин О.С. Проблемы стоматологии. 2021. №1. С. 76-82.

75. Изучение осведомленности медицинского персонала по вопросам профилактики стоматологических заболеваний у беременных женщин. Хамадеева А.М., Шухорова Ю.А., Сёмина М.А., Мышенцева А.П. Наука и инновации в медицине. 2016. № 1. С.58-61.

76. Калинина О. В. Особенности формирования индивидуальной гигиенической программы профилактики стоматологических заболеваний у беременных: дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук: спец. 14.01.14 «Стоматология». 2013. 121 с.

77. Кананович Т.Н., Воронина И.Е. Проблема состояния тканей пародонта у лиц пожилого и старческого возраста. 2018. № 1.С.30-34.

78. Капустин Р.В., Аржанова О. Н., Тиселько А. В. Оксидативный стресс у беременных с сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2017. № 6 ЕБ. С.461-471.

79. Карахалис Л.Ю., Иванцев Н.С., Ли Н.В. Болезни периодонта в патогенезе неблагоприятных исходов беременности. Доктор Ру. 2021. №1.С.21-25

80. Карева Ю.А. Современные аспекты гипертрофического гингивита. Бюллетень северного государственного университета. 2011. №1.С.111-12.

81. Кармен Н.Б., Стародумова Т.И. Влияние хронической гипоксии на активность процессов перекисного окисления липидов в мембранах лимфоцитов. Наука и мир. 2017. №1.С.74-75.

82. Кароматов И.Д., наврузова У.О., Авезова С.М. Перспективы применения лекарственных трав в практике стоматологии - обзор литературы. Биология и интегративная медицина. 2018.№10. С.25-40.

83. Кароматов И.Д, Давлатова М.С. Лекарственное растение золототысячник (обзор литературы). Биология и интегративная медицина. 2016. №6.С.177-185.

84. Кененбаева Б.Е., Аржанова О. Н., Тиселько А. В. Лечение анемии у беременных женщин препаратами железа Тардиферон и Тотема. Journal of science. Lyon. 2021. № 20-1. С. 25-33.

85. Кисельникова Л. П., Попова А.В. Стоматологический статус и профилактика стоматологических заболеваний у беременных. Институт стоматологии. 2011. № 1.– С. 90–91.

86. Климов В.А.Стоматологическая помощь беременным. Справочник врача общей практики.2020.№2.С.49-54.

87. Клинико-диагностическая значимость лактоферрина и с-реактивного белка в ротовой жидкости при различных стоматологических заболеваниях у беременных женщин. Ломова А.С., Проходная В.А., Чибичян Е.Х., Пшеничный В.А.Кубанский научный медицинский вестник. 2016. №4. С.76-78

88. Клинико-физиологическое обоснование применения мексидолсодержащих средств по уходу за полостью рта при лечении хронического генерализованного пародонтита у беременных. Мамутина Е.М.,

Богданова А.Б., Романова И.И., Трубина А.В. Проблемы научной мысли. 2018. №3. С. 047-050.

89. Князева Т.П. Особенности течения гингивита у беременных женщин. В сборнике: Актуальные проблемы стоматологии детского возраста и ортодонтии. Сборник научных статей X региональной научно-практической конференции с международным участием по детской стоматологии. Под редакцией А.А. Антоновой. 2020. С. 110-113.

90. Ковалевский А.М., Ковалевский В.А. Этиология и патогенез воспалительных заболеваний пародонта (обзор литературы) (Часть II). Институт стоматологии. 2018. №1. С.88-91.

91. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Колесников С.И. Свободнорадикальное окисление: взгляд патофизиолога. Бюллетень сибирской медицины. 2017. № 4. С.16-29.

92. Корниенков К.А., Германов И.Я. Распространенность заболеваний пародонта у беременных женщин. Студенческий вестник. 2019. №28-2. С.11-13.

93. Крючкова В.В., Сухариян Л.А. Изучение состава и свойства эхинацеи пурпурной. В сборнике: Аспекты животноводства и производства продуктов питания. материалы международной научно-практической конференции, посвященной 110-й годовщине со дня рождения П.Е. Ладана. 2018. С. 306-309.

94. Кузьміна В.А., Якубова І.І., Бучинська Т.О. Стоматологічний статус вагітних жінок залежно від особливостей перебігу вагітності. Современная стоматология. 2015. № 3. С. 51-54.

95. Кузьмина В.А., Якубова И.И., Коркач Г.Н. Важное звено антенатальной профилактики стоматологическое просвещение беременных, как кариеса временных зубов. Стоматологический журнал. 2017. № 1. С.29-34.

96. Кшнясева С.К., Демина Р.Р., Демина А.А. Изучение особенностей соматического и стоматологического статуса у беременных женщин женской консультации. В сборнике: СТУДЕНТ ГОДА 2020. Сборник статей Международного научно-исследовательского конкурса. Петрозаводск. 2020. С. 250-259.

97. Кьосев П. А. Полный справочник лекарственных растений. Эксмо. 2007. 1006 с.

98. Лабораторные критерии раннего токсикоза беременных. Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Кутузова О.А. В сборнике: От управления процессами к стратегическому планированию. Сборник научных работ научно-практической конференции. 2019. С.191-192.

100. Лабораторні тварини в медико-біологічних експериментах. В.П.Пішак, В.Г. Висоцька, В.М. Магальяс [та ін.]. Чернівці: Мед університет. 2006. 350 с.

101. Лавренов В.К, Лавренова Г.В. Современная энциклопедия лекарственных растений. СПб: Изд-во Дом «Нева». 2006. 995 с.

102. Ланг Т.А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов. пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. М.: Практическая медицина. 2011. 480 с.

103. Лапач С. Н., Ланг Т.А., Сесик М. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel К.: МОРИОН. 2000. 320 с.

104. Левада Л.Г., Король Л.У. Факторы, влияющие на стоматологическое здоровье беременных женщин. Профилактическая направленность. В сборнике: Научные перспективы XXI века : Материалы Международной (заочной) научно-практической конференции. Под общей редакцией А.И. Вострецова. 2018. С. 369-376.

105. Левина Н.М. Сопутствующая патология как фактор риска гипертрофического гингивита у беременных. В сборнике: Аспирантские чтения - 2015. Материалы научно-практической конференции с международным участием" Молодые учёные XXI века - от идеи к практике", посвященной 85-летию Клиник СамГМУ. 2015. С. 207-209.

106. Левина Н.М. Особенности лечения гипертрофического гингивита у беременных: автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук: спец. 14.01.14 «Стоматология» Самара 2017. 19 с.

107. Лепилин А.В., Дубровская М.В. Иммунологические нарушения в формировании заболеваний пародонта у беременных. Саратовский научно-медицинский журнал. 2010. Т. 6., № 2. С. 392-396.

108. Леус П.А. Интеграция стоматологической, акушерско-гинекологической и педиатрической служб в рамках программы профилактики основных стоматологических заболеваний у детей. Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2019. №3. С.10-24.

109. Ловягин А.Н. Современный фармакологический справочник: 2000. Сведения о наиболее эффективных лекарственных препаратах. Донецк: ООО ПКФ «БАО». 2009. 1088 с.

110. Ломова А.С. Проходная В.А., Быков И.М. Динамика антимикробного белка лактоферрина ротовой жидкости в течение гестационного периода у женщин с кариесом зубов. Российский стоматологический журнал. 2016. Т.20, №6. С.324-327.

111. Ломова А.С. Клинико-диагностические критерии в оценке стоматологического статуса беременных женщин: автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук: спец. 14.01.14 «Стоматология» Краснодар. 2016. 22 с.

112. Лукашевич И.К. Анализ частоты использования и степени эффективности различных средств профилактики кариеса у беременных. Cathedra – кафедра: Стоматологическое образование. 2020. № 74. С.44-46.

113. Макарова О.В., Третьякович А.Г. Диагностическая значимость биохимического исследования слюны при заболеваниях периодонта у беременных женщин. Современная стоматология. 2017. № 1. С. 55-59

114. Макарчук О.М. Анемія вагітних: патогенез, профілактика, лікування, прогнозування ускладнень та шляхи їх попередження: автореф. дис. на соиск. учен. степ. докт. мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія». К., 2004. 40 с.

115. Манак Т.Н. Шилова С.Д., Макарова О.В. Современные подходы к оказанию стоматологической помощи беременным женщинам. Современная стоматология. 2017. № 4. С. 13-5.

116. Медведь В.И. Экстрагенитальная патология беременных: материнские и перинатальные проблемы. *Жіночий Лікар*.2010.№4.С.5-10.

117. Мейриева П.М., Аушева Р.Б. Ранний токсикоз беременных. *Молодой ученый*. 2019.№ 5.С.67-78.

118. Микляев С.В., Леонова С.В., Сущенко А.В. Анализ распространенности хронических воспалительных заболеваний тканей пародонта *Современные проблемы науки и образования*. 2018 № 2.С.165-168.

119. Митичян Е.М. Лекарственные препараты во время беременности *Медсестра*. 2019.№3.С.40-43.

120. Монцевичуте-Эрингене Е.В. Упрощенные математико-статистические методы в медицинской исследовательской работе *Патол. физиология и эксперим. терапия*. 1964. №4.С. 71-78.

121. Новицкая И.К. Гипоксия в патогенезе пародонтита (обзор литературы) //И.К.Новицкая, М.Б.Друм, Н.М. Горбатовская //Вестник стоматологии.-2017.-№1.-С.69-75.

122. 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.

123. Онлайн калькулятор: Коэффициент корреляции Пирсона <http://www.planetcalc.ru/527>.

124. Опыт внутривенной ферротерапии препаратом железа (111) гидроксида олигоизомальтозата при лечении анемии у беременных. Доброхотова Е.В., Юсенко С.Р., Аржанова О.Н., Ковалева Т.Г. *Лечащий врач*. 2018. № 12. С.11-15.

125. Особенности системных иммунных реакций у беременных женщин с хроническим пародонтитом. Проходная В.А., Гайворонская Т.В., Быков И.М. *Аллергология и иммунология*. 2015. №3.С.264-268.

126. Особенности оказания помощи беременным на приеме у стоматолога Романенко И.Г., Горобец С.М., Джерелей А.А.[и др]. Крымский терапевтический журнал. 2016. № 3.С.58-64.

127. Особенности состояния твердых тканей зубов и пародонта у женщин с сахарным диабетом в различные trimestры беременности. Орехова Л.Ю., Мусаева Р.С., Силина Э.С.[и др.]. Пародонтология. 2019.№ 1-24.С.29-33.

128. Особенности стоматологического статуса у пациентов с сахарным диабетом и беременных женщин. Меры профилактики стоматологических заболеваний у данных групп пациентов. Орехова Л.Ю., Александрова А.А., Мусаева Р.С., Посохова Э.В. Пародонтология. 2014. № 4. С. 18-25.

129. Особенности стероидной регуляции врожденных защитных факторов и остеотропных медиаторов ротовой жидкости у беременных женщин с воспалительными заболеваниями пародонта. Проходная В.А., Сурменова С.О., Чибичян Е.Х.[и др.]. Кубанский научный медицинский вестник. 2018. № 1.С. 117-122.

130. Островська Л.Й. Характеристика стоматологічного статусу жінок у період вагітності та лактації. Актуальні проблеми сучасної медицини (Вісник Української медичної стоматологічної академії). 2010.Т. 10, Вип. 1 (29). С. 161-164.

131. Пародонтит как показание к операции удаления зуба. Распространенность пародонтита у лиц разных возрастных категорий Камышан М.А., Письменова Н.Н., Ярошкевич А.В. [и др.]. В сборнике: Современные методы диагностики, лечения и профилактики стоматологических заболеваний. Ставрополь. 2018. С.280-283.

132. Пародонтологический статус и особенности местного цитокинового звена иммунитета у беременных женщин с хроническим генерализованным пародонтитом в динамике гестационного периода. Максюков С.Ю., Проходная В.А., Чибичян Е.Х., Пшеничный В.А. Российский стоматологический журнал. 2017. № 1.С.29-33.

133. Пародонтологический статус и эффективность комплекса индивидуальной гигиены полости рта в профилактике воспалительных заболеваний пародонта у беременных женщин с сахарным диабетом. Орехова Л.Ю., Александрова А.А., Силина Э.С.[и др]. Пародонтология. 2015. Т. 20. С. 33-39.

134. Пинкина А.С. Факторы риска развития сочетанного кандидоза полости рта и половых путей у беременных. Аспирантский вестник Поволжья. 2011.№ 1-2. С.227-234.

135. Подмарькова А.С., Козлова А.П., Фролова В.В. Особенности планового стоматологического лечения у беременных. Modern Science. 2019. №5-2.С.37-40.

136. Політун А. М., Яковець О.В. Клінічна оцінка стану тканин пародонту у вагітних. Современная стоматология. 2015. № 4. С. 42-44.

137. Попова Н.С. Тигрова Ю.И., Кисельникова Л.П. Стоматологические заболевания и уровень санитарно-гигиенических знаний беременных женщин. Тихоокеанский медицинский журнал. 2013. № 1. С.44-46.

138. Протопопова Т.А. Железодефицитная анемия и беременность/ Т.А.Протопопова // РМЖ.- 2012.-№5.-С.32-34

139. Проходная В. А., Максюков С. Ю., Гаджиева Д. Н. Структура заболеваний пародонта у беременных женщин в Ростовской области и влияние Комплайнса на течение патологии. Кубанский научный медицинский вестник. 2014.С.144-147

140. Проходная В. А., Гайворонская Т. В., Ломова А. С. Прогнозирование рецидивного течения кариеса зубов у беременных женщин лабораторным методом оценки активности антимикробного иммунитета ротовой жидкости. Кубанский научный медицинский вестник. 2015. № 2. С. 131-137.

141. Проходная В.А. Особенности клеточного звена иммунитета у беременных женщин с воспалительными заболеваниями пародонта.

Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015. №3-4. С.649-654.

142. Проходная В.А. Влияние стоматологических заболеваний при беременности на течение гестационного периода и родов. Институт стоматологии 2015. № 1. С.80-81.

143. Проходная В.А. Влияние стоматологических заболеваний беременных на состояние здоровья новорожденных. Казанский медицинский журнал. 2018. №4. С.586-592.

144. Проходная В.А., Гайворонская Т.В. Патогенетическое значение антимикробных пептидов ротовой полости для рецидивирования кариеса зубов у беременных женщин. Стоматология для всех. 2015. № 2. - С. 32-35.

145. Проходная В.А. Гайворонская Т.В. Цитокиновый профиль ротовой жидкости у беременных женщин с воспалительными заболеваниями пародонта. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015. №3-4. С.655-660.

146. Рассказова В. В., П.Н. Войтова. Современные методы комплексного лечения воспалительных заболеваний пародонта: обзор. Молодой ученый. 2019. № 24.С. 37-39.

147. Роль одонтогенной инфекции как медицинское обоснование планирования индивидуальных программ профилактики у женщин детородного возраста. Улитовский С.Б., Калинина О.В., Спиридонова А.А., Доморад А.А. Пародонтология. 2019. №23. С. 258-263.

148. Романенко И.С. Исследование влияния гормонального фона у женщин на развитие и обострение заболеваний пародонта. Устойчивое развитие науки и образования. 2018. № 7. С.295-302.

149. Сипайлова О. Ю., Нестеров Д.В. Антимикробные низкомолекулярные пептиды: факторы неспецифической защиты организма животных. Вестник Оренбургского государственного университета. 2013. № 12 (161). С. 169-172.

150. Славинский И.А. Особенности лечения воспалительных заболеваний пародонта у пациентов с железодефицитной анемией::автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук: спец. 14.01.14 «Стоматология». Краснодар.2017. 21 с.

151. Смирнова А. М., Харитонов М.П. Сравнительная характеристика стоматологического статуса беременных женщин с отягощенным и неотягощённым акушерским анамнезом. Уральский медицинский журнал. 2010. № 3. С. 29–32.

152. Современные подходы к лечению железодефицитной анемии у беременных и родильниц. Ломова Н.А., Дубровина Н.В., Докуева Р.С., Тютюнник В.Л. МЖ Мать и дитя. 2016. №15.С.988-992.

153. Современные аспекты применения кальция и витамина D3 при беременности. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К.[и др.]. Гинекология. 2016. № 4. С.16-25.

154. Современные средства терапии воспалительных заболеваний пародонта беременных женщин. Данилина Т.Ф., Денисенко Л.Н., Данилина Е.В.[и др.]. Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI. 2016. № 1.С.304-306

155. Современный взгляд на риски развития преждевременных родов. Жукова Э., Чилова Р., Сычев Д.[и др.]. Врач. 2018. № 1. С. 14-15.

156. Современная концепция об антимикробных пептидах как молекулярных факторах иммунитета. Алешина Г.М., КокряковВ.Н., Шамова О.В.[и др.]. Медицинский академический журнал. 2010. № 4. С. 149-160.

157. Современные методы в биохимии. Под ред. Акад. В.Н. Ореховича. М.: «Медицины». 1971. 392 с.

158. Современные методы диагностики воспалительных заболеваний пародонта (литературный обзор). Иванов П.В., Зюлькина Л.А., Удальцова Е.В.[и др.]. Современная наука:актуальные проблемы теории и практики. Серия:Естественные и технические науки. 2020. № 6.С.194-200.

159. Содикова Ш.А. Оптимизация лечебно-профилактических мероприятий при заболеваниях пародонта беременных женщин с железодефицитной анемией. В сборнике: Актуальные вопросы стоматологии. Сборник научных трудов, посвященный основателю кафедры ортопедической стоматологии КГМУ профессору Исааку Михайловичу Оксману. Ш.А.Содикова, Н.Б.Исламова. Казань. 2021. С. 434-440.

160. Состояние тканей пародонта у беременных женщин с сопутствующей соматической патологией. Новицкая И.К., Горбатовська Н.В., Косенко Д.К., Николаева А.В. Вестник стоматологии. 2019. № 1. С. 53-55.

161. Состояние системы антиоксидантной защиты и цитокиновый профиль крови в различные сроки физиологически протекающей беременности. Павлюченко И.И., Безрукова О.С., Зобенко В.Я.[и др.]. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2020. №2. С.40-47.

162. Состояние соматического и стоматологического здоровья у беременных женщин. Г.Т. Ермуханова, А.Ж. Есим, М.Н. Шарифканова [и др.]. Вестник КазНМУ. 2013. №2. С.48-52.

163. Состояние ротовой полости у беременных при различных типах сахарного диабета: клиническая и цитологическая характеристика. Орехова Л.Ю., Александрова А.А., Александрова Л.А.[и др.]. Журнал акушерства и женских болезней. 2016. №6.С.45-51.

164. Справочник по лабораторным методам исследования. под ред. Л. А. Даниловой. СПб., 2003. 736 с.

165. Справочник биохимика. Досон Р., Эллиот Д., Эллиот У. [и др.]; пер. с англ. В. Л. Друцы, О. Н. Королевой. М.: Мир. 1991. С. 446.

166. Степанова Р.Н. Беременность и aberrации иммунитета/Р.Н.Степанова.-Москва, 2013:Изд-тво: «Спутник».-136 с.

167. Стоматологический статус беременных женщин в разные сроки беременности. Сувырина М.Б., Машейко А.В., Христенко А.С., Салманова С.А. Дальневосточный медицинский журнал. 2017. № 4. С. 100-102.

168. Стоматологическое здоровье и полиморбидность: анализ современных подходов к лечению стоматологических заболеваний. Орехова Л.Ю., Атрушкевич В.Г., Михальченко Д.В.[и др.]. Пародонтология. 2017. №3(22). С.15-17.

169. Стоматологический статус и профилактика стоматологических заболеваний у беременных. Микляев С.В., Микляева И.А., Леонова О.М. Актуальные проблемы медицины. 2021. Т. 44. № 1. С. 68-78.

170. Студенникова О.С. Применение препарата Эмалан при лечении хронического катарального гингивита/О.С.Студенникова // Матрица научного познания.-2018.-№ 7.-С. 78-83.

171. Сукманский О.И., Барабаш Р.Д., Березовская З.В. Метод дифференциальной оценки эмиграции лейкоцитов в полости рта. Патол. физиол. и эксперим. терапия. 1980. Вып. 5. С. 76-77.

172. Сурменева С.О. Сравнительный анализ диагностической значимости определения антимикробного и цитокинового профиля в ротовой и десневой жидкости у беременных женщин при хроническом генерализованном пародонтите. Российская стоматология. 2018. Т.11,№4. С.28-32.

173. Сурменева С.О., лапина Н.В., Чибичян Е.Х. Особенности антимикробного иммунитета полости рта у беременных женщин с хроническим генерализованным пародонтитом в течение гестационного периода. Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2017. №3.С.30-33.

174. Татаренко Д.П., Витртцак С.В., Татаренко В.П. Взаимосвязь состояния ротовой полости и обсемененности желудочно-кишечного тракта *Helicobacter pylori*//В сборнике: Медицина XXI века. Сборник научных статей. Москва. 2016. С. 55-66.

175. Терешина Т.П., Лучак И.В., Новицкая И.К. Влияние настоя золототысячника на функциональную активность слюнных желез. Вестник стоматологии. 2012. №3. С.20-21.

176. Тимохина Т.А., Линовицкая О.В., Тимохина В.А. Роль цитокинов в течении генерализированного пародонтита у беременных. Украинский научно-медицинский журнал. 2016. №3. С.54-57.

177. Тишков Д.С. Качественный и количественный анализ бактериальной бляшки после профилактической гигиены полости рта у беременных женщин. Региональный вестник. 2020. №10. С.4-6.

178. Тожибаева Н.Л. Гидролитические ферменты и общий белок крови, слюны, мочи у беременныхс железодефицитной анемией. Экономика и социум. 2021. № 2-2. С.223-228.

179. Триголос Н.Н., Македонова Ю.А., Фирсова И.В. Стоматогенный очаг инфекции как фактор риска неблагоприятных исходов беременности (Часть 1). Пародонтология. 2017. №22. С. 51-55.

180. Триголос Н.Н. Македонова Ю.А., Фирсова И.В. Стоматогенный очаг инфекции как фактор риска неблагоприятных исходов беременности (Часть 2) Пародонтология. 2018. № 1. С. 10-14.

181. Тухватулина Э.Р., Назарова У.Х., Яхшибоев С.Ш. Артериальная гипертензия беременных. Молодой ученый. 2017. №24. С.70-72.

182. Удод О. А, куліш А.В. Сучасні погляди на особливості стоматологічного статусу та стану ротової рідини у хворих на цукровий діабет. Вісник проблем біології і медицини. 2017. № 1. С.63-65.

183. Фармакотерапия артериальной гипертензии у беременных: анализ результатов регистра беременных. Стрюк Р.И., Брыкова Я.В., Гомова Т.А., Филиппова М.П., Баркова. Терапия. 2020. № 1.С.32-43.

184. Фролов Б.А. Гипоксия (учебное пособие). Международный журнал экспериментального образования. 2015. № 2-2. С.198-200.

185. Цепов Л.М., Цепова Е.Л., Цепов Е.Л. Пародонтит: локальный очаг серьезных проблем (обзор литературы). Пародонтология. 2014. Т. 19. № 3. С. 3-6.

186. Хайдар Д.А, Кульченко А.Г.. Гипоксия тканей пародонта при хроническом пародонтите. Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке». 2017. № 12. С. 292-295.

187. Холикова А.А., Бобокалонов Р.В., Малыгина А.И. Проблемы приверженности к терапии и профилактике заболеваний у женщин в период планирования беременности. Молодой ученый. 2020. № 5. С. 48-49.

188. Хроническая инфекция полости рта как фактор риска преждевременных родов и низкого веса плода. Триголос Н.Н., Фирсова И.В., Македонова Ю.А., Ергиева С.И. Фундаментальные исследования. 2013. №12-1. С.104-108.

189. Чибичян Е.Х. Особенности пародонтологического статуса и изменение остеотропных медиаторов в ротовой жидкости у беременных женщин при дефиците витамина D. Российская стоматология. 2018. № 4. С.33-36.

190. Чолокова Г.С., Кенеева Ж.А. Интенсивность и распространенность кариеса зубов и заболеваний пародонта у женщин в период беременности (обзор). Вестник КГМА им.И.К.Ахунбаева . 2020. №3. С.96-103.

191. Чумакова Ю.Г. Обоснование принципов профилактики кариеса зубов и заболеваний пародонта у женщин в разные сроки беременности: автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук: спец. 14.01.14 «Стоматология». Киев. 1996. 21 с.

192. Шекера О.О. Фактори впливу нелікованих захворювань пародонта на загальне здоров'я пацієнта. Огляд літератури . Імплантологія. Остеологія. Пародонтологія. 2017. №1. С.64-68.

193. Шекера О.О. Некоторые аспекты дескриптивной эпидемиологии заболеваний пародонта у беременных с акушерской патологией. Вестник КГМА им. И.К.Ахунбаева. 2013. № 2. С. 100-103.

123. Электронный ресурс [http://ru.wikipedia.org/wiki/ Кореляция](http://ru.wikipedia.org/wiki/Кореляция)

195. Якубова В.А., Кузьмінна О.С. Алгоритм дій лікаря-стоматолога під час вагітності. Современная стоматология. 2019. № 1. С. 55-59.

196. Ямщикова Е.Е. Профилактика стоматологических заболеваний у женщин с физиологической и осложненной гестозом беременностью: автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук: спец. 14.01.14 «Стоматология», 14.01.01 – «Акушерство и гинекология». Ставрополь. 2010. 20 с.

197 Ясиновский М.А. К физиологии, патологии и клинике слизистых оболочек. Харьков. Киев: Укрмедгиз. 1931. 170 с.

198. Яцкевич Е. Е. Механизм развития стоматологической патологии, принципы ее профилактики и лечения у детей при врожденных и наследственных заболеваниях с гипоксией: дис. на соиск. учен. степ. докт. мед. наук: спец. 14.01.14 «Стоматология». Тверь, 2011. 19 с.

199. Adrenal, metabolic and cardioenal dysfunction develops after pregnancy in rats born small or stressed by physiological measurements during pregnancy. Jean N. Cheong, James S. M. Cuffe, Andrew J. Jefferies. J. Physiol. 2016.Vol. 594, №20.P. 6055–6068.

200. Adherence to and acceptability of three alcohol free, antiseptic oral rinses: A community based pilot randomized controlled trial among pregnant women in rural Nepal.

Daniel J. Erchick, Nitin K. Agrawal, Subarna K. Khattry [et al]. Community Dent Oral Epidemiol. 2020 Dec; 48(6): 501–512. Published online 2020 ul13. doi: 0.1111/cdoe. 2562.

201. Association between maternal periodontal status and ultrasonographic measurement of fetal growth: A longitudinal study. Ayano Taniguchi-Tabata, Noriko Takeuchi, Yoko Uchida et al]. Sci.Rep. 2020.№ 10. P. 1402.-1408.

202. Association between excessive maternal weight, periodontitis during the third trimester of pregnancy, and infants' health at birth G. A. Foratori-junior, B. G. Jesuino, R.Aparecida Caracho [и др.]. J. Appl. Oral Sci.- 2020; 28: e20190351. doi: 10.1590/1678-7757-2019-0351.

203. Association between dental caries and adverse pregnancy outcomes. Geum Joon Cho, So-youn Kim, Hoi Chang Lee[et al.]. *Sci Rep.* 2020; 10: 5309. Published online 2020 Mar 24. doi: 10.1038/s41598-020-62306-2.

204. Association between Perceived Oral Symptoms and Presence of Clinically Diagnosed Oral Diseases in a Sample of Pregnant Women in Malaysia. Ema Yunita Sari, Norkhafizah Saddki, Azizah Yusoff [et al]. *Int. J. Environ Res. Public Health.* 2020 Oct; 17(19): 7337. Published online 2020 Oct 8. doi: 10.3390/ijerph17197337

205. Association of Salivary *Helicobacter pylori* Infection with Oral Diseases: a Cross-sectional Study in a Chinese Population/Ding Y.J, Yan T.L, Hu X.L. [et al]//*Int. J. Med. Sci.* 2015. Vol. 12, №9. P.742-747.

206. Assessing the association between periodontitis and premature birth: a case-control study. Peace Uwambaye, Cyprien Munyanshongore, Stephen Rulisa [et al].*BMC Pregnancy Childbirth.* 2021; 21: 204. Published online 2021 Mar 12. doi: 10.1186/s12884-021-03700-0.

207. Awareness, Attitude and Knowledge Regarding Oral Health among Pregnant Women: A Comparative Study. Gautami S. Penmetsa, K. Meghana, P. Bhavana, [et al].

Niger Med. J. 2018. Vol.59, № 6.-P.70–73.

208. Barman Diplina. Factors associated with dental visit and barriers to the utilization of dental services among tribal pregnant women in Khurda district, Bhubaneswar: A cross-sectional study. Diplina Barman, Rajeev Ranjan, Anirban Kundu. *J. Indian. Soc. Periodontol.* 2019. Vol.23. №6. P.562–568.

209. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and metaanalysis.Maryamsadat Jafari, Ali Pormohammad, Saeideh Aghayari Sheikh Neshin[et al]. *Rev. Med. Virol.-* 2021 Jan 2 : e2208. doi: 10.1002/rmv.2208.

210. Clinical practice guideline on pregnancy and renal disease. Kate Wiles, Lucy Chappell, Katherine Clark [et al.]. *BMC Nephrol.* 2019.Vol.20.-P.401-407.

211. Comparison of two minimally invasive restorative techniques in improving the oral health-related quality of life of pregnant women: a six months randomized controlled trial May M. Adham, Mona K. El Kashlan, Wafaa E. Abdelaziz, Ahmed S. Rashad. *BMC Oral Health*. 2021. Vol. 21. P.221-226.

212. Comparison of early pregnancy serum concentration of neopterin, neopterin/creatinine ratio, C-reactive protein, and chitotriosidase, in pregnant women with birth at term and spontaneous preterm birth Dan Bogdan Navolan, Dana Liana Stoian, Roxana Elena Bohiltea [et al.] *Exp.her.Med*. 2021. Vol.20, №3. P.2449–2454

213. Correlation of periodontal and microbiological evaluations, with serum levels of estradiol and progesterone, during different trimesters of gestation Renata Santos de Souza Massoni, Andreza Maria Fábio Aranha, Fernanda Zanol Matos [et al.]. *Sci Rep*. 2019; 9: 11762. Published online 2019 Aug 13. doi: 10.1038/s41598-019-48288-w

214. Correction to: Calcium and vitamin D supplementation and/or periodontal therapy in the treatment of periodontitis among Brazilian pregnant women: protocol of a feasibility randomised controlled trial (the improve trial). Paula Guedes Cocate, Gilberto Kac, Berit L. Heitmann [et al.]. *Pilot Feasibility Stud*. 2020. №6. P.38-43.

215. Down-regulated Treg cells in exacerbated periodontal disease during pregnancy. Hays A, Duan X, Zhu J [et al.]. *Int. Immunopharmacol*. 2019. Vol. 69. p. 299-306.

216. Dental pain and associated factors among pregnant women: an observational study. Kruger M.S., Lang C.A., Almeida L.N. [et al.]. *Matern Child Health J*. 2015. Vol. 19, №3. P.504-510.

217. Dysregulation of bile acids increases the risk for preterm birth in pregnant women. Sangmin You, Ai-Min Cui, Syed F. Hashmi, [et al.] *Nat. Commun.*- 2020; 11: 2111. Published online 2020 Apr 30. doi: 10.1038/s41467-020-15923-4.

218. Ecological Shifts of Supragingival Microbiota in Association with Pregnancy Экологические сдвиги супрагингивальной микробиоты в связи с беременностью

Wenzhen Lin, Wenxin Jiang, Xuchen Hu[et al.].*Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2018; 8: 24. Published online 2018 Feb 15. doi: 10.3389/fcimb.2018.00024.

219. Effectiveness of a family-centered behavioral and educational counselling approach to improve periodontal health of pregnant women: a randomized controlled trial/Pei Liu, Weiye Wen, Ka Fung Yu [et al.]. *Oral Health.* -2020.-Vol. 20.-P.284. Published online 2020. Oct 16. doi: 10.1186/s12903-020-01265-6.

220. Effectiveness of Alcohol-free Mouth Rinse Containing Essential Oils and Fluoride as an Oral Hygiene Adjunct among Pregnant Thai Women: A Randomized Clinical Trial Jaranya Hunsrisakhun, Supitcha Talungchit, Supawadee Naorungroj[et al.] *J. Int. Soc. Prev. Community Dent.* 2020. Vol.10. №6. P.803–812.

221. Effect of Intensive Oral Hygiene Regimen During Pregnancy on Periodontal Health, Cytokine Levels, and Pregnancy Outcomes: A Pilot Study Maninder Kaur, Maria L. Geisinger, Nicolaas C. Geurs, [et al.]. *J. Periodontol.* 2014.Vol.85. №12.P.684–1692.

222. Effect of socioeconomic status on dental caries during pregnancy Wasim I. Kamate, Nupura Vibhute, Rajendra Baad[et al.] *J. Family Med. Prim. Care.* 2019. Vol. 8. №6. P1976–1980.

223. Effect of per Capita Income on the Relationship between Periodontal Disease during Pregnancy and the Risk of Preterm Birth and Low Birth Weight Newborn. Systematic Review and Meta-Analysis. Carmen Alba Moliner-Sánchez, José Enrique Iranzo-Cortés, José Manuel Almerich-Silla [et al.]. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020. Vol.1. №21.-P. 8015.

224. Factors associated with the prevalence of periodontal disease in low-risk pregnant women.Vogt M., Sallum A. W., Cecatti J. G. Morais S. S. *Reproductive health.* 2012. Vol. 9. № 3. P. 1–8.

225. Fajersztajn L. Hypoxia: From Placental Development to Fetal Programming. L.Fajersztajn, M.M.Veras. *Birth Defects Res.* 2017. Vol.109. №17. P.1377-1385.

226. Figueiro-Filho E.A. COVID-19 during pregnancy: an overview of maternal characteristics, clinical symptoms, maternal and neonatal outcomes of

10,996 cases described in 15 countries E.A.Figueiro-Filho, M.Yudin, D.Farine J. Perinat. Med. 2020. Vol.48. № 9. P.900–911.

227. Fetal programming of the metabolic syndrome. Marciniak A, Patro-Małysza J, Kimber-Trojnar Ż.[et al.]. Taiwan. J. Obstet. Gynecol. 2017. Vol.56. №2. P.133-138.

228. Fluoride supplementation (with tablets, drops, lozenges or chewing gum) in pregnant women for preventing dental caries in the primary teeth of their children/Fluoride supplementation (with tablets, drops, lozenges or chewing gum) in pregnant women for preventing dental caries in the primary teeth of their children/Rena Takahashi, Erika Ota, Keika Hosh[et al.]. Cochrane Database Syst. Rev. 2017. Vol. 17. P.10.-17

229. Kateeb Elham. Dental caries experience and associated risk indicators among Palestinian pregnant women in the Jerusalem area: a cross-sectional stud. Elham Kateeb, Elizabeth Momany. BMC Oral Health. 2018. Vol.18. P.170-177.

230. Garmash O. Dependence of Deciduous Tooth Eruption Terms and Tooth Growth Rate on the Weight-Height Index at Birth in Macrosomic Children over the First Year of Life. Acta Medica (Hradec Králové). 2019. Vol. 62. №3. P. 62–68.

231. Grigolia L.Sh. Microecology of the oral cavity in pregnant women. L.Sh.Grigolia, K.T.Robakidze . Medicus. 2020. №5. P. 61-63.

232. Health Knowledge of Lifestyle-Related Risks during Pregnancy: A Cross-Sectional Study of Pregnant Women in Germany. Anja Oechsle, Michel Wensing, Charlotte Ullrich, Manuela Bombana. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2020.-Vol. 17. №22. P.86-90.

233. Heo Ju Sun Radiological screening of maternal periodontitis for predicting adverse pregnancy and neonatal outcomes. Ju Sun Heo, Ki Hoon Ahn, Jung Soo Park. Sci. Rep. 2020. Vol. 10. P.21-26.

234. Hypoxia-inducible factor-1 α inhibits interleukin-6 and -8 production in gingival epithelial cells during hypoxia. Takedachi M., Iyama M., Sawada K.[et al.]. J. Periodontal Res. 2016. Vol.5. №2. P. 188-191.

235. Hypoxia Mediates Runt-Related Transcription Factor 2 Expression via Induction of Vascular Endothelial Growth Factor in Periodontal Ligament Stem Cells. Xu Q, Liu Z, Guo L. [et al.]. *Mol. Cells*. 2019. Vol.42. №11. P.763-772.

236. Ide M. Epidemiology of association between maternal periodontal disease and adverse pregnancy outcomes – systematic review. M.Ide, P. N.Papapanou. *J. clin. periodontol.* 2013. Vol. 40 (suppl. 14). P. 181–194.

237. Interventions with pregnant women, new mothers and other primary caregivers for preventing early childhood caries. Elisha Riggs, Nicky Kilpatrick, Linda SlackSmith[et al.]. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019 Nov; 2019(11): CD012155. Published online 2019 Nov 20. doi: 10.1002/14651858.CD012155.pub2

238. Iodine supplementation for women during the preconception, pregnancy and postpartum period. Kimberly B. Harding, Juan Pablo PeñaRosas, Angela C. Webster[et al.]. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017 Mar: 2017(3): CD011761. Published online 2017 Mar 5. doi: 10.1002/14651858.CD011761.

239. Interprofessional collaboration and smartphone use as promising strategies to improve prenatal oral health care utilization among US underserved women: results from a qualitative study. Lin Wang, Johana Ren, Kevin A. Fiscella [et al.]. *BMC Oral Health*. 2020 .Vol.20: 333. Published online 2020 Nov 23. doi: 10.1186/s12903-020-01327-9

240. Interventions with pregnant women, new mothers and other primary caregivers for preventing early childhood caries. Elisha Riggs, Nicky Kilpatrick, Linda Slack Smith[et al.]. *Cochrane Oral Health Group Cochrane Database Syst Rev.*- 2019. Published online 2019 Nov 20. doi: 10.1002/14651858.CD012155.pub2

241. Knowledge of Pregnant Women about Pregnancy Gingivitis and Children Oral Health. Rafi A. Togoo, Balsam Al-Almai, Fatimah Al-Hamdi[et al.]. *Eur. J. Dent.* 2019. Vol.13. №2. P.261–270.

242. Kühle Anna-Maria, Jürgen Wacker. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2020. Vol.80. №8. P.834–843.

243. Makvandi S. Gastrointestinal diseases during pregnancy: what does the gastroenterologist need to know? Somayeh Makvandi, Sara Ashtari, Amir Vahedian-Azimi/Gastroenterol. Hepatol. Bed. Bench. 2020. Vol.13. №4. P.305–312.

244. Management of Endocrinopathies in Pregnancy: A Review of Current Evidence. Daniela Calina, Anca Oana Docea, Kirill Sergeyevich Golokhvast [et al.]. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2019. Vol.16. №5. P. 781-787.

245. Maternal Cardiovascular Dysregulation during Early Pregnancy after In Vitro Fertilization Cycles in the Absence of a Corpus Luteum. Kirk P. Conrad, John W. Petersen, Yueh-Yun Chi[et al.]. Hypertension. 2019. Vol.74. №3. P.705–715.

246. Matuszkiewicz-Rowińska Joanna Urinary tract infections in pregnancy: old and new unresolved diagnostic and therapeutic problems. Joanna Matuszkiewicz-Rowińska, Jolanta Małyszko, Monika Wieliczko. Arch. Med Sci. 2015. Vol.11. №1. P.67–77.

247. Mayberry Melanie E. Perinatal Oral Health: A Novel Collaborative Initiative to Improve Access, Attitudes, Comfort Level, and Knowledge of Pregnant Women and Dental Providers. AJP. 2020. Vol.10. №1. P. 54–61.

248. Mirbeyk Mon.A systematic review of pregnant women with COVID-19 and their neonates. Arch. Gynecol. Obstet. 2021. № 2. P.1–34.

249. Nazir Muhammad. Dental Phobia among Pregnant Women: Considerations for Healthcare Professionals. Int. J. Dent.- 2020; Published online 2020 Apr 10. doi: 10.1155/2020/4156165

250. Oxidative stress levels and oral bacterial milieu in the saliva from pregnant vs. non-pregnant women. Madhu Wagle, Purusotam Basnet, Åse Vartun [et al.]. BMC Oral Health. 2020. Vol. 20. P. 245-249.

251. Oral health and Candida carriage in socioeconomically disadvantaged US pregnant women. Jin Xiao, Colleen Fogarty, Tong Tong Wu [et al.]. BMC Pregnancy Childbirth. 2019. Vol.19. P.480-487.

252. Oral health status in relation to socioeconomic and behavioral factors among pregnant women: a community-based cross-sectional study. Marzie

Deghatipour, Zahra Ghorbani, Shahla Ghanbariet[et al.]. *BMC Oral Health*. 2019. Vol.19. P. 117-122

253. Oral Health Knowledge and Related Factors among Pregnant Women Attending to a Primary Care Center in Spain. Carmen Llena, Tasnim Nakdali, José Luís Sanz, Leopoldo Forner. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2019. Vol.16. №6. P. 881-888.

254. Oral Status in Pregnant Women from Post-Industrial Areas of Upper Silesia in Reference to Occurrence of: Preterm Labors, Low Birth Weight and Type of Labor. Marta Katarzyńska-Konwa, Izabela Obersztyn, Agata Trzcionka [et al.]. *Healthcare (Basel)*. 2020. Vol.8. №4. P.528-534.

255. Oral hygiene, prevalence of gingivitis, and associated risk factors among pregnant women in Sarlahi District, Nepal. D. J. Erchick, B. Rai, N. K. Agrawal [et al.]. *BMC Oral Health*. 2019. 19 Published online 2019 Jan 5. doi: 10.1186/s12903-018-0681-5

256. Oral hygiene status, gingival status, periodontal status, and treatment needs among pregnant and nonpregnant women: A comparative study. Meena Kashetty, Sagar Kumbhar, Smita Patil, Prashant Patil. *J. Indian.Periodontol*. 2018. Vol.22. №2. p.164–170.

257. Palacios Cristina. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2019. Vol.7. P.705-708.

258. Periodontal disease: Repercussions in pregnant woman and newborn health—A cohort study. Marina Guim Otsuka Padovan Figueiredo, Stefanie Yaemi Takita, Bianca Maria Ramos Dourado [et al.]. *PLoS One*. 2019. Vol.14. PP. doi: 10.1371/journal.pone.0225036

259. Periodontitis-associated risk factors in pregnant women. Piscola M.D., Ximenes R.A., Silva G.M. [et al.]. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012. Vol.67. №1. P.27-33.

260. Placental colonization with periodontal pathogens: the potential missing link. Lori A. Fischer, Ellen Demerath, Peter Bittner-Eddy, Massimo Costalonga. *Am. J. Obstet Gynecol*. 2019. Vol.221. №5. P.383–392.

261. Porphyromonas gingivalis Induces Exacerbated Periodontal Disease during Pregnancy. Xingyu Duan, Aislinn Hays, Wei Zhou [et al.]. *Microb Pathog.* 2018. Vol.124.- P. 145–151.

262. Pregnancy-associated cardiac dysfunction and the regulatory role of microRNAs. Laila Aryan, Lejla Medzikovic, Soban Umar, Mansoureh Eghbali. *Biol. Sex. Differ.* 2020. 11: 14. Published online 2020 Apr 6. doi: 10.1186/s13293-020-00292-w

263. Pregnancy and Dentistry: A Literature Review on Risk Management during Dental Surgical Procedures. Vittorio Favero, Christian Bacci, Andrea Volpato [et al.]. *Dent. J. (Basel).* 2021. Vol.9. №4. P. 46-51.

264. Pregnancy-Related Immune Changes and Demyelinating Diseases of the Central Nervous System. Ke Qiu, Qiang He, Xiqian Chen[et al.]. *Front. Neurol.* 2019. Vol.10. P. 1070-1075.

265. Ren Hongyu. Role of Maternal Periodontitis in Preterm Birth. Hongyu Ren, Minquan Du. *Front Immunol.* 2017. Vol. 8. P.139-143.

266. Sari Ema Yunita, Norkhafizah Saddki, Azizah Yusoff. Association between Perceived Oral Symptoms and Presence of Clinically Diagnosed Oral Diseases in a Sample of Pregnant Women in Malaysia. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020. Vol.17. №19. P.7337-1741.

267. Self-reported and clinical periodontal conditions in a group of Eastern European postpartum women. Iulia C. Micu, Sorana D. Bolboacă, Gabriela V. Caracostea [et al.]. *PLoS One.* 2020. Vol.15. №8.e0237510. Published online 2020 Aug 18. doi: 10.1371/journal.pone.0237510

268. Spradley Frank T. Sympathetic nervous system control of vascular function and blood pressure during pregnancy and preeclampsia. *J. Hypertens.* 2019. Vol. 37. №3. P.476–487.

269. Steinstraesser L. Host defense peptides and their antimicrobial immunomodulatory duality. *Immunobiology.* 2010. doi:10.1016/j.imbio.

270. Systemic Inflammation in Pregnant Women With Periodontitis and Preterm Prelabor Rupture of Membranes: A Prospective Case-Control Study. Stefan

Mohr, Sofia K. Amylidi-Mohr, Pascale Stadelmann [et al.]. *Front. Immunol.* 2019. Vol. 10: 2624. Published online 2019 Nov 7. doi: 10.3389/fimmu.2019.02624

271. Tanneeru Swetha. Evaluation of Microflora (Viral and Bacterial) in Subgingival and Placental Samples of Pregnant Women with Preeclampsia with and without Periodontal Disease: A Cross-Sectional Study. *J. Int. Soc. Prev. Community Dent.* 2020. Vol.10. №2. P.171–176.

272. The Effect of Health Education Program Based on Health Belief Model on Oral Health Behaviors in Pregnant Women of Fasa City, Fars Province, South of Iran.

Ali Khani Jeihooni, Hassan Jamshidi, Seyyed Mansour Kashfi [et al.]. *J. Int. Soc. Prev. Community Dent.* 2017. Vol.7. №6. P.336–343.

273. The impact of minimally invasive restorative techniques on perception of dental pain among pregnant women: a randomized controlled clinical trial. May M. Adham, Mona K. El Kashlan, Wafaa E. Abdelaziz, Ahmed S. Rashad. *BMC Oral Health.* 2017. Vol.21. P. 76. Published online 2021 Feb 18. doi: 10.1186/s12903-021-01432-3

274. The impact of pregnancy on women's oral health-related quality of life: a qualitative investigation. Omid Fakheran, Mahmoud Keyvanara, Zahra Saied-Moallemi, Abbasali Khademi. *BMC Oral Health.* 2020. Vol. 20. P. 294. Published online 2020 Oct 27. doi: 10.1186/s12903-020-01290-5

275. The Role of Microbiomes in Pregnant Women and Offspring: Research Progress of Recent Years. Yao Yao, Xiaoyu Cai, Chunyan Chen. [et al.]. *Front Pharmacol.* 2020. Vol.11. P. 643. Published online 2020 May 8. doi: 10.3389/fphar.2020.0064

276. Thilaganathan Baskya, Erkan Kalafat. Cardiovascular System in Preeclampsia and Beyond. *Hypertension.* 2019. Vol.73. №3. P.522–531

277. Treating periodontal disease for preventing adverse birth outcomes in pregnant women. Zipporah Iheozor Ejiofor, Philippa Middleton, Marco Esposito, Anne Marie Glenny. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017.-Vol.6. CD005297. Published online 2017 Jun 12.

278. Unculturable and culturable periodontal-related bacteria are associated with periodontal inflammation during pregnancy and with preterm low birth weight delivery. Changchang Ye, Zhongyi Xia, Jing Tang, Thatawee Khemwong [et al.]. *Sci Rep.* 2020; 10: 15807. Published online 2020. Sep 25. doi: 10.1038/s41598-020-72807-9

279. Vitamin D and Calcium Milk Fortification in Pregnant Women with Periodontitis: A Feasibility Trial. Amanda Rodrigues Amorim Adegboye, Danilo Dias Santana, Paula Guedes Cocate, [et all]. *Int. J. Environ Res. Public Health.* 2020. Vol.17.No21: 8023. Published online 2020 Oct 30. doi: 10.3390/ijerph17218023

ДОДАТОК А

1. Novytska I. Gorbatovska N., Nikolaeva G., Tretyakova O., Gushcha S. The effect of the gel with tricolor violet extract on the activity of the antioxidant defence system in rats with a model of periodontitis. *Balneo and PRM Research Journal*. 2023. №14(2):560. *Р. Участь здобувача полягає в проведенні експериментальних досліджень щодо відтворення кальцій-дефіцитної моделі пародонтита, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

2. Горбатовська Н.В., Новицька І.К. Пародонтопротекторні властивості гелю для ротової порожнини «Фіалка» в умовах експериментального кальцій-дефіцитного стану. *Інновації в стоматології*. №2. 2023. С.7-11. *Участь здобувача полягає в проведенні експериментальних досліджень щодо відтворення кальцій-дефіцитної моделі пародонтита, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

3. Горбатовська Н.В., Новицька І.К. Ефективність використання лікувально-профілактичного комплексу у вагітних жінок з запальними захворюваннями пародонту на тлі хронічного гастриту та анемії. *Вісник стоматології*. Том 123. №2. 2023. С. 14-18. *Участь здобувача полягає в проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті. DOI 10/12680/balneo.2023.560*

4. Новицкая И.К. Горбатовская Н.В. Косенко Д.К. Состояние тканей пародонта у беременных женщин с сопутствующей соматической патологией. *Вісник стоматології*. 2019. № 1. С. 53-56. *Участь здобувача полягає в проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

5. Друм М.Б., Горбатовська Н.В., Новицька І.К., Новицький В.Б., Ніколаєва Г.В., Косенко Д.К., Заградська О.В. Патент на корисну модель № 143337, Україна. МПК (2020.01) А61К 6/60. Гель для ротової порожнини «ФІАЛКА» u 2020 00405; Заявл. 24.01.2020; Опубл. 27.07.2020. Бюл. № 14. *Участь здобувача полягає в проведенні експериментальних досліджень щодо*

відтворення кальцій-дефіцитної моделі пародонтита, використання гелю «Фіалка», оформлення заявки на патент.

6. Новицкая И.К., Друм М.Б., Горбатовская Н.В. Гипоксия в патогенезе пародонтита (обзор литературы). Вісник стоматології. 2017. № 1. С. 69-75. *Участь здобувача полягає в пошуку наукових джерел, аналізі літератури, написанні статті.*

7. Горбатовская Н.В., Новицкая И.К., Николаева А.В. Пародонтопротекторная эффективность лечебно-профилактического комплекса у беременных женщин на фоне хронического гастрита. Медицина транспорту . 2020 : IV Міжнарод. конгрес, м. Одеса, 16-18 вересня 2020 р.: тези допов. Одеса, 2020. С. 11-13. *Участь здобувача полягає в проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез.*

8. Вплив гелю «Фіалка» на активність системи антиоксидантного захисту в умовах експериментального пародонтиту. Горбатовська Н.В., Ніколаєва Г.В., Новицький В.Б. Актуальні питання сучасної стоматології : наук.-практ. конф. з міжнарод. уч., присв. 100-річчю стоматологічного факультету НМУ імені О.О. Богомольця, м. Київ, 18-19 березня 2021 р.: тези допов. Київ, 2021. С. 334. *Участь здобувача полягає в проведенні експериментальних досліджень, застосування розробленого гелю, аналізі отриманих даних, написанні тез.*

Апробація матеріалів дисертації.

1. Медицина транспорту – 2020 : IV Міжнародний конгрес, м. Одеса, 16-18 вересня 2020 р. - тези.

2. Актуальні питання сучасної стоматології : науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 100-річчю стоматологічного факультету НМУ імені О.О. Богомольця, м. Київ, 18-19 березня 2021 р. – тези.