

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
Державна установа "ІНСТИТУТ СТОМАТОЛОГІЇ ТА
ЩЕЛЄПНО-ЛИЦЕВОЇ ХІРУРГІЇ НАМН УКРАЇНИ"

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ДРУМ МАКСИМ БОРИСОВИЧ

УДК 616.314.17-008.1:616-092+611.714.7

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ, ПРОФІЛАКТИКИ ТА
ЛІКУВАННЯ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТА В ОСІБ
З ПОРУШЕННЯМ НОСОВОГО ДИХАННЯ**

14.01.22 - стоматологія

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

_____ М.Б. Друм

(підпис)

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

Одеса – 2021

АНОТАЦІЯ

Друм М.Б. Особливості клінічного перебігу, профілактики та лікування запальних захворювань пародонта в осіб з порушенням носового дихання. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.22 «Стоматологія» (221 – Стоматологія). – Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України», Одеса, 2021.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності лікування запальних захворювань пародонта у пацієнтів з порушенням носового дихання 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.

На першому етапі роботи вивчали стан тканин пародонту у 73 пацієнтів, віком 18-56 років з ЛОР-захворюваннями тривалість яких становить від 1 до 20 років.

Першою метою цього етапу роботи була оцінка гігієнічного стану ротової порожнини, функціональної активності слинних залоз, стану тканин пародонта і аналіз скарг хворих та зіставлення цих даних в залежності від віку пацієнтів, виду та тривалості ЛОР-патології.

Другою метою було визначення інтенсивності формування зубного нальоту в залежності від швидкості салівації у пацієнтів з порушенням носового дихання в порівнянні з пацієнтами без ринопатології.

Третьою метою було проведення порівняльної оцінки показників про- та антиоксидантної системи ротової рідини у пацієнтів з запаленням тканин пародонту на тлі порушення носового дихання та без порушення.

За результатами досліджень встановлено, що у 100% пацієнтів відзначалася гіпосалівація II-III ступеню, показник рН був зміщений в кислу

сторону, що мало погане прогностичне значення. Показники індексу РМА, глибини пародонтальної кишені (ГПК), кровоточивості ясен свідчили про запальні та деструктивні процеси в тканинах пародонта. У 35 % обстежених відзначали рецесію ясен та у 42 % – клиноподібні дефекти.

Встановлено, що чим довший стаж ЛОР-захворювання, тим показники запалення та деструкції вище (ГПК – в 2 рази, індекс потреби в лікуванні тканин пародонту – в 1,6 разів, рецесія ясен та клиноподібні дефекти зустрічалися в 3,5 та в 2 рази відповідно частіше). Найгірші показники стану пародонта зафіксовано у хворих з викривленням носової перегородки.

Показано, що швидкість та інтенсивність формування зубного нальоту у пацієнтів з ринопатологією була вище на відміну від пацієнтів без ринопатології, та встановлено зв'язок: гіпосалівація→рівень гігієни ротової порожнини→галітоз.

Результати дослідження про- та антиоксидантної системи ротової рідини свідчать, що оксигенація в ротовій порожнині знижена (підвищено вміст МДА в 2,5 рази), а антиоксидантна система не забезпечує детоксикацію активних форм кисню (активність каталази нижче в 1,7 разів) в порівнянні з пацієнтами без ринопатології.

В рамках наступної задачі було розроблено гель для ротової порожнини, який містить муміє (для забезпечення комплексної пародонтопротекторної дії), екстракти шавлії (для антисептичної та протизапальної дії), золототисячника (для стимуляції активності слинних залоз) та ехінацеї (для підвищення імунітету сил ротової порожнини).

Було проведено 2 серії експериментальних досліджень: 1-ша серія – токсикологічні (для виявлення сенсibiliзуючої та подразливої дії на організм мишей та щурів) ; 2-а серія – біохімічні, морфологічні, морфометричні (для виявлення пародонтопротекторних властивостей гелю «Муміє» у білих щурів).

Експериментальними дослідженнями було доведено, що гель "Муміє" не заподіює сенсibiliзуючої дії на організм та розвитку патологічних процесів

(за змінами лейкограми та біохімічних досліджень крові та печінки щурів: за результатами вивчення білкового, вуглеводного, ліпідного обміну, гепатотоксичної дії, ознак оксидантного стресу та показників стану кісткової тканини), а також не чинить подразливої дії на слизову оболонку ротової порожнини.

Вивчення пародонтопротекторних властивостей гелю "Муміє" було проведено на кальцій-дефіцитній моделі пародонтиту. За результатами морфологічних досліджень під впливом гелю «Муміє» майже не відбувалося змін, на відміну від групи з експериментальним пародонтитом, де дослідження мазків-соскобів із слизової оболонки ясен виявило підвищення відносної кількості сегментоядерних нейтрофілів на 11,7 % ($P < 0,05$) із одночасним зниженням відносної кількості лімфоцитів на 33,9 % ($P < 0,05$), що свідчить про підвищення проникливості судинної стінки, розвиток запальних процесів в тканинах пародонта, а також пригнічення клітинної відповіді специфічної ланки імунітету (зниження відносної кількості живих лейкоцитів в мазках із поверхні слизової оболонки ясен на 13,5 % ($P < 0,001$) та підвищення кількості живих епітеліальних клітин більш ніж в 2 рази ($P < 0,05$) по відношенню до групи порівняння.

Біохімічними дослідженнями доведено, що нанесення лікувального гелю «Муміє» попереджувало розвиток перекисного окиснення ліпідів і не викликало активацію досліджених антиоксидантних ферментів, при цьому активність глутатіонредуктази (ГР) і глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ) підвищилась в 1,4 та 1,3 рази, відповідно на відміну від групи контролю (модель), де вміст МДА підвищився на 21,2 % ($P < 0,01$) з одночасною активацією супероксиддисмутази (СОД) і каталази на 38,5 % ($P < 0,05$) і 88,2 % ($P < 0,001$) відповідно. А також, сприяло стабілізації показників енергетичного обміну: зниження активності лактатдегідрогензи (ЛДГ) до показників контролю при одночасній стабілізації активності цитохромоксидази (ЦХО) та сукцинатдегідрогенази (СДГ). За показником співвідношення ЛДГ/СДГ+ЦХО, що характеризує інтенсивність тканинного

дихання, прояв гіпоксичних станів при нанесенні гелю «Муміє» – зменшувався в 3,3 рази по відношенню до тварин 2-ї групи ($P<0,05$).

Морфометричні дослідження скелетезированих щелеп щурів, показали що гель «Муміє» сприяє запобіганню атрофії альвеолярного відростка на відміну від групи «модель», в якій під дією кальцій-дефіцитної моделі відбулась виражена деструкція тканин пародонту.

Метою подальших клініко-лабораторних досліджень була оцінка ефективності розробленого комплексу лікування генералізованого пародонтиту початкового та І ступеню у хворих на тлі порушення носового дихання.

Запропоноване комплексне лікування включало проведення санації та професійної гігієни ротової порожнини з використанням ультразвука за потреби, але виключенням були пацієнти з множеними клиноподібними дефектами або з рецесією ясен, застосування спеціально розробленого гелю «Муміє », вітаміну Е в капсулах, застосування кисневих коктейлів на фруктовому соці 1-2 рази на тиждень та схему індивідуальної гігієни ротової порожнини.

За результатами проведених досліджень показано, що у пацієнтів з порушенням носового дихання рівень гігієни в 1,5 раз гірше за індексом Silness-Loe, що вказує на більш інтенсивне відкладення зубного нальоту в пришийковій області, ступень тяжкості гінгівіту в 1,5 і 1, 4 рази вище за показниками індексу РМА і індексу кровоточивості ясен відповідно, інтенсивність галитоза виражена в 2,5 рази більше ($p<0,05$) та потреба в пародонтологічному лікуванні в 1,5 разів частіше, ніж у пацієнтів без ринопатології.

Ефективність запропонованого лікувально-профілактичного комплексу оцінювалася в порівняльному аспекті показників стану пародонта у пацієнтів 2-х груп: групи порівняння, які отримували тільки гігієнічний комплекс, і основної групи, які отримували повний лікувально-профілактичний комплекс.

Показано, що через 6 місяців застосування комплексу у пацієнтів з утрудненим носовим диханням сприяє зниженню інтенсивності запального процесу в тканинах пародонта: через 6 місяців знизилася тяжкість гінгівіту (РМА %) на 52 %, інтенсивність хронічного запалення (проба Шиллера-Пісарєва) на 72 % і ступінь кровоточивості ясен на 37,5 %. Глибина пародонтальної кишені зменшилася на 12 %, потреба в лікуванні (за індексом CRITN) знизилася на 30 %, запах з ротової порожнини став менш відчутний. Приріст рецесій ясен не збільшився, у порівнянні з хворими на генералізований пародонтит без ринопатології, у яких спостерігалася лише тенденція до поліпшення за всіма показниками, але не стабільна.

Результати біохімічних досліджень свідчать про те, що запропонований лікувально-профілактичний комплекс сприяє вирівнюванню співвідношення окислатно-прооксидантної системи (зниження вмісту МДА на 44,3% і збільшення активності каталази на 42%), що свідчить про збільшення оксигенації і, як наслідок, оптимізації стану мікроциркуляції слизової оболонки ротової порожнини. Результати вивчення показників неспецифічної реактивності ротової порожнини свідчать про стабілізацію запального процесу за рахунок зниження кількості емігруючих лейкоцитів в 1,4 рази ($p < 0,05$) та підвищення злущуваного епітелію в 1,6 разів в порівнянні з групою порівняння.

Таким чином, результати досліджень показали, що запропонований комплекс лікувально-профілактичних заходів, що включає застосування протягом 6 місяців спеціально розробленого гелю «Муміє», вітаміну Е, зубної пасти «Лавандосепт» і ополіскувача для порожнини рота «Лікувальні трави», а також застосування кисневих коктейлів 1-2 рази на тиждень, сприяв зниженню інтенсивності запального процесу в тканинах пародонта пацієнтів з порушенням носового дихання.

Ключові слова: порушення носового дихання, генералізований пародонтит, профілактика, лікування, гель для ротової порожнини.

SUMMARY

Drum M.B. Features of the clinical course, prevention and treatment of inflammatory periodontal diseases in patients with violation of nasal breathing. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for scientific degree of Candidate of Medical Sciences (PhD), Specialty 14.01.22 «Stomatology» (221 – Stomatology). – State Establishment "The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Odessa, 2021.

The dissertation is dedicated to treatment effectiveness improvement of generalized periodontitis in patients with nasal breathing disorders based on the study of clinical and laboratory peculiarities of the clinical course and justification and development of targeted therapy and disease prevention.

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

At the first stage of the study the condition of periodontal tissues was studied in 73 patients aged 18-56 with ENT diseases with the duration from 1 to 20 years.

The first aim of this stage was to estimate the hygienic condition of the oral cavity, functional activity of salivary glands, periodontal tissue and analysis of patient complaints and compare these data depending on the age of patients, type and duration of ENT pathology.

The second aim was to determine the intensity of plaque formation depending on the rate of salivation in the patients with nasal breathing disorders compared with those without rhinopathology.

The third aim was to conduct a comparative analysis of the pro- and antioxidant system of oral liquid in patients with inflammation of periodontal tissues on the background of nasal breathing disorders and without disorders.

Studies have shown that in 100% of patients had hyposalivation of II-III degree, the pH index was shifted to the acidic side, which had a poor prognostic value. Indicators of PMA, depth of periodontal pocket, bleeding gums indicated

inflammatory and destructive processes in periodontal tissues. Recession of the gums was found in 35% of the patients and wedge-shaped defects in 42%.

It was established that the longer the duration of ENT disease is, the higher the rates of inflammation and destruction are (PPD - 2 times, the index of need for treatment of periodontal tissues - 1.6 times, gum recessions and wedge-shaped defects occurred 3.5 and 2 times more often correspondingly). The worst indicators of periodontal condition were recorded in patients with curvature of the nasal section.

It was shown that the rate and intensity of plaque formation in patients with rhinopathology was higher in contrast to patients without rhinopathology, and the following connection was established: hyposalivation → level of oral hygiene → halitosis.

The results of the study of the pro- and antioxidant system of oral fluid show that oxygenation in the oral cavity is reduced (the content of MDA is 2.5 times higher), and the antioxidant system does not detoxify active oxygen (catalase activity is 1.7 times lower) compared to patients without rhinopathology.

The next task enabled us to develop an oral gel containing mumijo - to provide a complex periodontal action, sage extracts - for antiseptic and anti-inflammatory action, yarrow - to stimulate the activity of salivary glands and echinacea - to improve the immune system of the oral cavity.

Two stages of experimental studies were conducted: the first stage is toxicological (to detect sensitizing and irritating effects on mice and rats); The second stage is biochemical, morphological, morphometric (to detect periodontal properties of "Mumie" gel in white rats.

Experimental studies have shown that the gel "Mumie" has no sensitizing effect on the body and signs of pathological processes according to changes in the leukogram and biochemical studies of blood and liver of rats (according to studies of protein, carbohydrate, lipid metabolism, hepatotoxic effects, signs of oxidant condition of bone tissue), and does not irritate the mucous membrane of the oral cavity.

The study of periodontal properties of "Mumie" gel was carried out on a calcium-deficient model of periodontitis. According to the results of morphological studies it was stated that under the influence of "Mumie" gel, there were almost no changes, in contrast to the group with experimental periodontitis, where the study of swabs from the mucous membrane of the gums showed an increase in the relative number of segmental neutrophils by 11.7% ($P < 0,05$) with a simultaneous decrease in the relative number of lymphocytes by 33.9% ($P < 0,05$), indicating an increase in vascular wall permeability, the development of inflammatory processes in periodontal tissues, as well as suppression of the cellular response of a specific immune system (decrease in the relative number of living leukocytes in smears from the surface of the gingival mucosa by 13.5% ($P < 0.001$) and an increase in the number of living epithelial cells more than 2 times ($P < 0.05$) in comparison with the other group.

Biochemical analysis has shown that the application of therapeutic gel "Mumie" prevented the development of lipid peroxidation and did not cause activation of the studied antioxidant enzymes, while the activity of GH and G-6-FDG increased by 1.4 and 1.3 times, respectively, in contrast to the group control (model), where the content of MDA increased by 21.2% ($P < 0.01$) with simultaneous activation of SOD and CAT by 38.5% ($P < 0.05$) and 88.2% ($P < 0.001$), respectively. And it also contributed to the stabilization of energy metabolism: reducing the activity of LDH to control indicators while stabilizing the activity of CHO and LDH. According to the ratio of LDH / SDG + CHO, which characterizes the intensity of tissue respiration, the manifestation of hypoxic conditions when applying the gel "Mumie" decreased 3.3 times in relation to animals of the 2nd group ($P < 0,05$).

Morphometric studies of skeletonized jaws of rats showed that the gel "Mumie" helps prevent atrophy of the alveolar process in contrast to the group "model", in which under the action of calcium-deficient model there was an evident destruction of periodontal tissues.

The purpose of further clinical and laboratory studies was to evaluate the effectiveness of the developed complex of treatment of generalized periodontitis of primary and first degree in patients with nasal breathing disorders.

The offered comprehensive treatment included rehabilitation and professional oral hygiene using ultrasound if needed, except for patients with multiple wedge-shaped defects or recession of the gums, the use of specially developed gel "Mumie", vitamin E in capsules, the use of oxygen cocktails 1 -2 times a week and the scheme of individual oral hygiene.

According to the results of studies, it was established that the level of hygiene in patients with nasal breathing disorders is 1.5 times worse according to the Silness - Loe index, which indicates a more intense deposition of plaque in the cervical region, the severity of gingivitis is 1.5 and 1.4 times higher than the index of PMA and bleeding index of the gums, respectively, the intensity of halitosis is 2.5 times higher; $p < 0.05$) and the need for periodontal treatment is 1.5 times more often than in patients without rhinopathology.

The effectiveness of the proposed treatment and prevention complex was evaluated in the comparative aspect of periodontal status of patients of 2 groups: the comparison group, which had only a hygienic complex, and the main group, which underwent a complete treatment and prevention complex.

After 6 months of use of the complex patients with nasal breathing show the reduced intensity of the inflammatory process in periodontal tissues: after 6 months the severity of gingivitis (PMA) decreased by 52%, the intensity of chronic inflammation (Schiller-Pisarev test) by 72% and the degree of bleeding gums by 37.5%. The depth of the periodontal pocket decreased by 12%, the need for treatment (CPITN) decreased by 30%, offensive breath became less noticeable. The number of gum recessions did not increase, compared with the patients with generalized periodontitis without rhinopathology, who showed only a tendency to improve in all respects, but not stable.

The results of biochemical studies indicate that the offered treatment-and-prophylactic complex helps to equalize the ratio of oxidation-prooxidant system

(reduction of MDA by 44.3% and increase in catalase activity by 42%), which indicates an increase in oxygenation and, consequently, optimization of microcirculation of the oral mucosa. The results of the study of non-specific reactivity of the oral cavity indicate the stabilization of the inflammatory process by reducing the number of emigrating leukocytes by 1.4 times, $p < 0.05$, and increasing the squamous epithelium by 1.6 times compared with the other group.

Thus, the results showed that the proposed set of treatment and prevention measures, including the use of a specially developed gel "Mumiyo", vitamin E, toothpaste "Lavendosept" and mouthwash "Medicinal herbs", as well as the use of oxygen cocktails 1-2 times a week during six months, helped to reduce the intensity of the inflammatory process in the periodontal tissues of patients with nasal breathing disorders.

Key words: nasal breathing disorders, generalized periodontitis, prevention, treatment, oral gel.

ПЕРЕЛІК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

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

2. Новицкая И.К. Состояние тканей пародонта у лиц с затруднённым носовым дыханием / И.К. Новицкая, М.Б. Друм // Вісник стоматології (Досягнення та перспективи розвитку сучасної стоматології : наук.-практ. конф. з міжнар. уч. до 90-річчя від дня заснування Державної установи «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України», м. Одеса, 31 травня 2018 р.: тези допов.). – 2018. – № 2. – С. 102. *Участь здобувача полягає в проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез.*

3. Новицкая И.К. Распространенность патологии тканей пародонта у лиц с затрудненным носовым дыханием / И.К. Новицкая, М.Б. Друм, А.В. Николаева, С.А. Шнайдер // Вісник стоматології. – 2019. – № 2. – С. 25-29. *Участь здобувача полягає в проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

4. Друм М.Б. Клиническая оценка эффективности применения лечебно-профилактического комплекса у лиц с нарушенным носовым дыханием / М.Б. Друм, И.К. Новицкая, А.В. Николаева // Colloquium journal. – 2020. – № 2 (54). – С. 20-24. *Участь здобувача полягає в проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

5. Друм М.Б. Пародонтопротекторная эффективность лечебно-профилактического комплекса у больных с нарушенным носовым дыханием / М.Б. Друм, И.К. Новицкая, А.В. Николаева // Медицина транспорту – 2020 : IV Міжнарод. конгрес, м. Одеса, 16-18 вересня 2020 р.: тези допов. – Одеса, 2020. – С. 16-19. *Участь здобувача полягає в проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез.*

6. Новицька І.К. Дослідження впливу гелю для ротової порожнини, що містить муміє, на активність системи антиоксидантного захисту в умовах експериментального пародонтиту / І.К. Новицька, М.Б. Друм, Г.В. Ніколаєва, С.А. Шнайдер, О.В. Третьякова // Світ медицини та біології. – 2021. – № 1 (75). – С. 115-119. *Участь здобувача полягає в проведенні експериментальних досліджень щодо відтворення кальцій-дефіцитної моделі пародонтита, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

7. Новицька І.К. Результати біохімічних досліджень антиоксидантних властивостей гелю «Муміє» в умовах експериментального пародонтиту / І.К. Новицька, М.Б. Друм, Д.К. Косенко // 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.*

8. Друм М.Б. Роль оксидантного стресу в патогенезі пародонтиту та ефективність його корекції гелем для порожнини рота із вмістом муміє / М.Б. Друм, І.К. Новицька, О.В. Третьякова // Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України : VIII Нац. конгрес патофізіологів України, присв. 120-річчю Одеської патофізіологічної школи, м. Одеса, 13-15 травня 2020 р.: тези допов. – Одеса, УкрНДІ медицини транспорту, 2020. – С. 74. *Участь здобувача полягає в проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

9. Патент на корисну модель № 143336, Україна. МПК А61К 6/60. Гель для ротової порожнини «МУМІЄ» / М.Б. Друм, Н.В. Горбатовська, І. К. Новицька, В.Б. Новицький, Г.В. Ніколаєва, Д.К. Косенко, О.В. Заградська – u 2020 00404; Заявл. 24.01.2020; Опубл. 27.07.2020 – Бюл. № 14. *Участь здобувача полягає в розробці рецептури гелю для ротової порожнини «Муміє», оформленні патенту.*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	16
ВСТУП....	18
Розділ 1. Сучасні дані про поширення, етіологію, лікування і профілактику захворювань пародонту. Роль порушення носового дихання в розвитку запально-дистрофічних процесів в пародонті (огляд літератури).....	25
1.1 Поширеність і етіопатогенетичні механізми розвитку захворювань пародонту.....	25
1.2 Порушення носового дихання, причини, вплив на різні системи організму людини.....	30
1.3 Роль гіпоксії в розвитку захворювань пародонту.....	38
1.4 Методи профілактики та лікування захворювань пародонту.....	47
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ, ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	51
2.1 Експериментальні методи дослідження.....	51
2.1.1 Морфометричні методи.....	54
2.1.2 Фізіологічні методи.....	54
2.1.3 Біохімічні методи.....	54
2.2 Клінічні дослідження	59
2.3 Схема проведення лікувально-профілактичних заходів.....	63
2.4 Статистична обробка даних.....	65
Розділ 3. Результати стоматологічного та клініко-лабораторного дослідження хворих з порушенням носового дихання	66
3.1 Клініко-лабораторне обстеження хворих з ЛОР-патологією, оцінка гігієнічного стану ротової порожнини, гомеостазу ротової рідини та стану тканин пародонту.....	67
3.2 Вивчення стану тканин пародонту у осіб з ЛОР-патологією в залежності від конкретної нозоформи та стажу захворювання	78
3.3 Дослідження біохімічних показників ротової рідини у осіб з ринопатологією	80
Розділ 4. Розробка гелю для ротової порожнини "Муміє" та дослідження його токсикологічних і пародонтопротекторних	85

властивостей в умовах відтворення експериментального пародонтиту.....	
4.1 Результати вивчення токсикологічних характеристик гелю «Муміє».....	86
4.2. Результати вивчення пародонтопротекторних властивостей гелю "Муміє.....	93
Розділ 5.Клінічна оцінка ефективності застосування лікувально-профілактичного комплексу в осіб з генералізованим пародонтитом та порушенням носового дихання.....	108
5.1 Показники сатурації у хворих на ГП початкового та І ступеню на тлі ринопатології в порівнянні з особами без ринопатології.....	108
5.2 Клінічна ефективність запропонованого лікувально-профілактичного комплексу у хворих на ГП початкового та І ступеню на тлі ринопатології після проведеного лікування.....	110
5.3Біохімічні показники ротової рідини у хворих на ГП початкового та І ступеню на тлі ринопатології після проведеного лікування.....	117
5.4Показники неспецифічної реактивності ротової рідини у хворих на ГП початкового та І ступеню на тлі ринопатології під впливом лікувано-профілактичного комплексу.....	119
АНАЛІЗ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	123
ВИСНОВКИ.....	132
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	135
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	136
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

КАТ-каталаза

КД-клиноподібний дефект

КФ-кисла фосфатаза

КЯ –кровоточивість ясен

ЛФ-лужна фосфатаза

ЛДГ-лактатдегідрогенза

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

ХГП-хронічний генералізованим пародонтит

ЦХО-цитохромоксидаза

ШОЕ-швидкість осідання еритроцитів

СРІТН –community periodontal index treatment needing (індекс потреби в пародонтологічному лікуванні)

РМА- папілярно-маргінально-альвеолярний

ВСТУП

Актуальність теми. Незважаючи на наявність значного арсеналу засобів і методів профілактики та лікування генералізованого пародонтиту, розроблених на підставі фундаментальних досліджень, етіології та патогенезу цього захворювання, його розповсюдженість досягає 98% у дорослого населення та залишається в центрі уваги стоматологічної науки та практичної медицини.

Відомо, що безпосередньою причиною виникнення патологічних змін в тканинах пародонта є зубний наліт і мікроорганізми, які становлять його основу, але його агресивна дія є вже заключним етапом впливу місцевих і загальних патогенних факторів та захисних механізмів тканин пародонта, одним з яких є гіпоксія, що розвивається на тлі коморбідних станів [18, 24, 28, 63, 159, 240, 241]. Патологія пародонту може розвиватися на тлі гіпоксії, обумовленої порушенням носового дихання з перевагою ротового дихання. При цьому розвивається респіраторна гіпоксія, яка запускає всі механізми розвитку запальних захворювань ротової порожнини [44, 50, 53, 64, 68, 76, 87, 111, 121, 157, 164, 167, 195, 199, 200, 243, 314, 316, 321, 368].

Багаторічні наукові дослідження свідчать про вплив системної гіпоксії на розвиток запальних захворювань пародонту [53, 195, 196, 248, 250, 326, 327, 328]. Доведено, що перші клінічні симптоми патології пародонту розвиваються на тлі змін капілярів і появи метаболічних і структурних ознак пошкодження тканин, обумовлених, в тому числі, і гіпоксією тканин, що оточують зуб [254]. Так, Хайдар Д.А. і Кульченко А.Г. [252] виявили кореляцію між рівнем гіпоксії тканин пародонта і тяжкістю перебігу хронічного пародонтиту. Автори показали, що зміни тканин пародонту при хронічному генералізованому пародонтиті супроводжуються пригніченням функціональної активності еритроцитів з розвитком гіпоксії.

В цілому, розвиток запально-дистрофічного процесу в тканинах пародонта на тлі гіпоксії включає безліч механізмів, що призводять до наростання функціональної активності остеокластів з подальшою резорбцією кістки альвеолярного відростка. Одним із провідних механізмів впливу гіпоксії на тканини є активація процесів перекисного окиснення ліпідів, з накопиченням недоокиснених продуктів, активних форм кисню [5, 47, 81].

Особливо висока ймовірність розвитку дисбалансу між механізмами антиоксидантного захисту і швидкістю вільнорадикального окиснення при захворюваннях, що супроводжуються дисфункцією ендотелію. Перекисне окиснення фосфоліпідів клітинних мембран сприяє їх деструкції, пошкодженню клітин тканин пародонту, що знижує їх стійкість до пошкоджень етіологічним факторам, в тому числі і мікробному впливу. Реалізація цих системних проявів ендотеліальної дисфункції в тканинах пародонта призводить до формування хронічного запалення і розвитку стійких мікроциркуляторних порушень [322].

Однак цей механізм деструктивного впливу гіпоксії на тканини пародонту включає ряд взаємопов'язаних змін на клітинному рівні. Пародонтальні патогени ініціюють захворювання і індикують запальну реакцію, гіпоксія ж може прискорити процес, за рахунок продукції прозапальних факторів і активації бактерії *P. Gingivalis* [287, 323], що викликає цитотоксичність через апоптоз і мітохондріальну дисфункцію [321, 324].

Отже, лікування та профілактика генералізованого пародонтиту у осіб з порушенням носового дихання повинна бути не тільки симптоматичною, але й патогенетичною.

Усе зазначене зумовило проведення цієї роботи, а саме, розробки комплексу пародонтопротекторних заходів для осіб з ринопатологією, що супроводжується порушенням носового дихання.

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 був виконавцем окремих фрагментів теми.

Мета дослідження – підвищення ефективності профілактики та комплексного лікування запальних захворювань пародонту в осіб з порушенням носового дихання 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 пародонта у осіб з ринопатологією, що супроводжується порушенням носового дихання, враховуючи тривалість захворювання та вік пацієнтів.
2. Оцінити 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 запальних захворювань пародонту в осіб з порушенням носового дихання.

Об'єкт дослідження – запальні захворювання пародонту в осіб з порушенням носового дихання.

Предмет дослідження – оцінка ефективності використання розробленого лікувально-профілактичного комплексу у пацієнтів з запальними захворюваннями пародонту на тлі порушення носового дихання.

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; токсикогігієнічні - для оцінки безпеки застосування розробленого гелю; клініко-лабораторні - для визначення гігієнічного стану ротової порожнини, функціональної активності слинних залоз і індексної оцінки тканин пародонта у хворих з хронічним генералізованим пародонтитом при порушенні носового дихання; біохімічні - для вивчення показників стану перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантного захисту в ротовій порожнині хворих з запальними захворюваннями пародонту в при порушенні носового дихання; статистичні - для визначення значущості виявлених відмінностей у групі порівняння.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше проведено клініко-лабораторні дослідження стану тканин пародонту у пацієнтів з порушенням носового дихання, що дозволило виявити особливості перебігу генералізованого пародонтиту в залежності від виду та тривалості ринопатології.

Доповнено наукові дані про вплив зниження функціональної активності слинних залоз на гігієнічний стан ротової порожнини, швидкість формування зубного нальоту та рівень галітозу.

За результатами експериментальних досліджень доведено високу лікувально-профілактичну ефективність гелю для ротової порожнини, що містить муміє, 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 хворих на генералізований пародонтит початкового та І-го ступеня на тлі порушення носового дихання дозволило знизити інтенсивність запального процесу, зупинити дистрофічні зміни, нормалізувати біохімічні маркери ротової рідини та показники неспецифічного імунітету.

Практичне значення отриманих результатів. Встановлено, що у пацієнтів з ринопатологією на тлі ротового дихання виникає сухість слизової оболонки ротової порожнини, що призводить до збільшення швидкості утворення зубного нальоту, розвитку запалення в тканинах пародонта, неприємного запаху з рота, ураженню твердих тканин зуба.

Розроблено та обґрунтовано для практичного впровадження новий метод лікування генералізованого пародонтиту при порушенні носового дихання та апробовано лікувально-профілактичний комплекс, що включає спеціально розроблений гель «Муміє», вітамін Е, зубну пасту «Лавандосепт» і ополіскувач для ротової порожнини «Лікувальні трави» (SPLAT), а також застосування кисневих коктейлів 2 рази на тиждень.

Запропонований комплекс прискорює клінічне одужання і сприяє стійкій стабілізації процесу в тканинах пародонта у хворих з порушенням носового дихання.

Розроблено практичні рекомендації щодо раціонального використання пародонтопротекторного комплексу у хворих з порушенням носового дихання.

Результати досліджень впроваджені в навчальний процес кафедри стоматології дитячого віку та імплантології Харківського національного медичного університету, кафедри стоматології Харківського національного медичного університету; в практику лікування хворих на генералізований пародонтит в ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії

НАМН», полікліники ДУ «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології», КНП «Міська стоматологічна поліклініка №2» Харківської міської ради, КНП «Міська стоматологічна поліклініка №4» Харківської міської ради та приватних стоматологічних клінік 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 базі ДУ «Інститут отоларінгології імені професора О.С.Коломийченка НАМН України» (м. Київ)¹. 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 науково-практичній конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи розвитку сучасної стоматології» до 90-річчя від дня заснування Державної установи «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України» (Одеса, 2018); на IV Міжнародному конгресі «Медицина транспорту – 2020» (Одеса, 2020); на VIII Національному конгресі патофізіологів України «Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України», присвяченому 120-

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

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 темою дисертації опубліковано 9 друкованих праць, з них 2 статті у наукових фахових виданнях України (в тому числі 1 стаття у журналі, включеному до наукометричної бази Web of Science), 1 стаття у науковому виданні Польщі, 1 патент України на корисну модель, 1 огляд літератури, 4 тези в матеріалах конференцій різного рівня.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 183 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 2 рисунками та містить 32 таблиці

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНІ ДАНІ ПРО ПОШИРЕННЯ, ЕТІОЛОГІЮ, ЛІКУВАННЯ І
ПРОФІЛАКТИКУ ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТУ. РОЛЬ
ПОРУШЕННЯ НОСОВОГО ДИХАННЯ У РОЗВИТКУ
ДИСТРОФІЧНО-ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ В ПАРОДОНТІ (огляд
літератури)

Генералізовані дистрофічно-запальні захворювання пародонту є одними з найбільш поширених стоматологічних захворювань, їх значимість визначається як передчасної втратою зубів, так і негативним впливом пародонтальних вогнищ інфекції на організм в цілому і характеризується неухильним прогресуванням запально-деструктивного процесу.

1.1 Поширеність і етіопатогенетичні механізми розвитку захворювань пародонту

Відповідно до сучасних літературних даних поширеність захворювань тканин пародонта серед дорослого населення складає від 70 до 98% [76, 87, 101, 137, 163, 182]. При цьому у молодих людей досягає 92% [52, 68, 182], а також у дітей - до 55% [57, 168, 182, 183, 261].

На поширеність запальних захворювань пародонта впливають багато факторів, як залежних безпосередньо від людини, так і незалежні. Вони можуть бути обумовлені як фізіологічним станом, наприклад, вагітність [258], так і патологічними станами (супутня соматична патологія) [23, 75, 79, 89, 94, 126].

До факторів, які залежать безпосередньо від людини, слід віднести проживання в різних кліматично-географічних зонах [190], або перебування тривалий час в несприятливих екологічних умовах [7] та ін.

За оцінками GBD (Глобальні дослідження тяжкості хвороб), проведених в 2016 році, щонайменше 3,58 мільярда людей у світі страждають від

захворювань ротової порожнини. При цьому важкі форми хронічного генералізованого пародонтиту також за оцінками GBD, є 11-ми за значимістю серед поширених в світі хвороб [321]. Слід зазначити, що в Україні ці цифри знаходяться на рівні світових показників [63, 132].

Як встановлено вітчизняними і зарубіжними вченими, безпосередньою причиною виникнення патологічних змін в тканинах пародонта є зубний наліт і мікроорганізми, які становлять його основу [18, 24, 61, 164, 231, 248, 280].

З прогресуванням пародонтиту мікробний пейзаж пародонтальних кишень зазнає змін [18, 40, 48, 79, 83, 156]. На ранніх стадіях пародонтиту бактеріальна флора пародонтальної кишені представлена грампозитивними коками (*Streptococcus*), а також грамнегативними мікроорганізмами, ниткоподібними формами, факультативними анаеробними паличками. З прогресуванням процесу з'являються факультативні анаероби *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, облигатні анаероби групи *Bacteroides* - рід *Prevotella*, рід *Porphyromonas*, а також грампозитивні *Peptostreptococcus*, *Streptococcus* [40, 48, 61, 83].

На думку Царьова В.Н. і ін. [82] у виникненні і розвитку хронічного генералізованого пародонтиту ключове значення надають вірусно-бактеріальним консорціумам. В огляді наводяться факти, які свідчать про можливу участь вірусів сімейства *Herpesviridae* в розвитку хронічного генералізованого пародонтиту. Аналізуються докази ролі вірусів простого герпесу 1,2 типу, вірусу Епштейна - Барр та цитомегаловірусу в розвитку пародонтального запалення.

Однак, найбільше значення в розвитку запалення в тканинах пародонта, надають мікроорганізмам (так званим пародонтогенам) до яких відносять, перш за все, двох представників групи бактероїдів - *Porphyromonas gingivalis* і *Prevotella melaninogenica*. Їх адгезивні властивості активуються в присутності слини і сироватки крові до епітеліальних клітин, гідроксиапатиту і грампозитивних бактерій. Однак здатність до коаггрегації

з грампозитивними бактеріями при цьому не відзначено. Крім того, вони мають у своєму розпорядженні широкі спектри чинників агресії [24, 61, 156, 231, 361, 373].

Два найбільш вивчених патогена пародонту, *Porphyromonas gingivalis* і *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, експресують вірулентні чинники, включаючи протеази і екзотоксини, що викликають пошкодження сполучної тканини пародонту [315, 353].

На думку дослідників, і такі бактерії, як *Filifactor alocis* з повною підставою можуть бути включені до складу червоного комплексу пародонтопатогенів, як найбільш значущі збудники хронічного пародонтиту. *F. alocis* синергіст такого ключового пародонтопатогена, як *Porphyromonas gingivalis*, а також часто *Fusobacterium nucleatum* й не так часто *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. *F. alocis* практично не зустрічається у здорових осіб [245].

В даний час досить активно ведуться дослідження по вивченню геномного складу мікробіоти зубоясеневі борозни і пародонтальних кишень. Блашкова С.Л. і співавт. [52] з використанням секвенування фрагментів генів бактеріальної 16S рРНК (регіони V3 і V4) проаналізували структури мікробних угруповань зубоясеневого жолобка і пародонтальних кишень і отримали дані, які дозволили визначити як відомі, так і некультивовані раніше філотиби. Показано, що в групі з запальними захворюваннями пародонту було ідентифіковано 183 філотипа, виявлені невизначені філотиби на рівні роду *Mogibacteriaceae*, *TM7 3*, *Rs-045*, *Dethiosulfovibrionaceae*. При хронічному генералізованому пародонтиті спостерігалось статистично значуще збільшення частки роду *Porphyromonadaceae*, *Peptostreptococcaceae* і частки роду *Dialister*, *Filifactor*, *Parvimonas*, *Tannerella*, *Treponema*.

При цьому, агресивна дія мікроорганізмів зубного нальоту і зубного каменю є вже заключним етапом результативного впливу місцевих та

загальних патогенних факторів і захисних механізмів тканин пародонта [28, 164].

Багаторічні дослідження свідчать про те, що значну роль у розвитку захворювань пародонту відіграють місцеві фактори [260], до яких відносяться: погана гігієна ротової порожнини [49, 54, 75, 154, 225, 267]; нависаючі края пломб або несформовані ретенційні пункти [197]; порушення оклюзії при протезуванні [134]; патології прикусу [198, 261]; аномалії положення зубів і розвитку м'яких тканин ротової порожнини [261]; паління [66,68] та ін.

Дослідження останнього десятиліття присвячені впливу коморбідних станів на розвиток генералізованого пародонтиту: зміни і порушення ендокринної системи (цукровий діабет, пубертатний період, вагітність) [68, 145,173, 258]; соматичні захворювання (легких, серцево судинної системи, шлунково-кишкового тракту) [1, 23,74, 79, 80, 111, 171,188, 193, 205, 370]; авітамінози (А, Е, С) [67]; ВІЛ-інфекція [75,79], високий рівень тривожності і низький стресостійкості [78,168, 288].

Важливим фактором є генетичний [73, 383]. Так патологія тканин пародонта у дітей може бути обумовлена переданим від батьків генетичним кодом [325]. Так, Ємельянова Н. Ю. та співавт. [73] показали, що у розвитку патології тканин пародонта пацієнтів з кардіопульмональною патологією певне значення может мати наявність поліморфізму G894T гена eNOS, що стає прогностично важливою ознакою у формуванні групи ризику.

Численними дослідженнями доведено, що системний остеопороз може бути фактором ризику для розвитку і прогресії запальних захворювань пародонту [54, 273]. На тлі системного остеопорозу запальні захворювання пародонту зазвичай мають генералізований характер [54, 172, 290]. Передбачається, що і пародонтит може сприяти розвитку остеопорозу [211].

На думку Білоклицької Г.Ф, Грудянова А.І. та інших вчених в патогенезі генералізованого пародонтиту важливу роль відіграють імунні механізми його розвитку. Активізація пародонтопатогенної мікрофлори

моноцитів і макрофагів підвищує продукцію цими клітинами протизапальних цитокінів, що викликає дисбаланс між їх про- та протизапальними пулами. Вважається, що це є однією з головних причин пошкодження пародонта, що призводить до утворення пародонтальних кишень і резорбції кістки альвеолярного відростка щелеп [23, 29, 32 60].

Підтвердженням цьому є те, що у хворих на генералізований пародонтит у ротовій рідині спостерігається виражений дисбаланс про- та протизапальних цитокінів з достовірним переважанням ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-17А і високий вміст IgG на тлі значного зниження концентрації SIgA [29, 304].

Большедворскою Н.С. з співавт. встановлені такі порушення імунної системи при пародонтиті, як нейтропенія, пригнічення функціональної активності Т-лімфоцитів, збільшення їх спонтанної бласттрансформації. Відзначено первинні ушкодження поліморфоядерних лейкоцитів і лімфоцитів при пародонтиті [28].

Xiaoqi Zhang зі співавт. [291] провели дослідження ролі аутофагів в формуванні імунно-мікросередовища пародонтиту і встановили зв'язок з імунітетом, біологічні функції якого, беруть участь в регуляції імунітетів.

Одним з важливих чинників, що сприяють розвитку стоматологічної патології і генералізованого пародонтиту є сухість слизової оболонки ротової порожнини [13, 28, 38, 39, 66, 119, 236]. При цьому показано, що при гіпосалівації відбуваються зміни складу слини [38].

Слід зазначити, що однією з причин ксеростомії є ротове дихання, що розвивається внаслідок назальної обструкції [см.р.1.2].

В даний час хронічне запалення в пародонті розглядається з системних позицій, що означає домінуючий в медицині інтегральний антропологічний підхід, який дозволяє осмислити і оцінити механізми взаємного впливу і обтяження захворювань внутрішніх органів і ротової порожнини на основі загальної теорії функціональних систем П. К. Анохіна. Системний аналіз патогенетичних механізмів і взаємозв'язків хронічного генералізованого

пародонтиту зумовлює погіршення функціонального стану людини, зниження резервних можливостей і адаптивних властивостей його організму [255].

1.2 Порушення носового дихання, причини, вплив на різні системи організму людини.

Загальновизнано, що носове дихання є нормальним фізіологічним актом для здійснення газообміну в легенях. Носовий цикл - це фізіологічний феномен, який полягає в періодичних змінах опору слизової оболонки правої і лівої половин носа у відповідь на що проходить через них повітряний струмінь [166, 263, 264, 311].

Встановлено, що носовий цикл забезпечується позмінною роботою печеристих тіл нижніх носових раковин під контролем центрів вегетативної нервової системи. Вважається, що даний механізм необхідний для відновлення миготливого епітелію після мікротравм і очищення його поверхні від мікроорганізмів, алергенів, частинок пилу і інших агентів [311]. При порушеннях носового дихання цей цикл змінюється - відбувається скорочення періодів коливань і зниження об'ємного потоку повітря [34, 263, 298].

Якщо систематизувати причини порушення носового дихання, то можна виділити наступні групи [214]:

1. Вроджена патологія: вроджена оклюзія входу в носову порожнину (расщелина губи та ньюба); щелепно-лицевий дизостоз: синдром Третчер-Коллінз; вроджені кісти носової порожнини [62, 229, 230].
2. Запальна патологія (риніт, риносинусит, аденоїдит) [77, 102, 107, 120, 131, 161, 169, 175, 178, 213, 230, 238].
3. Алергічна патологія: алергічний риніт (персистуючий і інтермітуючий) [17]; поліпоз [16, 21, 131, 179, 194, 337].
4. Викривлення носової перегородки [46, 221, 237, 246, 271, 272].

5. Токсична патологія: інгаляційна (СО, хімічні реактиви); медикаменти (йодиди, броміди, гормони) [166].

6. Патологія носоглотки: збільшення глоткової мигдалини [36, 359].

7. Травма: деформація зовнішня чи внутрішня (в утробі матері, при народженні, в дитинстві); гематома / абсцес носової перегородки [98, 100, 230, 237].

8. Сторонні тіла [110, 144].

9. Новоутворення: ектодермального походження; мезодермального походження; нейрогенного (естезіонейробластома); одонтогені; ідіопатичні (ювенільна ангіофіброма) [166,179].

10. Метаболічні порушення: кістофіброз; патологія щитоподібної залози (гіпер / гипотиреоїдити); діабет; порушення метаболізму кальцію [138, 151, 166, 257].

11. Ідіопатична: циліарна дискінезія (синдром Картагенера); атрофічний риніт; гранульоматози (гранульоматоз Вегенера) і васкуліти [179, 266, 364, 369].

12. Хвороби, пов'язані з ураженням рухових нейронів (мотонейронів) головного та спинного мозку: бічний аміотрофічний склероз, первинний латеральний склероз, прогресуюча м'язова атрофія, прогресуючий бульбарний параліч, псевдобульбарний параліч, спінальна м'язова атрофія. Ці хвороби незмінно впливають на дихальну силу м'язів, що призводить до порушення дихання [289].

При цьому, відповідно до класифікації Пухлик С.М. [179], порушення носового дихання може бути: по локалізації - одностороннє або двостороннє і за часом розвитку - гостре або хронічне.

За даними Крюкова О.І. і співавт. [17] поширеність захворювань носа і навколونосових пазух серед дорослого населення великого мегаполісу становить від 15 до 40%, що свідчить про серйозну проблему.

Неможливість повноцінного носового дихання провокує ротове дихання, яке, по-перше, не забезпечує повноцінне дихання, і, по-друге,

впливає на ряд інших органів і систем організму, в тому числі зубо-щелепну систему [150, 233].

Порушення носового дихання викликає різні патологічні стани всього організму. Через зниження газообміну в легенях зменшується лужний резерв крові. Зокрема, порушується кисневий обмін. Настає зниження вентиляції легень, гіпоксемія і гіперкапнія [14, 138, 386].

Повітря, що вдихається недостатньо очищується, зігрівається і зволожується, постійно охолоджує ротову порожнину, глотку і гортань. Маса мікробів і пилових частинок осідає на слизовій оболонці гортані, трахеї і бронхів, сприяючи розвитку інфекції нижніх дихальних шляхів [179].

Порушення носового дихання відбивається на роботі серця. Настає слабкість серцевої діяльності, зменшується швидкість кругообігу крові в легенях, виникають патоморфологічні зміни в нервових вузлах і в м'язі серця, що призводить до підвищення артеріального тиску [14, 162].

Вимкнення носового дихання супроводжується зниженням лімфоруху, зміною внутрішньоочного, внутрішньочерепного і спинномозкового тиску, ослабленням вентиляції придаткових пазух носа і порожнин середнього вуха, моторної і секреторної функції шлунково-кишкового тракту та печінки [14].

При зниженні або відсутності носового дихання змінюється морфологічний склад крові та фізико-хімічні властивості її. Кількість еритроцитів зменшується, знижується вміст гемоглобіну і збільшується число лейкоцитів, реакція осідання еритроцитів прискорюється, настає збільшення цукру крові, знижується рівень молочної кислоти в крові, підвищується кількість кальцію, зменшується концентрація хлоридів, підвищується залишковий азот крові [161, 166].

Різноманітність зміни багатьох функцій можливо пояснити впливом виключення носового дихання на функцію центральної нервової системи [14, 36]. Так, Буцель А.Ч. і співавт. [36] показали, що хронічне порушення носового дихання у дитини, вузькі дихальні шляхи на рівні глотки сприяють розвитку обструктивних порушень дихання під час сну, а гіпоксія, що

виникає при цьому несприятливим чином впливає на центральну нервову систему.

Хронічна гіпоксія, що виникає внаслідок тривалого порушення носового дихання, впливає на церебральну гемодинаміку, оксигенацію крові, сприяючи розвитку невротичних станів, головних болів, зниження пам'яті, концентрації уваги і порушення сну [35, 265]. У нижніх відділах головного мозку спостерігається венозний застій і порушення циркуляції цереброспінальної рідини, настає підвищення внутрішньочерепного тиску, розлад мозкового кровообігу і руху мозкової рідини, що призводить до порушення активності мозку (знижуються пам'ять, відзначається нічне нетримання сечі), епілептиформним феноменом, постійному головному болю [153, 179, 212].

Також слід зазначити, що назальна обструкція може провокувати розвиток патології в поруч розташованих структурах, наприклад, піднебінних мигдалинах, слуховій трубі [202], може бути асоційована з розвитком гастроєзофагального рефлюксу [234], а також в ротовій порожнині [185].

Одним із проявів порушення носового дихання є ронхопатія (храпіння, хрипи) - хронічне прогресуюче захворювання, яке проявляється обструкцією верхніх дихальних шляхів і хронічною дихальною недостатністю, що призводить до синдромальних порушень в організмі компенсаторного і декомпенсаторного характеру [253].

Причини ронхопатії пов'язані з хронічними інфекційними запальними захворюваннями, що послідовно розвиваються в структурах лімфоєпітеліального глоткового кільця, в носовій та ротових порожнинах, що протікають з об'ємним збільшенням уражених тканин і органів, які формують стінки повітряпроводного шляху, що порушує аеродинаміку повітряного потоку [187].

Деформація носової перегородки - одна з найбільш, що часто зустрічаються патологій порожнини носа, яка може призводити до порушення її функцій [246].

Ця патологія може бути як придбана в результаті різних причин [142], так і спадковим фактором [272], а також обумовлена фізіологічними, травматичними і компенсаторними чинниками [271].

Фізіологічне викривлення настає при невідповідності в зростанні носової перегородки і кісткової рамки, в яку вона вставлена. Зростання перегородки трохи випереджає зростання лицьового скелета, тому виникає її викривлення. Травматичне викривлення перегородки носа обумовлено неправильним зрощенням її уламків після травми.

Розрізняють три види деформації перегородки носа - викривлення, гребінь і шип; нерідко зустрічаються їх поєднання. У дорослих частіше за все мається на тій чи іншій мірі вираз викривлення або відхилення від середньої лінії носової перегородки, яке зазвичай не порушує носового дихання і тому не потребує лікування. Викривлення зустрічаються як у вертикальній, так і в горизонтальній площинах в передньому і задньому відділах перегородки. Деформація перегородки носа звужує носові ходи і тим самим ускладнює носове дихання: чим вираз викривлення, тим більше утруднено проходження повітря через ніс [228, 271].

Расулев С. Д. та співавт. [191] провели аналіз функціональних змін слизової оболонки носової порожнини при деформації перегородки носа і показали значне зменшення об'ємного потоку повітря у всіх хворих, а також зниження частоти у всіх зонах носової порожнини.

За даними літератури відомо, що у пацієнтів з деформацією носової перегородки спостерігаються алергічний риніт [93], зміни з боку вегетативної та серцево-судинної систем [65]. Вегетативна нервова система відіграє істотну роль в нервово-трофічному забезпеченні тканинної і клітинної життєдіяльності, бере активну участь у розвитку адаптивних і компенсаторно-приспосувальних реакцій. При порушенні її в органах і

тканинах розвиваються дистрофії, що призводять до зміни їх будови, фізико-хімічних властивостей і функцій, а також до патологічних перебудов процесів росту, розвитку і диференціювання тканинних елементів [65].

Аденоїдні вегетації проявляються гіпертрофією носоглоткової мигдалини [4]. Клінічні спостереження показують, що часто причиною швидкого збільшення аденоїдів є інфекційні хвороби (кір, коклюш, скарлатина, дифтерія, грип та ін.), що викликають запальну реакцію з боку слизової оболонки носоглотки і дають поштовх до розвитку гіпертрофії глоткової мигдалини.

В окремих ланках лімфаденоїдного кільця глотки можливе виникнення двох різних за характером процесів - гіпертрофічного і запального. Хоча гіпертрофія лімфаденоїдної тканини - це реакція на інфекційний початок, все ж різниця між цими станами клінічно визначається чітко. Так, в одних випадках має місце стійка гіпертрофія тканини, в якій відсутнє запалення, в інших - переважають явища запалення, іноді в невеликих за розміром мигдалинах. При запальному характері захворювання лимфаденоїдної тканини глотки скарги носять інший характер [4].

Морфологічно аденоїди представлені у вигляді пухлиноподібної маси блідо-рожевого кольору, що розташовується на широкій основі в області купола носоглотки.

Риносинусити – це запалення слизової оболонки носа і навколоносових пазух. Запальний процес призводить до набряку слизової оболонки навколоносових пазух, що утруднює дихання. Машкова Т.А., Мальцев А.Б. [131] показали, що порушення носового дихання при риносинуситі призводить до порушення кислотно-лужної рівноваги, показники якого (PCO_2 і PO_2) значно відрізняються від нормативних, що свідчить про наявність гіпоксії у даного контингенту хворих.

Залежно від тривалості хвороби риносинусити поділяють на: гострий (тривалість хвороби менше 12 тижнів і повне зникнення симптомів після одужання); рецидивний (від 1 до 4 епізодів гострого риносинуситу на рік;

хронічний (наявність симптомів протягом більш ніж 12 тижнів) [59, 100,102, 166].

Залежно від етіологічних чинників гострі і рецидивуючі риносинусити поділяють на: вірусні, бактеріальні, грибкові. Хронічні поділяють на бактеріальні, грибкові, змішані [102].

Враховуючи особливості патогенезу розрізняють: внутрішньолікарняний, одонтогенний, поліпозний, який розвинувся на фоні імунодефіцитних станів риносинусити, гостра (блискавична) форма мікозу навколоносових пазух, асоційована з несприйманням аспіріну [77,114, 166].

Основним етіологічним фактором гострого бактеріального риносинуситу вважаються *Streptococcus pneumoniae* і *Haemophilus influenzae*. Серед інших збудників називають *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans* і ін. Основними анаеробними збудниками риносинуситу є анаеробні стрептококи. Грибкові синусити частіше викликаються грибами *Aspergillus* (в більшості випадків *A. fumigatus*), рідше - *Candida*, *Alternaria*, *Bipolaris* і др. Гостра інвазивні форма мікозу навколоносових пазух найбільш часто обумовлена грибами сімейства *Mucoraceae*: *Rhizopus*, *Mucor* і *Absida* [59].

Причини риносинусита хронічного: нелікований або не до кінця вилікований гострий риносинусит, викривлення носових перегородок, хвороби зубів верхньої щелепи, алергія, паління [59, 166].

Основні симптоми хронічного риносинуситу: постійна закладеність носа, гнійні виділення з носа, значне зниження нюху, відзначається стікання слизу по задній стінці глотки, гнусавість голосу, біль в горлі періодичного характеру, відчуття тяжкості в області лиця та лобних пазух, слъозотеча [59].

Фактори, що призводять до розвитку риносинусита: риніти, непереносимість нестероїдних протизапальних засобів, аномалії будови порожнини носа і навколоносових пазух, імунодефіцитні стани, ряд захворювань метаболічного характеру [166].

В окрему групу виділені поліпозні риносинусити. Поліпозний риносинусит - хронічне запальне захворювання слизової оболонки порожнини носа і навколоносових пазух, що характеризується утворенням і рецидивуючим зростанням поліпів, переважно з набряклою тканини, інфільтрованої еозинофілами [167].

Риносинусити відрізняються за гістологічною будовою: I. Набряклі: набрякла строма полипа, що містить невелику кількість фібробластів і сполучнотканинних волокон, за рахунок чого міжклітинний простір набуває губчастий, пухкий вид. II. Алергічні (еозинофільні): наявність у складі інфільтратів із значним числом еозинофілів, поряд з моноцитами і огрядними клітинами. III. Фіброзні: строма має щільну компакту будову, виконана великим числом фібробластів і оточуючих їх сполучнотканинних волокон. У стромі у великій кількості присутні судини різного калібру [161].

Причиною обструкції носових ходів, що призводять до порушення носового дихання, відносяться також чужорідні тіла, травматичні ушкодження [144].

При порушенні носового дихання, людина починає дихати через рот, що обумовлює розвиток сухості слизової оболонки ротової порожнини, що, в свою чергу, збільшує ризик розвитку стоматологічної патології, серед якої карієс і запальні захворювання пародонту [121,185,194, 229,249], а також інша патологія. Так, описаний клінічний випадок ретенції постійних різців у дитини з ротовим диханням, обумовленим порушенням носового дихання [222]. Крім того, ротове дихання може привести до змін росту щелепних кісток і лицьового скелета і, як наслідок, розвитку зубощелепних аномалій [15, 64, 117, 136].

У нормі, коли людина розслаблена, язик розташовується в області піднебіння, компенсуючи тим самим зовнішній тиск, який чинять м'язи щік. При ротовому диханні язик розташовується знизу, на дні ротової порожнини. Рот відкритий для здійснення ротового дихання. Це призводить до розвитку ряду зубо-щелепних аномалій, серед яких звуження верхньої щелепи і

збільшення нижньої щелепи, В зв'язку з цим з'являються скученість, проблеми з прикусом [46, 155].

Тому при лікуванні хворих з зубощелепними аномаліями, що супроводжуються функціональними порушеннями пропонується комплексний підхід, що враховує корекцію носових і ендоназальних структур для відновлення функції носового дихання.

За даними Ю. М. Воляк, В. І. Попович [46] найбільш актуальним для пов'язаності з зубощелепними аномаліями є викривлення носової перегородки (70,4%) і аденоїдні вегетації (65%), також вельми важливими є риносинусити різної етіології.

Узагальнюючи дані цього розділу, необхідно підкреслити, що одним з ключових чинників патології носа є відсутність повноцінного носового дихання, що приводить до розвитку гіпоксії організму.

1.3 Роль гіпоксії в розвитку захворювань тканин пародонту

Гіпоксія - кисневий голод - означає знижений вміст кисню в організмі або окремих органах і тканинах. Виникає при нестачі кисню у повітрі, що вдихають і в крові, а також при порушенні біохімічних процесів тканинного дихання, що призводять до недостатності біологічного окислення і викликають різні патологічні стани, починаючи з внутрішньоутробного розвитку [42, 105, 122, 203, 319, 391].

Гіпоксії класифікують з урахуванням етіології, вираженості розладів, швидкості розвитку і тривалості. За етіології виділяють дві групи гіпоксичних станів: екзогенні та ендогенні гіпоксії [243].

Екзогенний тип гіпоксії (нормо- та гіпобарична) виникає внаслідок зменшення парціального тиску кисню у повітрі, що вдихають. Патогенетичною основою екзогенного типу гіпоксії в усіх випадках є артеріальна гіпоксемія, тобто зменшення напруги кисню в плазмі

артеріальної крові, що приводить до недостатнього насичення гемоглобіну киснем і загальним змістом його в крові. Одним із прикладів може бути гіпоксія, пов'язана з імунотерапією злоякісних пухлин [359].

Серед ендогенних гіпоксій виділяють наступні типи: тканинна (або первинно-тканинна) [330], дихальна (респіраторна) [328] і серцево-судинна (циркуляторна, перевантажувальна, кров'яна). Тканинний тип гіпоксії розвивається внаслідок порушення здатності клітин поглинати кисень (при нормальній його доставці в клітини) або у зв'язку зі зменшенням ефективності біологічного окислення в результаті роз'єднання окислення і фосфорилування. Утилізація кисню (O_2) тканинами може ускладнюватися в результаті дії різних інгібіторів ферментів біологічного окислення, несприятливих фізико-хімічних змін їх дії, порушення синтезу ферментів і дезінтеграції біологічних мембран клітини. Інгібування ферментів може відбуватися трьома основними шляхами: 1. специфічне зв'язування активних центрів ферменту, наприклад, дуже активне зв'язування тривалентного заліза окисленої форми гемінфермент іоном CN^- при отруєнні ціанідами, придушення активних центрів дихальних ферментів іоном сульфіді, деякими антибіотиками та ін .; 2. зв'язування функціональних груп білкової частини молекули ферменту (іони важких металів, алкілюючі агенти); 3. Конкурентне гальмування шляхом блокади активного центру ферментів «псевдосубстратами», наприклад, інгібування сукцинатдегідрогенази малонової і іншими дікарбоновими кислотами.

Дихальний (респіраторний) тип гіпоксії виникає в результаті недостатності газообміну в легенях у зв'язку з альвеолярною гіповентиляцією, порушеннями легеневого кровотоку, вентиляційно-перфузійними співвідношеннями, надмірним поза- і внутрішньолегочним шунтуванням венозної крові при недостатній дифузії кисню в легенях. Патогенетичною основою респіраторної гіпоксії, так само як і екзогенної, є артеріальна гіпоксія, яка в більшості випадків поєднується з гіперкапнією.

До цього типу гіпоксії слід віднести і легеневу недостатність, що розвивається на тлі запалення легенів, викликаного дією коронавірусу (Covid 19) [216].

Серцево-судинний (циркуляторний) тип гіпоксії [51, 376] розвивається при порушеннях кровообігу, що призводять до недостатнього кровопостачання органів і тканин і, отже, до недостатнього їх постачання киснем. Особливе місце займає гіпоксія, яка пов'язана з порушенням транспорту кисню в клітини на позасудинній ділянці мікроциркуляторної системи: периваскулярному, міжклітинному і внутрішньоклітинному просторах, базальної і клітинної мембранах. Така форма гіпоксії виникає при погіршенні проникності мембран для кисню, при інтерстиціальному набряку, внутрішньоклітинної гіпергідратації та інших патологічних змінах міжклітинного середовища. Циркуляторна гіпоксія може носити локальний характер при недостатньому приливі крові до окремого органу чи ділянки тканини або недостатчі відтоку крові при ішемії, венозної гіперемії.

Кров'яний (геміческий) тип гіпоксії виникає в результаті зменшення ефективної кисневої ємності крові внаслідок недостатнього вмісту гемоглобіну при анеміях [50].

Є безліч наукових робіт, які свідчать про вплив гіпоксії на розвиток запальних захворювань пародонту [50, 53, 149, 196, 199, 252, 331, 332, 333]. При цьому акцент ставиться на гіпоксії, що розвилася в організмі на системному рівні. Дослідження показують, що перші клінічні симптоми патології пародонту розвиваються на тлі змін капілярів і появи метаболічних і структурних ознак пошкодження тканин, обумовлених, в тому числі, і гіпоксією тканин, що оточують зуб [252].

Хайдар Д.А. і Кульченко А.Г. [252] проведеними дослідженнями виявили кореляцію між рівнем гіпоксії тканин пародонта і тяжкістю перебігу хронічного генералізованого пародонтиту (ХГП). Автори показали, що зміни тканин пародонту при ХГП супроводжуються пригніченням функціональної активності еритроцитів з розвитком гіпоксії.

У хворих, на хронічний генералізований пародонтит, спостерігається 2 типи гіпоксії: тканинна і циркуляторна [50, 326]. При цьому слід розрізняти гіпоксію тканин пародонта, не пов'язану з соматичними захворюваннями, і яка розвивається на тлі соматичної патології.

При пародонтиті, не пов'язаному з соматичними захворюваннями, в тканинах пародонта розвиваються 2 процеси: порушення мікроциркуляції (МЦ), що відносяться до циркуляторної гіпоксії і пригнічення активності ензимів дихання (вторинна тканинна гіпоксія). Вторинна тканинна гіпоксія виникає в результаті невідповідності між швидкістю доставки кисню і потребою в ньому тканин на тлі порушень судинної стінки, порушень МЦ, патологічних змін клітинних мембран.

Дослідження свідчать, що соматична патологія сприяє розвитку патології пародонту, в першу чергу, за рахунок нестачі кисневого харчування тканин. Розвинута тканинна гіпоксія запускає каскад метаболічних порушень, що приводить до порушення локальної мікроциркуляції [252].

Показані механізми розвитку пародонтопатій, обумовлених гіпоксією тканин пародонта, при ряді захворювань: хронічних обструктивних захворюваннях легенів, метаболічному синдромі, при патології серцево-судинної системи (гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, атеросклероз) [195,196, 200].

При гіпертонічній хворобі патологія пародонта спочатку пов'язана з впливом циркуляторної гіпоксії, а саме з порушенням кровообігу у великому колі. У таких хворих циркуляторна гіпоксія є пусковим механізмом пародонтиту, а зрив метаболічної компенсації настає вже при II-му ступені захворювання. Але, в подальшому артеріальна гіпертензія супроводжується тканинною гіпоксією, яка ініціює окисну модифікацію білків і ліпідів, з активацією патологічного апоптозу, що запускає механізми ремоделювання органів-мішеней і формує запально-дегенеративних модифікацію тканин пародонта як морфологічний субстрат ремоделювання. Це дозволяє

розглядати пародонт як орган-мішень ремоделювання при гіпертонічній хворобі [196].

Атеросклероз характеризується судинними змінами, що приводять до тканинної гіпоксії. Прояви в ротовій порожнині найбільш виражені в пародонті, що супроводжуються прогресуючою резорбцією кісткової тканини [288].

Дуже важливим є те, що патологія пародонта може розвиватися на тлі гіпоксії, обумовленої порушенням носового дихання з переважним ротовим диханням. При цьому, респіраторна гіпоксія, що розвивається запускає всі механізми розвитку запальних захворювань ротової порожнини [150, 209, 374].

Так, Саркісов А.К. [209] у своїй роботі показав прямий взаємозв'язок між запальними захворюваннями пародонту і хронічним ринусинуситом, де на 1-е місце причинно-наслідкового зв'язку виведена гіпоксія, зумовлена порушенням носового дихання.

Останнім часом з'явився такий термін, як екологічна гіпоксія, яка несе серйозні зміни всього організму, в тому числі, і пародонту. Під час експерименту на тваринах показали вплив надлишку свинцю, особливо на тлі природної високогірній гіпоксії, в тканинах пародонту, що проявилися прогресуючою резорбцією альвеолярної кістки [279]. При цьому наголошується, що сама по собі високогірна гіпоксія сприяє гіпоксії тканин пародонта, і, як наслідок, розвитку пародонтиту [317].

Доведено зв'язок між психологічним стресом і тканинною гіпоксією пародонту, причому, чим більше і довше спостерігаються прояви стресу, тим більше ступінь деструктивних проявів [78, 383].

В цілому розвиток запально-дистрофічного процесу в пародонті на тлі гіпоксії включає багато механізмів, що призводять до наростання функціональної активності остеокластів з подальшою резорбцією кістки альвеолярного відростка.

Один з головних механізмів впливу гіпоксії на тканини це активація процесів перекисного окиснення ліпідів, з накопиченням недоокиснених продуктів, активних форм кисню [5, 47,81].

Активація вільнорадикального окиснення (ВРО) в тканинах пародонта сприяє накопиченню недоокиснених продуктів і супроводжується зміною рН клітин ендотелію судин з розвитком метаболічного ацидозу і зміни властивостей клітинних мембран. Тканини пародонту втрачають здатність підтримувати гомеостаз на фізіологічному рівні, при цьому викликаючи активацію процесів резорбції кістки і деструкцію колагенових волокон [47].

При оцінці впливу ПОЛ на тканини пародонту вважається, що важливу роль відіграє співвідношення з антиоксидантним захистом. При зриві антиоксидатного захисту (АОЗ) ВРО в пародонті розвивається лавиноподібно, підвищується рівень ПОЛ фосфоліпідів клітинних мембран з деструкцією останніх і вивільненням ендогенних токсинів [20, 45,47]. Однак дослідження інших вчених показують, що накопичення активних форм кисню, активізуючи систему антиоксидантного захисту, навпаки, збільшують деструкцію пародонтальних тканин [195, 306, 345].

Особливо висока ймовірність розвитку дисбалансу між механізмами АОЗ і швидкістю ВРО при захворюваннях, що супроводжуються дисфункцією ендотелію, перш за все атеросклерозу. Перекисне окиснення фосфоліпідів клітинних мембран сприяє їх деструкції, пошкодженню клітин пародонту, що знижує стійкість тканин до ушкодження етіологічним фактором, в тому числі і мікробним впливом. Реалізація цих системних проявів ендотеліальної дисфункції в тканинах пародонта призводить до формування хронічного запалення і розвитку стійких мікроциркуляторних порушень [326].

Однак цей механізм деструктивного впливу гіпоксії на тканини пародонту включає ряд взаємопов'язаних змін на клітинному рівні [148,149].

Розвиток запально-дистрофічних змін в пародонті на тлі гіпоксії дуже широко вивчається в експерименті і в клініці. Сучасні дослідження

дозволили виявити вплив хронічної безперервної гіпоксії в альвеолярній кістці і її кореляції з запальними маркерами, які грають ключову роль в розвитку гіпоксії і, як наслідок, ураження тканин пародонту.

В першу чергу, це безпосередньо пов'язано з окисом азоту (NO) - потужним поліфункціональним біологічним посередником в усіх органах і тканинах людини і тварин. NO ініціює функції розвитку і безліч захисних і гомеостатичних механізмів шляхом безпосереднього прямого впливу або активації внутрішньоклітинної сигналізації. В умовах дефіциту кисню може активуватися нітротредуктазний механізм синтезу NO, пов'язаний з відновленням іонів NO_2^- - в оксид азоту. NOсінтазний механізм забезпечує ендогенний синтез NO, іонів NO_2^- - і NO_3^- , а висока активність нітротредуктазних систем (NOS) створює умови для функціонування замкнутого циклу, названого циклом оксиду азоту [192]. Одна з ізоформ NOS - індукцібельная (iNOS). Встановлено, що, чим вище активність iNOS в яснах і кістці альвеолярного відростка, тим більше виражені процеси резорбції [148, 316, 340].

Клітинно-молекулярні механізми деструкції кістки, в тому числі і альвеолярного відростка, безпосередньо пов'язані з прозапальними цитокінами, зокрема, ФНП-А і ІЛ-1 [207, 338]. Вони мають кістково-резорбтивну активність через систему пошкодження RUNX2 (Runx2 - Runt-пов'язаний транскрипційний фактор 2), що є молекулярними мішенями кісткового ремоделювання [347]. В експерименті чітко показано, що в умовах хронічної гіпоксії знижується присутність RUNX2 в кістці і збільшується деструкція альвеолярної кістки [312].

Показано також, що такий прозапальний маркер, як церулоплазмін, сам по собі здатний викликати гіпоксію в тканинах з подальшим виробництвом радикалів кисню і розвитком агресивного періодонтиту [323].

Наступний маркер деструкції пародонту - матриксні металлопротеїнази-сімейство позаклітинних цинкзалежних ендопептідаз, здатних руйнувати усі типи білків позаклітинного матриксу. Вони грають важливу роль в

ремоделюванні тканин, в тому числі, кісткової, а також, ангіогенезі, проліферації, міграції та диференціації клітин, апоптозі, стримуванні зростання пухлин [387]. В роботі Song A.M. і співавт. [307] показано, як гіпоксія тканин пародонта збільшує вміст ММР і інгібіторів тканини матричної металопротеїнази (TIMP) в фібробластах при пародонтиті.

Дослідженнями встановлено, що тканинна гіпоксія безпосередньо може бути пов'язана з появою індукційного фактора (HIF) [269, 148].

Цей транскрипційний фактор вперше був ідентифікований Грегом Семензой з колегами з університету Джона Хопкінса в Балтіморі в 1992 році як регулятор експресії еритропоєтину [371]. Він активується в фізіологічно важливих місцях регуляції кисневих шляхів, забезпечуючи швидкі і адекватні відповіді на гіпоксичний стрес, включає гени, що регулюють процес ангіогенезу, вазомоторний контроль, енергетичний метаболізм, еритропоез та апоптоз [358, 366].

Слід зазначити, що індукційний гіпоксією фактор 1 альфа (HIF-1 α) і судинний фактор ендотеліального росту (VEGF) є білками, які стимулюють проліферацію і міграцію ендотеліальних клітин. Поява цих білків спостерігається при багатьох патологічних і запальних захворюваннях, зокрема, і при гіпоксії тканин пародонта. Вчені чітко показали збільшення вмісту позитивних клітин HIF в яснах у пацієнтів із запальними захворюваннями пародонту, зробивши висновок, що це гіпоксія модулює місцеву запальну реакцію епітеліальних клітин [329, 324, 334, 390, 391].

Пародонтальні патогени ініціюють захворювання і індукують запальну реакцію тканини. Гіпоксія може прискорити процес, продукуючи прозапальні фактори [355, 360].

Показано, що гіпоксія при безпосередній участі індукційного фактора HIF активізує бактерію *P. Gingivalis* [293, 327], викликає цитотоксичність через апоптоз і мітохондріальну дисфункцію [326, 329]. У літературі ми зустріли роботи, які стосуються впливу ліпополісахаридів на молекулярні механізми активізації HIF-1 α в умовах тканинної гіпоксії. Ліпополісахарид

(ЛПС), що володіє властивостями ендотоксину, є одним з компонентів клітинної стінки грамнегативних бактерій і перш за все ентеробактерій. Структура ланцюга ліпополісахарида визначає специфічність імунної відповіді тваринного організму на інфекцію певним штамом мікроорганізму. Результати досліджень Jian C. і співавт. [331] показали, що гіпоксичне середовище в тканинах, що оточують зуб, може збільшити імунну функцію клітин пародонтальної зв'язки, обумовлену ЛПС *P. gingivalis*. Інші автори на підставі отриманих результатів стверджують, що підвищення вмісту HIF-1 α в тканинах пародонта при гіпоксії здійснюється шляхом активізації цілеспрямованих генів, що включають циклооксигеназу 2 [349], а також шляхом нейтралізації толоподібних рецепторів (TLR4) - рецепторів з одним трансмембранним фрагментом, які розпізнають консервативні структури мікроорганізмів і активують клітинний імунну відповідь [343].

Останнім часом, представлені роботи, в яких для доказу впливу гіпоксії на тканини пародонту, використовуються стовбурові клітини. Kriebel K. і співавт. [280] вивчали вплив ряду бактерій (*Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis* і *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*), культивованих в анаеробних умовах, порівнянних з гіпоксією - на людські мезенхімальні стовбурові клітини (hMSCs) і постійні ясенні епітеліальні клітини (Ca9-22, HGPEC), і встановили, що стовбурові клітини стійкіші до шкідливої дії гіпоксії, ніж ендотелій судин пародонта, про що свідчила відсутність секреції прозапального інтерлейкіну IL-8. Було встановлено негативний вплив гіпоксії на диференціювання і мінералізацію остеогенних пародонтальних стовбурових клітин (PDLSC) [297, 308, 333,382]. Зроблено висновок, що дослідження стовбурових клітин можуть більш широко розкрити молекулярні механізми розвитку пародонтиту.

1.4 Методи профілактики та лікування захворювань пародонту

Профілактика захворювань пародонту, особливо на початковому етапі, є основою для попередження розвитку і прогресування деструктивних змін в пародонті. При цьому, серед інших методів, значне місце приділяється первинній профілактиці. Це, в першу чергу, раціональна гігієна ротової порожнини, як індивідуальна, так і професійна [86, 113, 158, 177, 267].

При проведенні індивідуальної гігієни ротової порожнини першочергове значення надається зубним пастам і ополіскувачам патогенетичної пародонтопротекторної спрямованості [8, 49, 241]. У контексті даної роботи особливий інтерес можуть представляти засоби гігієни, рекомендовані при сухості ротової порожнини [270], а також з вираженою антимікробною активністю [283].

За думкою багатьох вчених, одним із провідних етапів в профілактиці захворювань пародонту є регулярне проведення професійної гігієни ротової порожнини [108, 109, 357].

До лікування захворювань пародонту необхідний комплексний, але індивідуальний підхід, який передбачає як консервативні методи лікування, так і хірургічні реконструктивні методи з використанням остеопластичних матеріалів [60, 259], при цьому, втручання має бути поетапне, в залежності від стадії захворювання, кожна з яких включає різну дію [124, 129, 240, 241, 378], одночасно здійснюючи контроль за допомогою біомаркерів слини, наприклад, системи комплементу [300].

Першочергове значення має антисептична терапія [125]. Основними антисептиками, які застосовують в пародонтології, є хлоргексидин [9] і також такі протимікробні препарати, як «Метронідазол» [242], і антибіотики [133, 268, 392], або їх комплекс [268].

Багато приділяється уваги профілактиці та лікуванню захворювань пародонту при остеопорозі, в більшості випадків спостерігається при нестачі

секреції естрогенів. Так, показана ефективність колапана [170] та препарату, що резорбується - деносуаб [140].

Широке поширення набули комплексні біорегуляторні препарати [141, 274]. Вони впливають на організм малими дозами, ініціюють, активізують и регулюють захисні механізми, відновлюють процеси саморегуляції й детоксикації, при цьому не пригнічують імунітет [274]. Прикладами ефективності застосування таких препаратів в комплексі лікування пародонтиту є «Траумель С» [173]. Основні фармакологічні дії препарату «Траумель С» - протизапальна, антиексудативна, регенеруюча, знеболювальна, імунокорелююча. Ці властивості забезпечують 14 компонентів рослин, мінерального и тваринного походження. Доведено успішність застосування мексидола, енергостіма, рексода, реамберіна, цитофлавіна [33, 127, 141], а також вітамінно-антиоксидантних комплексів [160].

Цілком обгрунтованим є застосування фітопрепаратів [58, 90, 105, 106, 128, 189, 278, 286]. При цьому, велике поширення набуває новий науковий напрямок «Фармацевтичний ремейк», який представляє собою комплекс традиційних та інноваційних технологічних, аналітичних і фармакологічних операцій (моделей), що призводять до відродження раніше відомих лікарських форм та складу [150].

Для підвищення ефекту основного курсу лікування запальних захворювань пародонту застосовуються фізіотерапевтичні методи (електролікування, ультразвук, аерозольотерапія, світлолікування, вакуум-терапія, бальнео- і пелоїдотерапія, магнітно-лазерна терапія, КВЧ-терапія, масаж і ін.) [22, 124, 129, 135, 143, 165, 244]. Досить часто виникає необхідність в ортопедичному лікуванні [134].

У зв'язку з актуальністю проблеми циркуляторної гіпоксії тканин пародонтального комплексу з наступною активацією перекисного метаболізму серед інших патогенетичних механізмів, що призводять до прогресування хронічного генералізованого пародонтиту, більшість фахівців

пропонують при проведенні патогенетичної терапії застосовувати лікувально-профілактичні засоби з вираженою антиоксидантною та мембрано протекторною активністю [10, 11, 69,147, 203, 262, 284, 285]. Так, в метафілактиці генералізованого пародонтиту показана ефективність цитофлавіну [44], мексидолу [33,127], мелоксикаму [239] та ін.

При цьому важливим є відновлення порушеного носового дихання із застосуванням консервативного або хірургічного лікування. Пропонуються різні методи, наприклад, симпатокоррекція при вазомоторному риниті [152], іригація слизової оболонки носа сольовими розчинами [97, 238], спеціальними спреями [174] та ін. Важливою є і антибактеріальна терапія [178].

Висновок. Назальна обструкція призводить до порушення носового дихання і, як наслідок, недостатнього забезпечення киснем тканин організму на місцевому та на системному рівні.

Вплив гіпоксії на тканини пародонту значний і реалізується через механізми, які призводять до розвитку патології судин регіонального мікроциркуляторного русла з подальшим розвитком ендотеліальної дисфункції, порушенням транскапілярного обміну, розвитком дистрофії і деструкції альвеолярної кістки.

У зв'язку з актуальністю проблеми циркуляторної гіпоксії тканин пародонта з наступною активацією перекисного метаболізму серед інших патогенетичних механізмів, що призводять до прогресування хронічного генералізованого пародонтиту, необхідно проведення патогенетичної терапії, що включає лікувально-профілактичні засоби з вираженою антиоксидантною та мембранопротекторною активністю.

Усе зазначене послужило підставою для проведення досліджень, спрямованих на встановлення взаємозв'язку між порушеним носовим диханням, гіпоксією і розвитком запальних захворювань пародонту, а також розробки способу корекції виявлених змін в пародонті з урахуванням патологічного впливу гіпоксії на тканини пародонту.

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

1.Новицкая И.К. Гипоксия в патогенезе пародонтита (обзор литературы)/ И.К.Новицкая, М.Б.Друм, Н.В.Горбатовская // Вісник стоматології.- 2017.-№1.- С.69-75.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

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

Первине обстеження хворих проведено на базі Державної установи «Інститут оториноларингології ім.проф.О.С.Коломійченка Національної Академії Медичних Наук України», м. Київ.

Клінічні, рентгенологічні та лабораторні дослідження на базі Державної установи «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної Академії Медичних Наук України», м. Одеса: в консультативно-поліклінічному відділенні та в лабораторії розробки та досліджень засобів гігієни ротової порожнини;

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

Обсяг досліджень: в клінічних випробуваннях взяли участь 128 осіб, з них 108 – з порушенням носового дихання; в експерименті використано 53 лабораторних тварин, з них 37 білих щурів і 16 білих мишей стадного розведення. Проведено 968 лабораторних і 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 порожнини рота «Муміє». Всього використано 53 лабораторних тварин: 32 білих щурів масою 160-180 г, та 21 білі миші 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-6-ФДГ, СОД, КАТ, білок в гомогенатах);	256
	- показники мінерального обміну в сироватці і тканинах пародонту (ЛФ);	64
	- показників енергетичного обміну (ЛДГ- в сироватці і тканинах пародонту, СДГ і ЦХО – в тканинах пародонту);	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 «Муміє» (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 інгибувати 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 ($\text{G-SH} - \text{G-S-S-G}$) 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 фериціаніду 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 непрямым 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 дослідчених групах щурів і утворює для кожної групи варіаційний ряд.

2.2 Клінічні дослідження

Стоматологічне обстеження проводили у 128 пацієнтів віком від 18 до 56 років з патологією носа. Дані вводили в карту обстеження стану ротової порожнини за наступною схемою: після заповнення анкетних даних, а також внесення відомостей про наявність ЛОР патології, підтвердженої фахівцем, проводили збір анамнезу і вивчали соматичний статус (наявність або відсутність супутніх захворювань). У пацієнтів вивчали сатурацію за допомогою пульсоксиметра для виявлення гіпоксії [201]. Використаний пульсоксиметр моделі IP 22, сертифікований, з реєстраційним номером SN 19060400620.

2.2.1 Вивчення стану тканини пародонту.

Оцінка стану пародонту і гігієни ротової порожнини проводили із застосуванням спеціальних індексів і проб, згідно рекомендацій, викладених в монографії Данилевського Н.Ф., Борисенко А.В. [63], а також, за рекомендаціями ВООЗ.

Комплекс клініко -лабораторних досліджень включав: вивчення швидкості саливації для оцінки функціональної активності слинних залоз; вивчення гігієнічного стану ротової порожнини, а також клінічну оцінку

стану пародонту.

Основні напрямки клінічних досліджень і характеристика осіб, які взяли участь в конкретних дослідженнях, представлені в табл.2.2.

Таблиця 2.2

Кількість пацієнтів, які брали участь в дослідженнях

Групи пацієнтів	Кількість осіб	З них	
		Чоловіки	Жінки
Клінічна оцінка стану пародонта (n = 83)			
З ринопатологією	73	46	27
Без ринопатології	10	3	7
Клінічна оцінка ефективності застосування лікувально-профілактичного комплексу (n = 45)			
З ринопатологією			
До початку лікування	35	19	16
Через 6 міс.	25	14	11
Через 1 рік	24	13	11
Без ринопатології	10	4	6
Всього:	128	73	55

Для вивчення гігієнічного стану ротової порожнини використовували індекси Silness-Loe та Грін-Вермільйона.

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 ємності ротової рідини обчислювали, виходячи з того, що за одиницю ємності буферної суміші умовно прийнята ємність 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 ступінь 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.

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 борозні. 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 Грін-Вермильйона (Г-В) дозволяє оцінити стан гігієни ротової порожнини і зубів в цілому. Він заснований на фарбуванні зубних відкладень фарбувальними розчинами. Забарвлюється губна поверхня $\overline{6\ 1\ 4}$ зубів верхньої щелепи та язична поверхня $\underline{4\ 1\ 6}$ 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.

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

Наявність клиноподібного дефекту (КД) визначали візуально за допомогою зонда. При цьому діагноз ставили виходячи з того, що при рецесії

ясен спостерігається рівномірне горизонтальне зменшення її об'єму, а при наявності клиноподібного дефекту - збиток кісткової тканини у вигляді клина.

Розраховували індекс потреби в лікуванні хвороб пародонта-CPITN. 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 CPITN здійснюється за такими кодами: 0 - немає ознак захворювання; 1 - кровоточивість ясен після зондування; 2 - наявність над- і під ясенного «зубного каменю»; 3 – пародонтальна кишень глибиною 4-5 мм; 4 – пародонтальна кишень 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;

2.3 Схема проведення лікувально-профілактичних заходів

Всім пацієнтам проводили професійну гігієну порожнини рота і призначали індивідуальний гігієнічний комплекс, що складається із зубної пасти «Лавандосепт» і ополіскувача для порожнини рота «Лікувальні трави» (SPLAT).

Для клінічного застосування був розроблений лікувально-профілактичний комплекс, що включає спеціально розроблений гель «Муміє», вітамін Е, а також зубну пасту «Лавандосепт» і ополіскувач для

ротової порожнини «Лікувальні трави" (SPLAT) ». Також застосування кисневих коктейлів 1-2 рази на тиждень.

Гель для ротової порожнини «Муміє», до вмісту якого входить муміє - органо-мінеральний продукт в основному природньо-біологічного походження (див.розділ 4) (Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи № 1378/16 від 10.12.2019р.).

Обґрунтуванням для включення до складу комплексу зубної пасти «Лавандосепт» сприяло те, що паста містить ефірні олії лаванди, чебрецю, розмарину, які володіють, крім потужного бактерицидного ефекту, такими властивостями: протизапальною дією, чебрець нормалізує рН, рослинний фермент папаїн знижує утворення нальоту. Синергія активних олій рослин з солями цинку забезпечує антиоксидантний ефект. Фосфат кальцію знижує підвищену чутливість 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 бромелаїна 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].

Вітамін Е (UA / 0717/01/02 (27739) є потужним антиоксидантом. Це універсальний протектор клітинних мембран від окислювального пошкодження. Токоферол є не тільки антиоксидантом, але і антигіпоксантом. Він має здатність стабілізувати мітохондріальну мембрану і економити споживання кисню клітинами.

Відомо, що зрушення антиоксидантних систем при різних патологічних станах, у тому числі і гіпоксії, призводять до неконтрольованої активації ПОЛ [219, 220, 256]. Тому, призначення вітаміну Е при пародонтопатії, що обумовлено гіпоксією, є цілком обґрунтованим.

Схема застосування кожного компонента комплексу: професійна гігієна порожнини рота проводилася на 1-му стоматологічному прийомі до призначення основного комплексу і через 6 місяців. Далі було рекомендовано застосування: зубної пасти «Лавандосепт» щодня 2 рази в день вранці після сніданку і ввечері після вечері протягом всього періоду спостереження;

- ополіскувач "Лікувальні трави" 1 раз в місяць - 7 днів за схемою 10 мл 2 рази на день в проміжках між прийомами їжі; вітамін Е - 0,2 г (добова доза) 1 раз на день протягом місяця; гель «Муміє» - 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 пацієнтами проводилася навчальна програма для забезпечення правильного виконання кожного етапу застосування комплексу. Застосування кисневого коктейлю - 1-2 рази в тиждень.

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 Т-критерій Ст'юдента [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 $p < 0,001$, $t \geq 4,14$.

РОЗДІЛ 3

СТАН ТКАНИН ПАРОДОНТА У ОСІБ З ПОРУШЕННЯМ НОСОВОГО ДИХАННЯ

Порушення носового дихання спостерігається, насамперед, при назальній обструкції, причинами якої є інфекції верхніх дихальних шляхів, риніти різної етіології, синусити, гранулематозні утворення, викривлення носової перегородки і деформація структур носової порожнини, травма носа, сторонні предмети, пухлини носа [179].

Ці захворювання складають більше 50% від усіх патологій ЛОР - системи з доказом розвитку ендогенної гіпоксії (знижений вміст кисню в організмі або окремих органах і тканинах) внаслідок зниження газообміну, зменшення парціального тиску кисню в крові [131].

Встановлено, що при порушенні носового дихання, пов'язаного з ринопатологією, виникають зміни практично з боку всіх систем організму: дихальної, судинної систем, з боку крові, статевої сфери [19, 131, 161].

При порушенні носового дихання, також як і при гіпоксії системного характеру, страждають і тканини пародонту [50, 53, 149]. Згідно з висновками Surtel A. et al. [375], респіраторна гіпоксія запускає всі механізми розвитку запальних захворювань ротової порожнини, але більш за все проявляється у вигляді дисфункції ендотелію мікросудин пародонту.

Завданням даного розділу роботи став аналіз впливу порушення носового дихання на особливості клінічної картини і характер перебігу запальних захворювань тканин пародонту, а у хворих з різним ступенем розвитку і клінічними варіантами перебігу.

3.1 Клініко-лабораторне обстеження хворих з ЛОР-патологією, оцінка гігієнічного стану ротової порожнини й гомеостазу ротової рідини та стану тканин пародонту

Було вивчено стан пародонту у 73 осіб (вік від 18 до 56 років), які звернулися в ДУ «Інститут отоларінгології ім. проф. О.С.Коломійченка НАМН України» з наступною ринопатологією: викривлення носової перегородки, риносинусити різної етіології (хронічний перебіг), пухлини і кісти гайморової пазухи, які спостерігалися тривалий час (від 1 року до 20 років).

При зборі анамнезу основні скарги пацієнтів ми розподілили на дві групи: загальні і місцеві (з боку ротової порожнини) (табл.3.1).

Таблиця 3.1.

Основні скарги пацієнтів (n=73)

Загальні скарги	Кількість пацієнтів (n,%)	Скарги з боку ротової порожнини	Кількість пацієнтів (n,%)
Головний біль	59 (80%)	Сухість ротової порожнини	73 особи (100%)
Погіршення пам'яті	37 (50%)	Гіперстезія	49 осіб (67%)
Дратівливість	48 (65%)	Кровоточивість ясен	67 осіб (92%)
Проблеми зі сном	67 (91%)	Дисгевзія	51 особа (70 %)
Нічне храпіння	44 (60%)	Неприємний запах з рота	61 особа (83%)
Швидка втомлюваність, зниження працездатності	51 (70%)	Наявність косметичних дефектів (рецесії ясен, клиноподібні дефекти)	57 осіб (78%)

При аналізі основних скарг пацієнта, було виявлено, що більшість з них відзначає погіршення якості життя: стомлюваність і дратівливість, частий головний біль, порушення сну і пам'яті, які вони пов'язують з ЛОР патологією. Але, при більш детальному опитуванні, ми визначили, що порушення в ротовій порожнині більш виражені і проявляються у вигляді сухості, яку відчують в 100% випадків, що за собою тягне дисгевзію (при гіпосалівації порушується регенерація грибоподібних і жолобуватих сосочків) і галітоз (через порушення природнього очищення органів ротової порожнини). Гіперестезія на наш погляд розвивається за рахунок наявності безлічі некаріозних уражень – клиноподібних дефектів і рецесій ясен. Кровоточивість ясен, яка нетипово, найбільш виражена у фронтальному відділі теж впливає і на якість сприйняття їжі, і на розвиток галітоза і на косметичний стан ясен. Слід зазначити, що, незважаючи на наявність скарг, неприємних відчуттів з боку органів і тканин ротової порожнини за стоматологічною допомогою зверталися лише 37% (27 осіб.) пацієнтів.

При об'єктивному клінічному обстеженні у більшості оглянутих нами пацієнтів відзначався наліт на язиці, скупчення зубної бляшки і каменю, кровоточивість ясен більш виражено у фронтальній ділянці. У 89 % (65 осіб) обстежених діагностували хронічний катаральний гінгівіт, з них у 27% (20 осіб) він носив локалізований характер, у решти - генералізований 73% (53 осіб). У 53% обстежених клінічні ознаки вказують на наявність запально-дистрофічного процесу генералізованого характеру. У той же час, серед оглянутих було 4 випадки атрофічного гінгівіту, який супроводжували клиноподібні дефекти і підвищена стертість фронтальної групи зубів, у 2-х з них відзначалися V -подібні рецесії 36 і 46 зубів, що свідчило про розвиток у них дистрофічного процесу.

Найбільш доступними клініко-лабораторними тестами, які вказують на перші інформативні ознаки гіпоксичного стану та зміни неспецифічної реактивності є загальний аналіз крові та оксигенометрія.

Ми проаналізували показники крові та дані пульсоксиметрії 21 особи 25-35 років (табл.3.2), яких розподілили на дві групи: 1-у склали пацієнти з тривалістю ЛОР-захворювання до 5 років, 2-у: пацієнти з тривалістю ЛОР-захворювання від 5 до 11 років.

Таблиця 3.2 .

Показники клінічного аналізу крові та сатурації у пацієнтів з порушенням носового дихання в залежності від тривалості ЛОР захворювання (n=21)

Тривалість ЛОР-захворювання (роки)	Кількість еритроцитів (т/л)	Гемоглобін (г/л)	Кількість лейкоцитів (г/л)	ШОЕ (мм/год)	Сатурація (%)
до 5 років (n = 10)	$4,7 \pm 0,06$	$140,9 \pm 2,0$	$6,46 \pm 0,23$	$6,1 \pm 0,5$	$96 \pm 3,5$
5-11 років (n = 11)	$3,91 \pm 0,06$ P < 0,05	$120,4 \pm 2,3$ P < 0,001	$6,55 \pm 0,33$ P > 0,05	$13,2 \pm 1,9$ P < 0,001	$89 \pm 2,3$ P < 0,05

Примітка: P - показник достовірності, розрахований по відношенню до 1 групи

Представлені в таблиці 3.2 дані свідчать про вираженні відмінності показників крові та сатурації у осіб з тривалим стажем порушення носового дихання. Зниження гемоглобіну і підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), а також показники пульсоксиметрії перебувають достовірних змін у хворих, тривалість ЛОР захворювань яких перевищує 5 років, в порівнянні з особами, стаж ЛОР-захворювання яких склав до 5 років, що вказує на наявність хронічного запального і гіпоксичного процесу в організмі. Найвищі показники ШОЕ виявлено у хворих з хронічним перебігом ГП I-го ступеня 8-11 річним стажем риносинуту і поліпозу порожнини носа (5 осіб). А найнижчі показники гемоглобіну зафіксовані у 4 осіб з 8-11- річним стажем захворювання.

Щоб визначити залежність вираженості деструктивних процесів в пародонті від конкретної ринопатології, пацієнти були розподілені на 3 нозологічні групи: 1-ша - з викривленням носової перегородки; 2-га - з патологічними утвореннями в носових ходах і синусах (поліпоз, кіста, пухлини); 3-тя - з хронічними запальними захворюваннями (риніти, синусити). Крім того, було проведено порівняльний аналіз показників стану пародонта залежно від вікового діапазону (18- 40 років і 41 - 56 років), а також стажу захворювання (1-4 роки і 5 і більше років).

Результати досліджень стану тканин пародонта, ротової рідини і функціональної активності слинних залоз, поширеності некаріозних уражень в групах з різною нозологічною патологією представлені в табл. 3.3-3.6.

Дослідження показали, що середні значення швидкості салівації були нижче норми (0,5 мл/хв), причому істотної різниці в 3-х групах не спостерігалось, що свідчило про те, що у пацієнтів з ротовим диханням відзначалася гіпосалівація II - III ступеня.

Наступний з вивчених показників - рН в ротовій рідині - відповідав показникам підвищеної кислотності, що є небезпечною діагностичною ознакою. Істотних відмінностей між групами не виявлено ($p > 0,05$).

Оцінка гігієнічного стану (табл.3.4), виходячи з показників індексу Грін-Вермільйона, вказувала на поганий рівень гігієни ротової порожнини (2,9-3,3) - відповідно до інтерпретації показників інтенсивності зубного нальоту). Відмінності між групами в віковому аспекті несуттєві.

Неприємний запах з рота (галітоз) відчувався більш ніж у половини осіб і понад усе (80%) в групі з патологічними утвореннями носа.

У віковому аспекті він превалював у старшій досліджуваній групі (41- 56 років): і був зафіксован у понад 80% випадків, причому при різній назальній патології. При індивідуальному розгляді між 3-ма вищевказаними показниками простежувався зв'язок: *зниження швидкості салівації - зниження рівня гігієни - зростання проявів галітозу*.

Таблиця 3.3

**Функціональна активність слинних залоз і рН ротової рідини в осіб
з порушенням носового дихання**

Показники	Нозологічні групи ЛОР-захворювань		
	Викривлення носової перегородки (n =51)	Патологічні утворення (поліпоз, кіста, пухлини) (n=10)	Запальні захворювання (риносинусити) (n=12)
	З них: 18-40 років (n =32); 41 - 56 років (n=19) *	З них: 18-40 років (n=4); 41 - 56 років (n= 6)*	З них: 18-40 років (n=7); 41 - 56 років (n=5)*
1	2	3	4
Швидкість салівації (мл/хв)	0,31 ± 0,04	0,37±0,05 P ₁ > 0,05	0,32 ± 0,04 P ₁ > 0,05
<i>з них 18-40 років</i>	0,35 ± 0,03	0,38 ± 0,06	0,34 ± 0,04
<i>з них 41- 56 років</i>	0,26 ± 0,04 P ₂ > 0,05	0,36 ± 0,04 P ₂ > 0,05	0,30 ± 0,03 P ₂ > 0,05
рН ротової рідини, од	6,1 ± 0,6	6,0 ± 0,7 P ₁ > 0,05	5,9 ± 0,6 P ₁ > 0,05
<i>з них 18-40 років</i>	6,0 ± 0,5	6,1 ± 0,7	6,0 ± 0,6
<i>з них 41- 56 років</i>	6,1 ± 0,6	5,9 ± 0,7 P ₂ > 0,05	6,1 ± 0,6 P ₂ > 0,05

Примітка. P₁ – показник достовірності, розрахований по відношенню до групи «викривлення носової перегородки»; P₂ - розрахований по відношенню до групи «вік 18-40 років»; * - кількість осіб в підгрупах по всіх клінічних показниках; ** -% розрахований по відношенню до кількості осіб в конкретній віковій групі

Таблиця 3.4

Індекси гігієни і галітоза у осіб з порушенням носового дихання

Показники	Нозологічні групи ЛОР-захворювань		
	Викривлення носової перегородки (n=51)	Патологічні утворення (поліпоз, кіста, пухлини) (n=10)	Запальні захворювання (риносинусити) (n=12)
	3 них: 18-40 років (n = 32); 41 - 56 років (n= 19) *	3 них: 18-40 років (n = 4); 41 - 56 років (n= 6) *	3 них: 18-40 років (n = 7); 41 - 56 років (n= 5) *
1	2	3	4
ІГ (Г-В)	2,8± 0,3	2,9± 0,4 P> 0,05	2,7± 0,3 P> 0,05
з них 18-40 років	2,7± 0,3	2,6± 0,3 P>0,05	2,5± 0,2 P>0,05
з них 41- 56 років	2,9±0,3 P ₂ >0,05	3,3±0,5 P ₂ >0,05	2,9 ± 0,4 P ₂ >0,05
Галітоз (% спостережень)	27 осіб (53%)	8 осіб (80%)	6 осіб(50%)
з них 18-40 років	11осіб (34%) **	3 особи (75%)**	2 особи (26%)**
з них 41- 56 років	16 осіб (84%) **	5 осіб (83%)**	4 особи (80%)**

Примітка. P₁ - показник достовірності, розрахований по відношенню до групи «викривлення носової перегородки»; P₂ - розрахований по відношенню до групи «вік 18-40 років»; * - кількість осіб в підгрупах по всіх клінічних показниках; ** -% розрахований по відношенню до кількості осіб в конкретній віковій групі

В усіх групах індексна оцінка стану тканин пародонта (табл.3.5) в середньому вказувала на наявність запального процесу початкового ступеня: показник РМА перевищував 25%, проте в групі пацієнтів з патологічними

утвореннями носа цей показник був значно нижче (відмінності достовірні), ніж в групі пацієнтів з викривленням носової перегородки ($P < 0,01$). Глибина пародонтальної кишені склала 2-3 мм, кровоточивість ясен 1-2 бали. Індекс CPITN в усіх групах був більше 1 і наближався до 2.

Таблиця 3.5

Стан пародонта у осіб з порушенням носового дихання

Клінічні показники	Нозологічні групи ЛОР-захворювань		
	Викривлення носової перегородки (n=51)	Патологічні утворення (поліпоз, кіста, пухлини) (n=10)	Запальні захворювання (риносинусити) (n=12)
	3 з них: 18-40 років (n=32); 41-56 років (n=19) *	3 з них: 18-40 років (n=4); 41-56 років (n=6) *	3 з них: 18-40 років (n=7); 41-56 років (n=5) *
1	2	3	4
РМА (%)	37,5 ± 4,4	25,1 ± 2,7 $P_1 < 0,01$	26,5 ± 3,4 $P_1 > 0,05$
<i>з них 18-40 років</i>	32,2 ± 3,3	22,5 ± 3,2	25,4 ± 3,4
<i>з них 41- 56 років</i>	42,6 ± 5,5 $P_2 > 0,05$	27,7 ± 4,3 $P_2 > 0,05$	27,6 ± 3,4 $P_2 > 0,05$
Глибина пародонтальної кишені (мм)	2,8 ± 0,3	2,5 ± 0,03 $P_1 > 0,05$	2,8 ± 0,4 $P_1 > 0,05$
<i>з них 18-40 років</i>	2,2 ± 0,3	2,3 ± 0,3	2,5 ± 0,3
<i>з них 41- 56 років</i>	3,4 ± 0,4 $P_2 < 0,03$	2,7 ± 0,3 $P_2 > 0,05$	3,1 ± 0,4 $P_2 > 0,05$
Кровоточивість ясен (бали)	1,36 ± 0,14	1,44 ± 0,16 $P_1 > 0,05$	1,51 ± 0,17 $P_1 > 0,05$

Продовження таблиці 3.5

1	2	3	4
Кровоточивість ясен (бали)	$1,36 \pm 0,14$	$1,44 \pm 0,16$ $P_1 > 0,05$	$1,51 \pm 0,17$ $P_1 > 0,05$
з них 18-40 років	$1,28 \pm 0,13$	$1,46 \pm 0,16$	$1,49 \pm 0,15$
з них 41- 56 років	$1,43 \pm 0,15$ $P_2 > 0,05$	$1,43 \pm 0,15$ $P_2 > 0,05$	$1,53 \pm 0,19$ $P_2 > 0,05$
CRITN (коди)	$1,8 \pm 0,13$	$1,6 \pm 0,17$ $P_1 > 0,05$	$1,7 \pm 0,18$ $P_1 > 0,05$
з них 18-40 років	$1,2 \pm 0,11$	$1,1 \pm 0,12$	$1,2 \pm 0,14$
з них 41-56 років	$2,4 \pm 0,15$ $P_2 < 0,02$	$2,1 \pm 0,22$ $P_2 < 0,003$	$2,3 \pm 0,24$ $P_2 < 0,02$

Примітка. P_1 - показник достовірності, розрахований по відношенню до групи « викривлення носової перегородки »; P_2 - розрахований по відношенню до групи « вік 18-40 років »; * - кількість осіб в підгрупах по всіх клінічних показників; ** -% розрахований по відношенню до кількості осіб в конкретній віковій групі

Дані таблиці 3.6 свідчать, що в більш ніж 50% випадків спостерігалася рецесія ясен. Найбільша кількість осіб з клиноподібними дефектами зубів було зафіксовано у пацієнтів з викривленням носової перегородки. Однак це усереднені показники молодих людей та осіб старшого віку. Тому, далі ми порівнювали показники у віковому аспекті.

В усіх групах, у осіб старшого віку в порівнянні з більш молодим віком, відмінності спостерігалися за більшістю показників: швидкість саливації відповідала 2-3 ступеню гіпосаливації, і був зафіксований 1 випадок ксеростомії, інтенсивність запалення (РМА) - вище на 24,4%, глибина пародонтальної кишені більше на 25% , рецесія ясен і клиноподібні дефекти зубів зустрічалися частіше.

Що стосується показників індексу CRITN, всі пацієнти старших вікових груп потребували на пародонтологічне лікування.

Таблиця 3.6

Некаріозні ураження у осіб з порушенням носового дихання

Клінічні показники	Нозологічні групи ЛОР-захворювань		
	Викривлення носової перегородки (n =51)	Патологічні утворення (поліпоз, кіста, пухлини) (n= 10)	Запальні захворювання (риносинусити) (n = 12)
	З них: 18-40 років (n= 32); 41 - 56 років (n= 19) *	З них: 18-40 років (n= 4); 41 - 56 років (n= 6) *	З них: 18-40 років (n = 7); 41 - 56 років (n= 5) *
Рецесія ясен (к-ть осіб,%)	18осіб (36%)	4 особи(40%)	4особи(33%)
з них 18-40 років	8 осіб (25%) **	2 особи (50%) **	1 особа (14%) **
з них 41- 56 років	10 осіб (53%) **	2 особи (50%) **	3 особи (60%) **
Клиноподібний дефект (к-ть осіб,%)	26 осіб (51%)	3 особи (30%)	2 особи (17%)
з них 18-40 років	12 осіб (37,5%) **	1 особа (25%) **	1 особа (43%) **
з них 41- 56 років	14 осіб (73,4%) **	2 особи (33%) **	1 особа (60%) **

Примітка. P_1 – показник достовірності, розрахований по відношенню до групи «викривлення носової перегородки»; P_2 - розрахований по відношенню до групи «вік 18-40 років»; * - кількість осіб в підгрупах по всіх клінічних показників; ** -% розрахований по відношенню до кількості осіб в конкретній віковій групі

Відзначається, що, достовірні відмінності у осіб старшого віку спостерігалися тільки за наступними показниками: в групі старшого віку з викривленням носової перегородки глибина пародонтальної кишені була вище ($P<0,03$) і за показником CRITN вони частіше потребували на пародонтологічне лікування ($P<0,02$). Особи старшої вікової групи з патологічними утвореннями носа і риносинуситом достовірно частіше

потребували на спеціальне пародонтологічне лікування (SPITN: $P < 0,003$ і $P < 0,02$ - відповідно).

У зв'язку з тим, що в групах осіб з назальною обструкцією був виявлений низький рівень гігієни ротової порожнини, були проведені дослідження для визначення залежності між інтенсивністю формуванням зубного нальоту і рівнем салівації.

Дослідження проводилися в порівняльному аспекті з особами без ринопатології, у яких швидкість салівації була в межах норми.

Суть досліджень полягала в тому, що наявність зубного нальоту визначали одразу після чистки зубів, через 8 годин і через 24 години після чищення зубів. Для цього обрали індекс Грін-Вермільйона.

Для досліджень були обрані 20 осіб: 10 осіб без ринопатології і швидкістю салівації в межах 0,5 мл/хв. і 10 осіб з ринопатологією і швидкістю салівації менше 0,5 мл/хв.

Результати досліджень представлені в табл. 3.7

Дослідження показали, що в осіб без ринопатології швидкість салівації наближалася до нормальних значень, а в осіб з ринопатологією середні показники вказували на наявність гіпосалівації I - II ступеня.

Відразу після чистки зубів показник інтенсивності відкладення зубного нальоту - індекс Грін-Вермільйона - в обох групах вказував на - добрий гігієнічний стан ротової порожнини (0-1 бал).

Через 8 годин і 24 години після чищення зубів в групі без ринопатології ГІ дещо збільшився, але все ще вказував на задовільний гігієнічний стан порожнини рота (1-2 бали). У осіб з ринопатологією цей показник вказував на більш високий рівень скупчення зубного нальоту, особливо, через 24 години. Відмінні дані по відношенню до осіб без ринопатології достовірні.

Отже, швидкість та інтенсивність формування зубного нальоту у осіб з ринопатологією була вище, ніж в осіб без порушенням носового дихання.

У більшості випадків простежувалася така закономірність: сухість у роті - в'язка слина - збільшення кількості зубного нальоту - неприємний запах з ротової порожнини.

Таблиця 3.7

Інтенсивність формування зубного нальоту в залежності від рівня салівації.

Досліджуваний показник	Відразу після чистки зубів	Через 8 годин після чистки зубів	Через 24 години після чищення зубів
У осіб без ринопатології (n= 10; вік від 29 до 35 років)			
Швидкість салівації	0,49 ± 0,05	0,51 ± 0,05	0,52 ± 0,05
ГІ Грін-Вермільйона	0,9± 0,2	1,5± 0,2	1,7± 0,2
У осіб з ринопатологією (n=10; вік 22 роки -37 років)			
Швидкість салівації	0,33 ± 0,04 P <0,05	0,35 ± 0,04 P <0,05	0,38 ± 0,04 P <0,05
ГІ Грін-Вермільйона	0,8 ± 0,1 P > 0,05	2,5 ± 0,3 P <0,01	2,8 ± 0,3 P <0,001

Примітка. Достовірність відмінностей - P - розрахована по відношенню до групи осіб без ринопатології

На підставі отриманих результатів зроблено висновок, що зниження салівації сприяє більш інтенсивному відкладенню зубного нальоту.

Пояснення, на нашу думку, може бути наступним: за даними попередніх досліджень відомо, що чим нижче салівація, тим більш в'язкою стає слина [31]. Збільшення в'язкості слини негативно впливає на очищувальну здатність, так як підвищується здатність адсорбції залишків їжі, бактерій та ін. на поверхні зубів, слизової оболонки порожнини рота [25].

Інший аспект проблеми, як показано в роботі Єловікової Т.М. в співавт. [72], які проводили аналіз морфології діагностованих текстур змішаної слини, відбувається формування утворень «патологічного» типу, десинхроноза, коригуючого з ступенем ксеростомії і хронічного пародонтиту.

3.2 Вивчення стану тканин пародонту у осіб з ЛОР-патологією в залежності від конкретної нозоформи та стажу захворювання

Було проведено порівняльне вивчення стану пародонта в залежності від стажу ринопатології: до 5 років (6 міс.-4 роки) і більше 5 років (5-13 років).

Результати досліджень представлені в табл. 3.8.

Таблиця 3. 8

Стан пародонта у осіб з порушенням носового дихання в залежності від тривалості захворювання

Тривалість ЛОР-захворювання	Клінічні індекси стану пародонту				
	РМА (%)	ГПК(мм)	СРІТN (Коди)	Рецесія ясен (к-ть осіб,%)	Клиноподібний дефект (к-ть осіб,%)
1	2	3	4	5	6
Викривлення носової перегородки (n = 51)					
Середній результат	37,5 ± 4,4	2,8 ± 0,3	1,8 ± 0,13	18 осіб (36%)	26 осіб (51%)
До 5 років (6 міс.-4 роки) (n = 24)	35,7 ± 4,2	1,9 ± 0,3	1,4 ± 0,11	4 особи (8%)	2 особи (4%)
Більше 5 років (5-10 років) (n= 27)	39,2 ± 4,2 P> 0,05	3,8 ± 0,4 P <0,001	2,2 ± 0,12 P <0,001	14 осіб (28%)	24 особи (47%)
Патологічні утворення (поліпоз, кіста, пухлини) (n= 10)					
Середній результат	25,1 ± 2,7	2,5 ± 0,3	1,6 ± 0,2	4 особи (40%)	3 особи (30%)

Продовження таблиці 3.8

1	2	3	4	5	6
До 5 років (6 міс.-4 роки) (n = 6 осіб)	22,1 ± 2,2	1,9 ± 0,2	0,8 ± 0,1	0	0
Більше 5 років (5-13 років) (n = 4)	28,1 ± 2,5 P > 0,05	3,1 ± 0,4 P < 0,05	2,5 ± 0,3 P < 0,001	4 особи (40%)	3 особи (30%)
Запальні захворювання (риносинусити) (n = 12)					
Середній результат	26,5 ± 3,4	2,5 ± 0,4	1,7 ± 0,2	4 особи (33%)	2 особи (17%)
До 5 років (6 міс.-4 роки) (n = 8)	25,2 ± 2,3	2,0 ± 0,3	0,9 ± 0,1	1 чол. (8%)	0
Більше 5 років (5-11 років) (n = 4)	27,8 ± 3,5 P > 0,05	3,5 ± 0,4 P < 0,001	2,6 ± 0,2 P < 0,001	3 особи (25%)	2 особи (17%)
Середні показники за трьома нозологічними групами (n = 73)					
Середній результат	29,7 ± 3,5	2,7 ± 0,3	1,7 ± 0,2	26 осіб (35%)	31 особа (42%)
До 5 років (6 міс.-4 роки) (n = 38)	27,2 ± 2,9	1,9 ± 0,3	0,9 ± 0,1	5 осіб (7%)	2 особи (3%)
Більше 5 років (5-12 років) (n = 35)	31,5 ± 4,0 P > 0,05	3,6 ± 0,4 P < 0,001	2,7 ± 0,3 P < 0,001	21 особа (28%)	29 осіб (40%)

Примітка. P – показник достовірності, у всіх нозологічних групах розрахований по відношенню до групи зі стажем захворювання до 5 років

В цілому результати досліджень в усіх 3-х групах (з різною ринопатологією) показали, що чим довший стаж ЛОР захворювання, тим більше були виражені показники запалення і деструкції

пародонту. Достовірні відмінності виявлені за показниками «глибина пародонтальної кишені» і індекс CRITN (потреба в лікуванні).

Так, у пацієнтів з періодом хвороби більше 5 років (51% від усіх обстежених), незалежно від віку, спостерігалися наступні симптоми: генералізований гінгівіт (РМА- $29,2 \pm 3,5$), глибина пародонтальної кишені склала $3,6 \pm 0,4$ мм, і згідно із середнім показником CRITN ($2,7 \pm 0,2$) усі вони потребували комплексного лікування захворювань пародонту.

Також, слід зазначити, чим довший період захворювання, тим частіше у них зустрічалися рецесія ясен (на 21%) і клиноподібні дефекти (на 37%). Найбільше були помітні зміни у пацієнтів з викривленням носової перегородки, які з тих чи інших причин відмовлялися від проведення реконструкції носової перегородки.

3.3 Дослідження біохімічних показників ротової рідини у осіб з ринопатологією

Була проведена порівняльна оцінка показників про- та антиоксидантної системи ротової рідини у пацієнтів з ринопатологією і без ринопатології з ознаками запального процесу в пародонті (індекс РМА більше 25% вказував на генералізований процес).

Для цього в ротовій рідині вивчали 2 головних маркера: вміст малонового діальдегіду - проміжного продукту ПОЛ і активності антиоксидантного ферменту каталази.

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].

Результати досліджень представлені в табл. 3.9

Таблиця 3.9

Оцінка стану антиоксидантної та прооксидантної системи в ротовій порожнині у пацієнтів з порушенням носового дихання

Група пацієнтів	Вік	Вміст МДА (мкмоль/л)	Активність каталази (мкат/л)
Без ринопатології (n= 8)	29-35 років	1,14 ± 0,05	0,29 ± 0,04
З ринопатологією (n = 10)	22-37 років	2,88 ± 0,14 P <0,001	0,17 ± 0,02 P <0,02

Примітка. P - показник достовірності, розрахований по відношенню до групи пацієнтів без ринопатології

Результати дослідження антиоксидантної-прооксидантної системи показали, що в осіб з ринопатологією вміст МДА в ротовій рідині був вищий більше, ніж в 2 рази, ніж в осіб без ринопатології (P <0,001), активність антиоксидантного ферменту -каталази нижче на 30% (P < 0,02).

Це свідчить про те, що антиоксидантна система не забезпечує детоксикацію потенційно небезпечних активних форм кисню - супероксид аніон-радикала і перекису водню .

Узагальнюючи результати проведених досліджень , зроблено висновок, що порушення носового дихання сприяє розвитку запального процесу в ротовій порожнині. При цьому найважливішим пусковим фактором є гіпоксія тканин пародонта.



Рис. 3.1. Фотографія пацієнтки А., 24 роки, ЛОР-діагноз: Хронічний аденоїдит. Ротове дихання. Стоматологічний діагноз: Хронічний генералізований катаральний гінгівіт. Клиноподібні дефекти 12 та 22 зубів. Рецесія ясен в області 23 та 24 зубів.



Рис. 3.2. Фотографія пацієнта К., 40 років. ЛОР-діагноз: Викривлення носової перегородки. Стоматологічний діагноз: Хронічний генералізований пародонтит I ступеню. V-образні рецесії ясен 14, 34, 35, 36 зубів.

Резюме до розділу 3

Було вивчено стан пародонту у 73 осіб (вік від 18 до 56 років) з викривленням носової перегородки, риносинуситом різної етіології (хронічний перебіг), пухлинами і кістами гайморової пазухи.

Дослідження показали, що середні показники рівня салівації були нижче нормальних значень (менше 0,5 мл/хв); показники РМА, глибина пародонтальної кишені, кровоточивість ясен свідчили про наявність запалення і деструкції тканин пародонта; в залежності від нозологічної патології спостерігалися клиноподібні дефекти від 36 до 40% і рецесія від 17 до 51%.

При цьому встановлено що, чим більший вік пацієнта, а також довший стаж захворювання, показники патології пародонту були більш виражені. Найбільш помітні зміни в тканинах пародонта спостерігалися у пацієнтів з викривленням носової перегородки. На думку Пухлик С.М. [179] у осіб з порушенням носового дихання з віком знижується еластичність легеневої тканини, зменшується здатність легких всмоктувати, що призводить до ускладнень венозного відтоку з порожнини носа, і особливо важкі ці прояви при наявності структурних аномалій в порожнині носа. У зв'язку із зазначеним слід вважати, що наслідком негативного прояву тривалої назальної обструкції може бути розвиток і посилення стоматологічної патології.

Дослідження також показали, що швидкість та інтенсивність формування зубного нальоту у осіб з ринопатологією була вище, ніж в осіб без порушення носового дихання. Крім того, встановлений зв'язок між швидкістю салівації (зниження), рівнем гігієни порожнини рота (незадовільна) і проявом галітозу.

Було встановлено, що оксигенація в порожнині рота пацієнтів з ринопатологією знижена і антиоксидантна система не забезпечує детоксикацію потенційно небезпечних активних форм кисню - супероксид аніон-радикала і перекису водню і особи з ринопатологією та

порушенням носового дихання, повинні бути віднесені до групи ризику з розвитку запальних захворювань пародонту.

На підставі проведених досліджень, було зроблено висновок, що розвиток запальних процесів в тканинах пародонта у осіб з назальною обструкцією обумовлений низкою факторів, серед яких найбільш важливе значення відіграють гіпоксія і сухість ротової порожнини, що запускають каскад реакцій активізації ПОЛ (судинний фактор) і знижують самоочищення ротової порожнини (ротове дихання - суха слизова оболонка ротової порожнини) з наступним швидким формуванням мікробної біоплівки і проявом галітоза.

Виходячи з отриманих результатів, для лікування запальних захворювань пародонту осіб з порушенням носового дихання необхідний патогенетично обґрунтований пародонтопротекторний комплекс, в основі якого має бути засіб з широким спектром біологічної дії.

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

1. Новицкая И.К. Состояние тканей пародонта у лиц с затруднённым носовым дыханием/ И.К.Новицкая, М.Б.Друм //Вісник стоматології («Досягнення та перспективи розвитку сучасної стоматології» до 90-річчя від дня заснування ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України», м.Одеса, 31 травня 2018р.:тези допов.).-2018.-№2.-С.102.

2.Новицкая И.К.Распространенность патологии тканей пародонта у лиц с затрудненным носовым дыханием/ И.К.Новицкая И.К., М.Б.Друм, А.В.Николаева, С.А.Шнайдер// Вісник стоматології .-2019.-№2.-С.25-29.

РОЗДІЛ 4

РОЗРОБКА ГЕЛЮ ДЛЯ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ "МУМІЄ"

ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ЙОГО ТОКСИКОЛОГІЧНИХ І

ПАРОДОНТОПРОТЕКТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ В УМОВАХ

ВІДТВОРЕННЯ

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПАРОДОНТИТУ

Гель для порожнини рота "Муміє" був розроблений у "Лабораторії розробки і дослідження засобів гігієни ротової порожнини" ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України».

Основні компоненти гелю представлені в таблиці.4.1

Таблиця 4.1

Рецептура гелю для порожнини рота "Муміє"

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
Настій золототисячника*	№ UA/2611/01/01	5
Настій ехінацеї *	№ UA/1847/01/01	5
Настій шавлії*	Паспорт безпеки виробника	5
Муміє (пігулки)**	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 * - настої лікарських рослин на 70 %-ному етиловому спирті з розрахунку 1:10;**пігулки муміє розводили в хлоргексидині.

Основний компонент гелю - муміє - органо-мінеральний продукт переважно природньо-біологічного походження. Це віск, що є сумішшю з рослинних і тваринних компонентів. Він вже декілька віків застосовується в народній медицині.

Методом спектроскопії досить детально вивчений склад муміє, що включає амінокислоти, окисли металів, ефірні олії, смоли, вітаміни, кальцій, кремній, фосфор, магній та інші макро- та мікроелементи. [84].

Основними фармакологічними властивостями муміє є: протизапальні, адаптогенні, седативні, регенеруючі, остеотропні, антикоагулянтні властивості та ін.[180].

Муміє перспективний лікувальний засіб і в сьогоденній час, який широко використовують в традиційній медицині. Показана його ефективність при лікуванні гаймориту [70].

Інші компоненти також відомі своїми лікувальними властивостями. Золототисячник сприяє збільшенню швидкості салівації, має антибактеріальну, гемостатичну та ін. властивості [90, 106, 235]; ехінацея є природним адаптогеном і імуномодулятором [90]; шавлія характеризується антибактеріальною і протизапальною дією [90].

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

Дослідження проведено на білих щурах та білих мишах.

4.1 Результати вивчення токсикологічних характеристик гелю "Муміє"

Проведенні експериментальні токсикологічні дослідження включали комплекс морфометричних, фізіологічних і біохімічних показників. Результати отриманих досліджень представлені в таблицях 4.2-4.6.

Дослідження показали, що через тиждень після початку введення препаратів у окремих особин із загальної вибірки піддослідних тварин спостерігалися кровотечі з носа та локальні геморагічні ефекти на вушках. У більш віддалені терміни спостереження фіксувалося зниження даних проявів, загибелі піддослідних тварин на протязі експерименту не зафіксовано.

Таблиця 4.2

Зміна показника маси тіла у піддослідних тварин в динаміці експерименту

№ групи	Показники маси тіла, гр.		
	До експерименту	В кінці експерименту	Приріст маси тіла
1 група - інтактні тварини (n=8)	160,0±3,6	203,8±3,9	43,8±3,2
2 група – модель (n=8)	173,8±7,1	197,9±8,9	24,1±2,6*** (P<0,001)
3 група - модель + гель Плацебо» (n=8)	165,4±3,8	189,3±5,0	23,9±3,1*** (P<0,001)
4 група - модель + гель «Муміє» (n=8)	173,4±5,9	199,3±6,3	25,9±1,8*** (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)

Спостереження за тваринами в динаміці експерименту показало (табл.4.2), що при одночасному введенні 2% розчину ЕДТА та препарату «Варфарин» визначалося достовірне зниження приросту маси тіла в усіх

експериментальних групах в 1,6-1,8 разів ($P<0,05$) по відношенню до контролю.

Дослідження загального аналізу крові тварин після закінчення експерименту показало достовірне зниження вмісту гемоглобіну та еритроцитів в цільній крові у тварин практично усіх експериментальних груп більш ніж на 11,0 % ($P<0,05$) по відношенню до контролю (табл.4.3). Тільки в 4-й групі зниження кількості еритроцитів проявлялося у вигляді тенденції ($P>0,05$). Підвищення кількості лейкоцитів виявлено також в усіх піддослідних групах, але найбільш виражений лейкоцитоз спостерігався у тварин 2 і 3-ї груп (зростання більш ніж на 40,0 %, ($P<0,001$), а у тварин 4-ї групи – на 21,1% ($P<0,001$).

Таблиця 4.3

Результати дослідження загального аналізу крові у піддослідних тварин під впливом гелю «Муміє»

№ групи	Досліджені показники		
	Гемоглобін, г/л	Еритроцити, Т/л	Лейкоцити, г/л
1 група - інтактні тварини (n=8)	146±4,1	8,91±0,21	13,28±0,43
2 група – модель (n=8)	129±3,9 ** ($P<0,01$)	7,74±0,37* ($P<0,05$)	18,41±0,81*** ($P<0,001$)
3 група - модель + гель Плацебо» (n=8)	128±5,3* ($P<0,05$)	7,80±0,46* ($P<0,05$)	18,69±0,61*** ($P<0,001$)
4 група - модель + гель «Муміє» (n=8)	130±3,8* ($P<0,05$)	7,98±0,43 ($P>0,05$)	16,08±0,99* ($P<0,05$)

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

Таблиця 4.4

Результати дослідження лейкограми крові у піддослідних тварин під впливом гелю «Муміє»

№ групи	Нейтрофіли		Еозинофіли, %	Моноцити, %	Базофіли, %	Лімфоцити, %
	Палочко-ядерні, %	Сегментоядерні, %				
1 група - інтактні тварини (n=8)	1,88±0,56	20,13±1,28	0,88±0,31	1,75±0,62	0,25±0,04	74,88±1,51
2 група – модель (n=8)	4,38±0,65 * $P<0,05$	25,0±2,20 * $P<0,05$	1,25±0,41 ($P>0,05$)	1,63±0,45 ($P>0,05$)	0,25±0,04 $P>0,05$	67,25±1,80 ** $P<0,01$
3 група - модель + гель Плацебо» (n=8)	3,75±1,05 $P>0,05$	25,88±2,27 * $P<0,05$	0,88±0,31 $P>0,05$	1,38±0,45 $P>0,05$	0,38±0,08 $P>0,05$	67,75±2,81 * $P<0,05$
4 група - модель + гель «Муміє» (n=8)	3,38±1,05 $P>0,05$	23,13±2,17 $P>0,05$	1,50±0,81 $P>0,05$	1,38±0,65 $P>0,05$	0,25±0,04 $P>0,05$	70,38±2,19 $P>0,05$

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

Дослідження лейкограми показало (табл. 4.4), що на фоні лейкоцитозу у тварин 2 і 3-ї груп виявлено підвищення в 1,3 рази ($P<0,05$) відносної

кількості нейтрофілів, за рахунок переважно палочкоядерних форм, із одночасним зниженням кількості лімфоцитів – більш ніж на 10,0 % ($P < 0,05$). Тобто спостерігається зсув лейкоцитарної формули вліво, що може свідчити про розвиток компенсаторних станів при виникненні локальних кровотеч, або гострих запальних процесів в організмі. У тварин 4-ї групи, в якій на фоні моделювання патологічного стану щоденно наносили лікувальний гель «Муміє», дана спрямованість також простежувалася, але не мала статистично значущої відмінності від показників контрольної групи ($P > 0,05$). При цьому відносна кількість еозинофілів, базофілів і моноцитів в усіх групах коливалась в межах базових показників контрольної групи.

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 (РСАЛ).

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 тваринами контрольної групи ніяких дій не провели.

Результати досліджень сенсibiliзуючої дії на білих мишах представлені в табл.4.5 Приріст маси тіла, зміст гемоглобіну, еритроцитів у дослідних тварин (білі миші) достовірно не відрізнявся від контрольних (табл.4.5).

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

Таблиця 4.5

**Результати фізіологічних досліджень сенсibiliзуючої дії
гелю "Муміє" у білих мишей**

Показник	Контроль (n=7)	Гель Муміє(n=8)
маса тіла, г	22,38±1,45	23,04±1,50 P>0,05
еритроцити, $1 \times 10^6 / \text{мм}^3$	8,89±0,62	9,38±0,79 P>0,05
гемоглобін, г/100 мл	12,1±1,01	13,88±1,21 P>0,05
лейкоцити, $1 \times 10^3 / \text{мм}^3$	10,59±0,88	11,96±0,94 P>0,05
лимфоцити, %	58,1±3,20	58,82±3,27 P>0,05
моноцити, %	1,79±0,12	1,96±0,14 P>0,05
нейтрофили, %	36,58±2,54	35,61±2,38 P>0,05
еозинофили, %	2,25±0,11	2,39±0,12 P>0,05
базофили, %	1,28±0,10	1,22±0,06 P>0,05
Показник РСАЛ	1,1±0,06	1,13±0,08 P>0,05

Примітка: Р- достовірність відмінностей розрахована по відношенню до групи "контроль"

За результатами загального аналізу крові і значень показника реакції специфічної агрегації лейкоцитів також не виявлено ознак розвитку патологічних процесів і сенсibiliзації організму тварин при 30-ти добовому нанесенні гелю. Ні у однієї 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

Таблиця 4.6

Біохімічні показники крові і печінки білих щурів під впливом гелю для порожнини рота "Муміє"

Показник	Контроль (n=8)	Гель Муміє(n=8)
Кров		
ЛДГ, Ед/л•мин	318,8±15,4	356,9±17,1 P>0,05
Глюкоза, ммоль/л	6,6±0,48	6,7±0,42 P>0,05
Загальний білок, г/л	75,3±5,1	77,1±5,6 P>0,05
Загальні жири, г/л	8,0±0,52	8,9±0,64 P>0,05
Триглицериди, ммоль/л	1,5±0,09	1,7±0,12 P>0,05
Холестерин, ммоль/л	0,75±0,05	0,77±0,07 P>0,05
АлАТ, Ед/л•мин	63,9±0,38	69,3±0,54 P>0,05
АсАТ, Ед/л•мин	46,4±2,30	48,1±2,44 P>0,05
ЛФ, ед/л	332±12	348±18 P>0,05

Продовження таблиці 4.6

1	2	3
Печінка		
МДА, мкмоль/г	0,454±0,031	0,462±0,031 P>0,05
ГП, мкмоль/мг•мин	0,12±0,007	0,13±0,008 P>0,05
ГР, нмоль НАДФ2/мг•мин	0,83±0,04	0,89±0,05 P>0,05
Г-6-ФДГ, нмоль НАДФ/мг•мин	4,3±0,22	4,5±0,26 P>0,05

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

Як показують результати біохімічних досліджень крові щурів, яким наносили на СОПР гель "Муміє", 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 виявлене. Також не виявлені зміни вивчених показників печінки щурів.

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

4.2. Результати вивчення пародонтопротекторних властивостей гелю "Муміє"

У тварин 2-ї групи при моделюванні пародонтиту дослідження мазків-соскобів із слизової оболонки ясен виявило підвищення відносної кількості сегментоядерних нейтрофілів на 11,7 % (P<0,05) із одночасним зниженням відносної кількості лімфоцитів на 33,9 % ((P<0,05) (табл.4.7).

Таблиця 4.7

**Результати дослідження стану пародонту за показником лейкограми
мазка-соскоба із слизової оболонки ясен у піддослідних тварин під
впливом гелю «Муміє»**

№ групи	Лейкограма			% живих клітин	
	Сегменто- ядерні нейтрофіли %	Моноцити, %	Лімфоци- ти, %	% живих лейкоцитів	% живих епітеліальних клітин
	2	3	4	5	6
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 «Муміє» (n=8)	75,1±1,51 P>0,05	1,88±0,73 P>0,05	22,9±1,99 P>0,05	90,1±1,6 P>0,05	4,4±1,14 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)

Отримані данні можуть свідчити про підвищення проникливості судинної стінки, розвиток запальних процесів в тканинах пародонту, а також пригнічення клітинної відповіді специфічної ланки імунітету. Виявлено також зниження відносної кількості живих лейкоцитів в мазках із поверхні слизової оболонки ясен на 13,5 % ($P < 0,001$) та підвищення кількості живих епітеліальних клітин більш ніж в 2 рази ($P < 0,05$) по відношенню до показників контролю.

В групі тварин, яким на протязі експерименту наносили гель «Плацебо», досліджені показники також мали достовірні відмінності від контролю і носили однотиповий характер змін із показниками 2-ї групи.

Щоденна аплікація слизової оболонки ясен гелем «Муміє», на тлі моделювання пародонтиту, сприяла зниженню місцевих проявів запалення тканин пародонту у піддослідних тварин. Підвищення кількості нейтрофілів та зниження кількості лімфоцитів в 4-й групі проявлялося тільки у вигляді спрямованості і не мало достовірних відмінностей від показників контролю ($P > 0,05$). Виявлена також стабілізація показників живі лейкоцити і епітеліальні клітини.

Порушення кальцій-фосфорного обміну при моделюванні пародонтиту на тлі розвитку кальцій дефіцитних станів ілюструють данні, що представлені в табл. 8. Як видно з представлених результатів, у тварин всіх піддослідних груп вміст загального кальцію в крові нижчий за контрольні показники в 1,4-1,7 рази ($P < 0,01$), а фосфору – в 1,4-2,0 рази ($P < 0,01$), о обумовлено введенням 2%розчину ЕДТА, який зв'язує кальцій та фосфор, та сприяє виведенню його з крові та, як наслідок, в подальшому з інших тканин, особливо з кісткової. Втрата цих елементів обумовлює розвитк остеопорозу, що є однією з причин та ознак генералізованим форм пародонтиту.

Таблиця 4.8

Результати дослідження вмісту загального кальцію і фосфору в крові у піддослідних тварин під впливом гелю «Муміє»

Продовження таблиці 4.8

№ групи	Вміст кальцію (мг/л)	Вміст фосфору (мг/л)
1 група - інтактні тварини (n=8)	45,3±3,4	125,2±6,7
2 група – модель (n=8)	27,4±3,3** (P<0,01; t= 3,78)	61,4±5,0*** (P<0,001; t= 7,60)
3 група - модель + гель Плацебо» (n=8)	26,4±2,0*** (P<0,001; t= 4,79)	66,5±4,2*** (P<0,001; t= 7,42)
4 група - модель + гель «Муміє» (n=8)	32,1±2,6** (P<0,01; t= 3,08)	87,6±10,0** (P<0,01; t= 3,12)

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

Одним із важливих показників дослідження патогенезу є вивчення інтенсивності перекісного окиснення ліпідів та дослідження захисних антиоксидантних систем, що забезпечують рівновагу між утворенням та метаболізмом активних форм кисню у клітинах. При моделюванні пародонтиту на фоні розвитку кальцій дефіцитного стану у тварин усіх груп в сироватці крові виявлено підвищення рівню ДК в 1,56-1,94 рази (P<0,01) (табл. 4.9).

Рівень МДА в сироватці крові достовірно зріс тільки у тварин 2-ї і 3-ї груп в 1,31-1,42 рази (P<0,01), а в 4-й групі - мав тільки слабо виражену тенденцію до зростання (P>0,05).

Дослідження активності антиоксидантних ферментів в крові показало, що активність СОД, яка належить до первинної ланки антиоксидантного захисту, зросла у всіх групах на 19,5-31,4 % (p<0,05), що свідчить про підвищення утворення активних форм кисню в організмі. При цьому активність КАТ підвищилася на 14,5-21,7 % (P<0,05). Для життєдіяльності клітин важливе значення має певне співвідношення активності СОД/КАТ, оскільки його порушення може викликати розвиток цитотоксичних ефектів. Як видно з табл. 6, співвідношення СОД/КАТ в 2-3-й групах вищий за

контрольні значення в 1,1-1,2 рази, а в 4-й групі – практично не відрізняється від контрольної групи.

Таблиця 4.9

Вплив гелю «Муміє» на про-та антиоксидантну систему 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
	2	3	4	5	6
1 група - інтактні тварини (n=8)	1,37±0,09	0,36±0,02	191,3±11,7	0,69±0,03	277
2 група – модель (n=8)	2,67±0,34** P<0,01	0,51±0,04** P<0,01	239,6±14,3* P<0,05	0,81±0,04* P<0,05	296
3 група - модель + гель Плацебо» (n=8)	2,22±0,21** P<0,01	0,47±0,02** P<0,01	251,3±13,0** P<0,01	0,79±0,03* P<0,05	318
4 група - модель + гель «Муміє» (n=8)	2,14±0,23** P<0,01	0,41±0,03 P>0,05	228,6±10,2* P<0,05	0,84±0,04** P<0,01	272

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

Дослідження ферментів глутатіон-антиоксидантного захисту показало, що активність ГПО достовірно знизилась в сироватці крові тільки у тварин 2-3-ї груп – на 21,6-24,6 % (P>0,05), в групі тварин, якій наносили гель «Муміє» – активність ферменту знаходилась на рівні показників контрольної групи (P>0,05) (табл. 4.10).

Таблиця 4.10

Вплив гелю «Муміє» на стан глутатіон-антиоксидантної системи в сироватці крові у експериментальних тварин

№ групи	Показники		
	ГПО, мкмоль окисл. глутатіону/ мл*хв.	ГР, мкмоль НАДФН2/ мл*хв.	Г-6-ФДГ, мкмоль НАДФН2/мл*хв.
1 група - інтактні тварини (n=8)	4,22±0,32	6,43±0,54	1,92±0,14
2 група – модель (n=8)	3,31±0,21* P<0,05	4,85±0,32* P<0,05	1,37±0,18* P<0,05
3 група - модель + гель Плацебо» (n=8)	3,18±0,35* P<0,05	4,83±0,30* P<0,05	1,63±0,16 (p>0,05; t=1,36)
4 група - модель + гель «Муміє» (n=8)	4,13±0,22 P>0,05	5,94±0,40 P>0,05	1,99±0,19 P>0,05

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

Одночасно у тварин 2-3-ої груп спостерігалось зниження активності ГР, ключового ферменту, що відновлює пул глутатіону, більш ніж в 1,2 рази (p<0,05), а в 2-й групі і Г-6-ФДГ – в 1,4 рази (P<0,05), відповідно. В 4-й групі тварин показник не мав достовірних відмінностей від контролю.

Найбільш інформативними показниками розвитку патологічного процесу та ефективності застосування для лікування гелю «Муміє» є вивчення стану про-антиоксидантних систем безпосередньо в тканинах пародонту. Отримані данні, що наведені в табл. 4.11, свідчать про підвищення у тварин 2-ї групи вмісту МДА на 21,2 % (P<0,01) і одночасну активацію СОД і КАТ на 38,5 % (P<0,05) і 88,2 % (P<0,001), відповідно. В групі тварин, якій наносили гель «Плацебо», спостерігалася аналогічна активація даної системи.

Щоденне нанесення лікувального гелю «Муміє» попереджувало розвиток перекисного окиснення ліпідів і не викликало активацію досліджених антиоксидантних ферментів.

Таблиця 4.11

Вплив гелю «Муміє» на зміни 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 група - інтактні тварини (n=8)	42,33±1,17	127,4±10,6	0,17±0,02
2 група – модель (n=8)	51,31±1,83*** P<0,001	176,4±15,5* P<0,05	0,32±0,03*** P<0,001
3 група - модель + гель Плацебо» (n=8)	50,20±3,26* P<0,05	171,8±13,5* P<0,05	0,28±0,02** P<0,01
4 група - модель + гель «Муміє» (n=8)	42,20±2,20 P>0,05	137,0±12,6 P>0,05	0,16±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)

На фоні активації процесів ПОЛ в тканинах пародонту у тварин 2-3-ї груп (табл. 4.12) виявлено також зміни активності ферментів системи ГАОЗ (глутатіонантиоксидантний захист) – активність ключового ферменту ГР знизилася більш ніж на 26,0 %, а постачальника відновлених еквівалентів (Г-6-ФДГ) – на 35,6 і 29,9 %, відповідно (P<0,05). При цьому активність ГПО в даних групах компенсаторно зросла майже в 1,5 рази (P<0,01). Тобто, баланс відновлений/окиснений глутатіон в тканинах порушився, що свідчить про виснаження резервів системи антиоксидантного захисту.

При застосуванні лікувального гелю «Муміє» не виявлено активації ПОЛ в тканинах пародонту, при цьому активність ГР і Г-6-ФДГ підвищилась в 1,4 та 1,3 рази, відповідно, відносно контролю ($P>0,05$).

Таблиця 4.12

**Вплив гелю «Муміє» на стан глутатіон-антиоксидантної системи
в тканинах пародонту у експериментальних тварин**

№ групи	Показники		
	ГП, мкмоль окисл. глутатіон /мг білка*хв.	ГР, мкмоль НАДФН2/ мг білка*хв.	Г-6-ФДГ, мкмольНАДФН2/мг білка*хв.
1 група - інтактні тварини (n=8)	1,35±0,11	2,04±0,09	4,61±0,33
2 група – модель (n=8)	2,03±0,15** P<0,01	1,56±0,13** P<0,01	2,97±0,39** P<0,01
3 група - модель + гель Плацебо» (n=8)	1,98±0,15** P<0,01	1,51±0,149* P<0,05	3,23±0,24** P<0,01
4 група - модель + гель «Муміє» (n=8)	1,44±0,10 P>0,05	2,83±0,22** P<0,01	6,12±0,50* 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. ($P<0,001$)

Дослідження одного із показників мінерального обміну, активності ЛФ (табл.4.13), показало, що у тварин усіх груп активність даного ферменту в сироватці крові зросла більш ніж в 1,4 рази ($P<0,05$), а в тканинах пародонту – тільки в 2-3-й групах – майже в 1,5 рази ($P<0,05$), що свідчить про активацію процесів резорбції. В тканинах пародонту, на фоні аплікації лікувальним гелем «Муміє», активність ЛФ не перевищувала показників контролю ($P>0,05$).

Опосередкованим маркером розвитку ендотеліальної дисфункції судин, як однієї з ланок патогенезу, є вміст оксидів азоту (вазодилаторів) в сироватці крові тварин. Як показують данні, які наведені в табл. 10, їх вміст достовірно підвищився у тварин 2-3-ї груп більш ніж на 38,0 % ($P<0,05$). Тільки у тварин 4-ї групи зростання даного показника на 21,6 % мало вигляд тенденції і було не достовірно відносно контролю ($P>0,05$).

Таблиця 4.13

Вплив гелю «Муміє» на показники мінерального, азотистого та енергетичного обміну в сироватці крові у експериментальних тварин

№ групи	Показники		
	ЛФ, нмоль/ с*л	Сума NOx, мкмоль/л	ЛДГ, Од/л
1 група - інтактні тварини (n=8)	427,9±50,8	47,6±4,15	249,9±46,1
2 група – модель (n=8)	610,4±51,9* P<0,05	65,8±5,00* P<0,05	450,6±35,8** P<0,01
3 група - модель + гель Плацебо» (n=8)	621,03±58,4* P<0,05	66,2±6,32* P<0,05	487,4±49,8** P<0,01
4 група - модель + гель «Муміє» (n=8)	606,0±53,2* P<0,05	57,9±5,09 P>0,05	432,7±27,8** 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 ($P<0,001$).

Одним із ключових етапів дослідження патогенетичних механізмів розвитку пародонтита стало вивчення енергетичного обміну. Як показали отримані данні (табл.4.13), активність ключового ферменту ЛДГ в сироватці крові була в 1,7-2,0 рази вища за показники контролю у всіх експериментальних групах ($P<0,01$). Це свідчить про суттєву активацію

анаеробної ланки енергетичного обміну і розвиток гіпоксичних станів системного характеру. Більш інформативними можуть бути дослідження активності ключових ферментів аеробного та анаеробного ланок енергетичного обміну безпосередньо в тканинах пародонту, при моделюванні пародонтиту, а також вивченні ефективності застосування лікувального гелю.

Результати вивчення впливу розробленого гелю на показники мінерального та енергетичного обміну представлені в таблиці 4.14.

Таблиця 4.14

Вплив гелю «Муміє» на показники мінерального та енергетичного обміну в тканинах пародонту у експериментальних тварин

№ групи	Показники			
	ЛФ, нмоль/ с*л	ЛДГ, Од/л	СДГ, нмоль окисл.сукцината /мг білка*хв.	ЦХО, нмоль окисл. цит.С /мг білка*хв.
1 група - інтактні тварини (n=8)	6,04±0,44	3264±389	0,108±0,012	0,389±0,027
2 група – модель (n=8)	9,84±0,95** P<0,01	7876±423*** P<0,001	0,071±0,007* P<0,05	0,269±0,022** P<0,01
3 група - модель + гель Плацебо» (n=8)	8,77±0,63** P<0,01	5314±456** P<0,01	0,076±0,007* P<0,05	0,294±0,019* P<0,05
4 група - модель + гель «Муміє» (n=8)	6,52±0,61 P>0,05	3243±253 P>0,05	0,104±0,011 P>0,05	0,352±0,031 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).

Як видно з наведених в табл. 4.14 даних, підвищення активності ЛДГ в тканинах пародонту виявлено у тварин 2-ї групи – в 2,4 рази ($P<0,001$), що свідчить про активацію процесів гліколізу. Одночасно активність ключового ферменту аеробної ланки СДГ знизилась в 1,5 рази ($P<0,05$), а кінцевого ферменту дихального ланцюжка ЦХО – в 1,4 рази ($P<0,05$).

При застосуванні гелю «Плацебо» (3-я група тварин) спостерігалися односпрямовані зміни, але менш виражені: зниження активності СДГ в 1,4 рази, а ЦХО – в 1,3 рази ($P<0,05$). При цьому анаеробна ланка за показником ЛДГ зберігала свою активність – підвищення в 1,6 рази ($P<0,05$).

Аплікація лікувального гелю «Муміє» на слизову оболонку ясен 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, прояв гіпоксичних станів при періодичному нанесенні гелю «Муміє» - зменшувався в 3,3 рази по відношенню до тварин 2-ї групи.

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

Як видно з результатів, представлених в таблиці 4.15, у щурів групи "модель" найбільш високий ступінь атрофії альвеолярного відростка, що свідчить про те, що "Варфарин" в сукупності з дією 2% розчину ЕДТА 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 Муміє привели до достовірного зниження ступіню атрофії альвеолярного відростка ($P<0,01$), що вказує на його пародонтопротекторні властивості.

Таблиця 4.15

Ступінь атрофії альвеолярного відростка щурів під впливом гелю "Муміє"

Продовження таблиці 4.15

№п/п	Група	Кількість щурів	Ступінь атрофії альвеолярного відростка (%)
1	2	3	4
1	Інтактні	10	32,1±3,1
2	Модель	9	39,9±2,0 P ₁ <0,05
3	Модель+плацебо	9	36,02±0,6 P ₁ >0,05
4	Модель+ "Муміє"	9	25,1±5,1 P ₁ >0,05; P ₂ <0,01; P ₃ <0,05

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

Резюме к разделу 4

Дослідження проведені на 68 експериментальних тваринах, з них 15 білих мишей і 53 білі щури. Для вивчення токсикологічних характеристик гелю "Муміє" застосована кальцій дефіцитна токсична модель, отримана шляхом введення "Варфарина".

Встановлено, що на фоні розвитку кальційдефіцитних станів у піддослідних тварин виявлено зниження вмісту кальцію і фосфору в крові, підвищення активності ЛФ, що свідчить про розвиток патології кісткової тканини. Підвищення в крові лейкоцитів із одночасним зниженням кількості лімфоцитів свідчить про розвиток запальних процесів та пригнічення

клітинної ланки імунної відповіді організму. Показником розвитку місцевих запальних процесів в тканинах пародонту є підвищення відносної кількості сегментоядерних нейтрофілів із одночасним зниженням відносної кількості лімфоцитів.

Розвиток гіпоксичних станів як на системному рівні, так і в тканинах пародонту, при моделюванні пародонтиту, обумовлений падінням рівню оксигенації тканин, розвитком ендотеліальної дисфункції (підвищення вмісту оксидів азоту (вазодилаторів) 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 ДК і МДА в сироватці крові і відбувалась 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.

Дослідження *пародонтопротекторних властивостей* гелю «Плацебо» при моделюванні пародонтиту на фоні розвитку кальцій дефіцитного стану не виявило будь-яких позитивних змін у стані тварин за морфометричними, фізіологічними, та біохімічними показниками. При цьому зберігалися достовірні зміни усіх досліджених показників як на системному рівні, так і в тканинах пародонту: морфометричних - зниження маси тіла; фізіологічних – зниження вмісту гемоглобіну в крові та кількості еритроцитів, розвиток лейкоцитозу; стан про-та антиоксидантних систем як в сироватці, так і в тканинах пародонту зберігав на протязі експерименту виражений дисбаланс – підвищення ДК і МДА, що супроводжувалося зниженням активності ферментів глутатіонантиоксидантного захисту (ГП, ГР, Г-6-ФДГ та

компенсаторним підвищення каталазної активності; не відмічено також достовірних змін в стабілізації окисно-відновлювальних процесів безпосередньо в тканинах пародонту.

Дослідження *пародонтопротекторних властивостей* гелю для ротової порожнини «Муміє» при моделюванні пародонтита 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, 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 "Муміє" не чинить сенсibilізуючої дії на організм і подразливої дії на СОПР.

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

Основні положення, представлені в даному розділі дисертаційної роботи, викладені в наступних публікаціях автора:

1.Новицька І.К. Дослідження впливу гелю для ротової порожнини, що містить муміє, на активність системи антиоксидантного захисту в умовах експериментального пародонтиту/ І.К. Новицька, М.Б.Друм, Г.В.Ніколаєва,

С.А.Шнайдер, О.В. О.В.Третьякова//Світ медицини та біології.-2021.- №1(75).-С. 115-119.

2.Друм М.Б.Роль оксидантного стресу в патогенезі пародонтиту та ефективність його корекції гелем для порожнини рота із вмістом муміє/Друм М.Б., Новицька І.К., Третьякова О.В.// Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України: VIII Національний конгрес патофізіологів України, присвячений 120-річчю Одеської патофізіологічної школи, м.Одеса, 6-8 жовтня 2021.-С.74.

3.Патент на корисну модель № 143336, Україна. МПК А61К 6/60. Гель для ротової порожнини «МУМІЄ» /М.Б. Друм, Н.В. Горбатовська, І.К.Новицька, В.Б.Новицький, Г.В.Ніколаєва , Д.К. Косенко, О.В.Заградська.– и 2020 00404; Заявл. 24.0./2020 – Бюл. № 14.

РОЗДІЛ 5

КЛІНІЧНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ В ОСІБ З ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМ ПАРОДОНТИТОМ ТА ПОРУШЕННЯМ НОСОВОГО ДИХАННЯ

Як було показано в розділі 3, порушення носового дихання при різній ринопатології сприяє розвитку запально-дистрофічних захворювань тканин пародонта, вираженість деструкції яких залежить від стажу ЛОР-захворювання.

В рамках даних досліджень вибором об'єкта були пацієнти з генералізованим пародонтитом початкового і першого ступеня на тлі викривлення носової перегородки і риносинуситів.

Основні скарги пацієнтів, можна розділити на три категорії: з боку ЛОР-органів, з боку ротової порожнини і загального характеру. До першої категорії скарг відносяться: постійна закладеність та сухість носа, слизові виділення з носа, утворення кірок і подальше кровотеча з носа, зниження нюху, часто виникають алергічні риніти, нічне храпіння, болі в області вуха. З боку порожнини рота пацієнтів турбувало ротове дихання, сухість слизової оболонки, язика, утруднене пережовування їжі, зміна смаку продуктів і неприємний запах з рота, який відчувається самим пацієнтом. Загальний стан пацієнтів був обтяжений частими головними болями, підвищеною стомлюваністю, порушенням сну та пам'яті.

5.1 Показники сатурації у хворих на ГП початкового та І ст. на тлі ринопатології в порівнянні особами без ринопатології

Для визначення загальної гіпоксії, ми вивчали *сатурацію* за допомогою пульсоксиметра. Дані літератури свідчать про те, що, в нормі насичення артеріальної крові киснем (сатурація) - 95% - 100%. Венозна кров має сатурацію близько 75%. Показники

сатурації артеріальної крові нижче 94%, свідчать про потребу в профілактичних заходах. Сатурація нижче 90% є патологічним станом і вимагає спеціальної медичної допомоги [196].

Було проведено порівняльну оцінку насичення киснем крові осіб без ринопатології і з ринопатологією.

Сатурація крові в групі без ринопатології в середньому склала $96 \pm 1,7\%$. При цьому осіб з сатурацією O_2 нижче або рівній 90% (хв) не виявлено; сатурація 91- 94% (хв) спостерігалася у 2 осіб (20%); більше 95% - у 8 осіб (80%)

Сатурація крові у пацієнтів з ринопатологією ($n= 25$) в середньому склала $89 \pm 2,9\%$. Сатурація O_2 нижче або рівна 90% (хв) виявлена у 8 осіб (32%); 91- 94% (хв) - 14 осіб (56%); більше 95% - 3 осіб (12%) ($P < 0,05$), що свідчить про розвинуту гіпоксію.

Проаналізувавши отримані дані, при розробці комплексу лікувально-профілактичних заходів враховували один з провідних чинників, що сприяє розвитку патології пародонту в осіб з порушенням носового дихання: гіпоксію, як на загальному, так і місцевому рівні .

Як відомо гіпоксія супроводжується активізацією перекисного окислення ліпідів, посиленням протеолітичної розпаду білків, накопиченням в крові лактату, малонового діальдегіду, розвитком метаболічного ацидозу, зниженням антиоксидантного захисту, енергетичної недостатністю. Виразність змін показників поєднується зі ступенем тяжкості гіпоксії - чим важче ступінь гіпоксії, тим більше істотні відхилення параметрів від норми [51, 220].

Наявність тривалої тканинної гіпоксії в ротовій порожнині призводить до виражених порушень капілярно-тканинної дифузії, накопичення недоокислених продуктів в осередках ураження, сприяє підтримці запального процесу і хронічного перебігу захворювань [149,196].

У зв'язку з цим, крім клінічних показників стану тканин пародонта, нашим завданням стояла

оцінка біохімічних показників ротової рідини, що відображають вищеназвані зміни [119].

На підставі отриманих результатів нашим наступним завданням стало забезпечення протизапальної дії в тканинах пародонта і стимулювання природних захисних механізмів.

5.2 Клінічна ефективність запропонованого лікувально-профілактичного комплексу у хворих на ГП початкового та І ст. на тлі ринопатології після проведеного лікування

Під спостереженням знаходилися 35 пацієнтів у віці 21-43 років, з діагнозом генералізований пародонтит початкового і першого ступеня тяжкості, хронічний перебіг. Було сформовано 3 групи: 1-ша група без ринопатології ($n=10$, вік 21-37 років) і 2 групи з *тривалим стажем ринопатологій (більше 10 років)*: група порівняння ($n=10$, вік 23-43 роки, отримували базове гігієнічне лікування) і основна група ($n=15$, вік 25-41 рік, якій був призначений розроблений комплекс лікувально-профілактичних заходів) з діагнозом хронічний генералізований пародонтит початкової і першого ступеня.

Запропоноване комплексне лікування включає проведення санації та професійної гігієни ротової порожнини з використанням ультразвука за потреби, але виключенням були пацієнти з множеними клиноподібними дефектами або з рецесією ясен, а також комплекс індивідуальної гігієни ротової порожнини з застосуванням зубної пасти «Лавандосепт» і ополіскувача «Лікувальні трави», застосування гелю «Муміє», вітаміну Е в капсулах та прийом кисневих коктейлів на фруктовому соці 1-2 рази на тиждень, ефективність їх у лікуванні гіпоксії раніше доведена [19] (детальна схема застосування кожного компонента комплексу представлена в р.2.4).

Результати експериментальних досліджень гелю для ротової порожнини «Муміє», представлені в розділі 4, вказали на виражені пародонтопротекторні його властивості.

Пацієнтам 1-ї групи не призначали лікувально-профілактичні заходи (контрольна група); у 2-й групі - призначалося базове гігієнічне лікування (група порівняння); в 3-й групі - застосовувався розроблений комплекс лікувально-профілактичних заходів (основна група).

У групі «Контроль» стан тканин пародонта вивчали тільки на початковому рівні (табл.5.1 , 5.2); в 2-х інших групах - до призначення профілактичних заходів, а також через 6 місяців і 1 рік (табл. 5.3,5.4).

Таблиця 5.1

Швидкість салівації і гігієнічні індекси у осіб без порушення носового дихання (контрольна група) (n = 10)

Досліджувані показники			
Швидкість салівації (мл/хв)	ІГ (Г-В) (Бали)	ІГ Silness- Loe (бали)	Галітоз (бали)
0,48 ± 0,05	2,1 ± 0,3	1,9 ± 0,2	0,5 ± 0,04

Таблиця 5.2

Стан тканин пародонта у осіб без порушення носового дихання (контрольна група) (n= 10)

Досліджувані індекси					
РМА (%)	Ш-П (бали)	КЯ (бали)	ГПК (мм)	СРІТН (коди)	Рецесія ясен (%)
38,9 ± 4,1	1,88 ± 0,2	1,77 ± 0,15	3,8 ± 0,4	1,85 ± 0,21	1 чол. (10%)

При порівнянні клінічного стану тканин пародонту у осіб без порушення носового дихання і з порушеним носовим диханням за показниками гігієнічного індексу Грін-Вермільйона істотних відмінностей не виявлено, однак у пацієнтів з ринопатологією в 1,5 раз вище показники ІГ Silness - Loe, що вказують на більш інтенсивне відкладення зубного нальоту в пришийковій області.

Істотні відмінності спостерігалися в ступені тяжкості гінгівіту: у пацієнтів з ринопатологією індекс РМА і індекс кровоточивості ясен були значно вище (в 1,5 і 1,4 рази відповідно) та вони потребували на пародонтологічне лікування значно частіше (відмінності достовірні).

Також інтенсивність галітозу у пацієнтів з ринопатологією була більше виражена (в 2,5 рази; $p < 0,05$). Слід зазначити, що дані за цим показником можна порівняти з даними, які описані Саакян Б.С. і співавт. [204].

Таблиця 5.3

**Динаміка зміни швидкості салівації і гігієнічних індексів у пацієнтів
з порушенням носового дихання до і після
застосування лікувально-профілактичного комплексу**

Індекси	До лікування	Через 6 місяців	Через 1 рік
1	2	3	4
Група порівняння (n = 10, базове лікування)			
Швидкість салівації (мл / хв)	$0,34 \pm 0,04$ $p_1 < 0,05$	$0,39 \pm 0,04$ $p_3 > 0,05$	$0,38 \pm 0,03$
ІГ (Г-В)	$2,4 \pm 0,3$ $p_1 > 0,05$	$1,7 \pm 0,2$ $p_3 > 0,05$	$2,1 \pm 0,2$ $p_5 > 0,05$
ІГ Silness- Loe	$2,8 \pm 0,3$ $p_1 < 0,01$	$2,0 \pm 0,3$ $p_3 > 0,05$	$1,9 \pm 0,4$ $p_5 > 0,05$

Продовження таблиці 5.3

1	2	3	4
Галітоз (бали)	$1,4 \pm 0,4$ $p_1 < 0,05$	$1 \pm 0,2$ $p_3 > 0,05$	$1,5 \pm 0,2$ $p_5 > 0,05$
Основна група (n = 15, комплекс)			
Швидкість салівації (мл/хв)	$0,31 \pm 0,03$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	$0,45 \pm 0,05$ $p_3 < 0,01$ $p_4 > 0,05$	$0,42 \pm 0,04$ $p_5 < 0,05$
ІГ (Г-В)	$2,4 \pm 0,2$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	$1,7 \pm 0,1$ $p_3 < 0,001$ $p_4 > 0,05$	$1,8 \pm 0,2$ $p_5 < 0,05$
ІГ Silness- Loe	$2,6 \pm 0,24$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	$0,7 \pm 0,2$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$	$2,1 \pm 0,2$ $p_5 > 0,05$
Галітоз (бали)	$1,25 \pm 0,3$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	$0,5 \pm 0,1$ $p_3 < 0,05$ $p_4 < 0,05$	$0,8 \pm 0,1$ $p_5 > 0,05$

Примітка : достовірність відмінностей - P_1 - по відношенню до показників групи « Контроль »; P_2 - по відношенню до показників групи порівняння; P_3 - через 6 місяців по відношенню до показників до лікування; P_4 - по відношенню до показників, групи порівняння після лікування; P_5 - через 1 рік по відношенню до показників до лікування

Таблиця 5.4

Динаміка зміни пародонтальних індексів під впливом лікувально-профілактичного комплексу

Індекси	До лікування	Через 6 місяців	Через 1 рік
1	2	3	4
Група порівняння (n = 10, базове лікування)			
РМА (%)	$48,8 \pm 6,8$ $p_3 > 0,05$	$42,4 \pm 6,8$ $p_3 > 0,05$	$44,4 \pm 5,1$ $p_5 > 0,05$

Продовження таблиці 5.4

1	2	3	4
Ш-П (бали)	$2,3 \pm 0,22$ $p_1 > 0,05$	$2,5 \pm 0,4$ $p_3 > 0,05$	$2,4 \pm 0,5$ $p_5 > 0,05$
КЯ (бали)	$2,9 \pm 0,4$ $p_1 < 0,01$	$2,5 \pm 0,4$ $p_3 > 0,05$	$2,7 \pm 0,3$ $p_5 > 0,05$
ГПК (мм)	$4,5 \pm 0,4$ $p_1 < 0,05$	$4,1 \pm 0,5$ $p_3 > 0,05$	$4,3 \pm 0,4$ $p_5 > 0,05$
СРІТН (коди)	$2,64 \pm 0,29$ $p_1 < 0,05$	$2,19 \pm 0,22$ $p_3 > 0,05$	$2,31 \pm 0,25$ $p_5 > 0,05$
Рецесія ясен (%)	4 особи (40%)	4 особи (40%)	6 осіб (60%)
Основна група (n = 15, комплекс)			
РМА (%)	$60,1 \pm 7,2$ $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$	$28,4 \pm 3,3$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,01$	$35,3 \pm 4,2$ $p_5 < 0,001$
Ш-П (бали)	$2,5 \pm 0,2$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	$0,7 \pm 0,2$ $p_3 < 0,05$ $p_4 > 0,05$	$1,4 \pm 0,25$ $p_5 < 0,001$
КЯ (бали)	$2,4 \pm 0,12$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	$1,5 \pm 0,2$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,05$	$1,7 \pm 0,2$ $p_5 < 0,01$
ГПК (мм)	$4,2 \pm 0,5$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	$3,7 \pm 0,4$ $p_3 > 0,05$ $p_4 > 0,05$	$3,9 \pm 0,4$ $p_5 > 0,05$
СРІТН (коди)	$2,95 \pm 0,31$ $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$	$2,05 \pm 0,19$ $p_3 < 0,01$ $p_4 > 0,05$	$2,2 \pm 0,2$ $p_5 > 0,05$
Рецесія ясен (%)	7 осіб (47%)	7 осіб (47%)	7 осіб (47%)

Примітка : достовірність відмінностей - P_1 - по відношенню до показників групи « Контроль »; P_2 - по відношенню до показників групи порівняння; P_3 - через 6 місяців по відношенню до показників до лікування; P_4 - по відношенню до показників, групи порівняння після лікування; P_5 - через 1 рік по відношенню до показників до лікування

Що стосується рецесії ясен, то у осіб з ринопатологією вона зустрічалася в 4 рази частіше, ніж у осіб без.

Згідно, класифікації Міллера, частіше зустрічалися пародонтальні рецесії I і II класу, тобто рецесії, що не досягають мукогінгівального сполучення і виходять за нього, але без втрати висоти міжзубних сосочків.

Однак були пацієнти і з рецесією III класу, тобто рецесії з втратою висоти міжзубних сосочків.

Із зазначеного можна було зробити висновок, що ринопатологія сприяє розвитку патології тканин пародонта.

Ефективність запропонованого лікувально-профілактичного комплексу оцінювалася в порівняльному аспекті показників стану пародонта у пацієнтів 2-х груп: групи порівняння, які отримували тільки базову терапію, і основної групи, які отримували повний комплекс.

Пацієнти обох груп з ринопатологією скаржилися на кровоточивість ясен і неприємний запах із рота. Рентгенологічне дослідження зубних рядів вказувало на деструкцію кісткової тканини міжзубних перегородок до 1/2, розширення періодонтальної щілини в пришийковій області. У пацієнтів обох груп гігієнічний стан порожнини рота в більшості випадків оцінювалося як незадовільний за індексами Грін-Вермільйона та Silness- Loe. При цьому статистично достовірних відмінностей між групою порівняння і основною групою не виявлено ($P > 0,05$). Це вказувало на те, що групи можна порівнювати.

Результати досліджень показали, що в динаміці, *через 6 місяців* по відношенню до вихідного рівня у пацієнтів *групи порівняння* позитивні зміни спостерігалися практично за всіма показниками, але не до рівня достовірності відмінностей. Дещо покращилась гігієна порожнини рота. Кількість осіб з рецесією ясен не збільшилася.

В основній групі були зафіксовані показники, що свідчать про поліпшення гігієнічного стану порожнини рота згідно індексів Грін-Вермільйона і Silness- Loe, збільшенні швидкості саливації на 31%,

зниження тяжкості гінгівіта (РМА) на 52 %, інтенсивності хронічного запалення (проба Шиллера-Писарева) на 72% і кровоточивості ясен на 37 %. Розмір пародонтального кишені зменшився на 12%, потреба в лікуванні (СРІТН) знизилася на 30%, інтенсивність запаху з порожнини рота була значно нижче, особливо у пацієнтів з викривленням носової перегородки. Приросту рецесії ясен не спостерігалось. При цьому достовірні відмінності в бік поліпшення спостерігалися по всіх вищевказаних показниках.

Дослідження, проведені через 1 рік показали, що в групі порівняння по відношенню до вихідних показників гігієнічних індексів (Green- Vermillion і Silness- Loe) кілька покращилася гігієна ротової порожнини, в порівнянні з даними зафіксованими «до лікування», проте не до рівня достовірності відмінностей. Індeksi, що визначають стан пародонту, практично не змінилися. Збільшився відсоток осіб з рецесією ясен.

У пацієнтів *основної групи через 1 рік* за всіма показниками виявлена позитивна динаміка, яка свідчить про стабілізацію патологічного процесу в тканинах пародонта. Так, швидкість салівації була на 35% вище ($p < 0,05$), ніж на початковому рівні. Гігієна порожнини рота, згідно індексу Грін-Вермільйона, в цілому була краще, ніж 1 рік тому ($p_5 < 0,05$). Однак за індексом Silness - Loe відмінні дані не достовірні, що свідчить про неякісне чищення зубів в пришийковій області. При цьому індекс РМА зменшився на 41% ($p_5 < 0,001$). Відповідно до показників проби Шиллера-Писарева, знизилася вираженість хронічного запалення в яснах на 44% ($p_5 < 0,001$). Зменшилася кровоточивість ясен на 29% ($p_5 < 0,001$); глибина пародонтальної кишені практично залишалася на вихідному рівні, що в цілому вказує на позитивний результат, який свідчить про стабілізацію деструкції пародонту.

Індекс СРІТН знизився на 23 %, проте вони як і раніше потребували на пародонтологічне лікування. Прояви галітоза зменшилися, але не до рівня достовірності відмінностей, що, мабуть, обумовлено патологією порожнини

носа, хоча більш позитивна динаміка відзначена у пацієнтів з викривлення носової перегородки. Приросту рецесій ясен не спостерігалось.

Отримані дані, свідчать про те, що вплив комплексу на тканини пародонту має виражену протизапальну, капіляропротекторну дію, але відсутність повноцінного ЛОР-лікування при даній патології, не сприяє тривалій і стійкої ремісії генералізованого пародонтиту. Тому, запропонований комплекс у хворих на генералізованим пародонтит початкового та першого ступеню рекомендовано застосовувати 1 раз в півріччя.

5.3 Біохімічні показники ротової рідини у хворих на ГП початкового та I ст. на тлі ринопатології після проведеного лікування

Для оцінки впливу лікувально-профілактичного комплексу на маркери запального процесу було проведено дослідження показників перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту. Для цього в ротовій рідині вивчали 2 головних маркера: зміст малонового діальдегіду - проміжного продукту ПОЛ і антиоксидантного ферменту каталази, а також їх співвідношення до застосування комплексу і через 1 місяць.

Крім того, вивчена активність кислої фосфатази - маркера вираженості запального процесу в порожнині рота.

Результати біохімічних досліджень ротової рідини у пацієнтів з ринопатологією представлені в табл. 5.5 .

Оцінка маркерів інтенсивності запального процесу в ротовій порожнині у пацієнтів з порушенням носового дихання, у яких застосовували лікувально-профілактичний комплекс, показала статистично значуще зниження активності кислої фосфатази і вмісту МДА по відношенню до вихідного рівня. Відносно ферменту каталази, відзначалася тенденція до підвищення її активності, але не досягла достовірних показників.

Таблиця 5.5

Динаміка зміни біохімічних показників ротової рідини у пацієнтів з порушенням носового дихання під впливом лікувально-профілактичного комплексу

Час дослідження	Активність КФ (нкат / л)	Вміст МДА (мкмоль / л)	Активність каталази (мкат / л)
Група порівняння (n = 10)			
До лікування	0,483 ± 0,32	1,8 ± 0,2	0,27 ± 0,07
Через 1 місяць	0,325 ± 0,24 p> 0,05 32% *	1,7 ± 0,2 p> 0,05 5,6% *	0,25 ± 0,02 p> 0,05 7,4% *
Основна група (n = 11)			
До лікування	0,678 ± 0,21	2,73 ± 0,14	0,18 ± 0,08
Через 1 місяць	0,177 ± 0,07 p <0,05 74% *	1,52 ± 0,07 p <0,05 44,3% *	0,31 ± 0,01 p> 0,05 42% *

Примітка: статистична значимість відмінностей - Р - розрахована по відношенню до вихідного рівня; * -% зниження показників по відношенню до вихідного рівня

У групі порівняння всі три показники практично не зазнавали достовірних змін у бік поліпшення ситуації, хоча в процентному відношенні спостерігалися зміни біохімічних показників: відповідно на 5,6% (зниження вміст МДА), 7,4% (збільшення активності каталази) і 32% (зниження активності кислої фосфатази) .

В основній же групі після курсу лікувально-профілактичних заходів в процентному співвідношенні результати були наступні: вміст МДА знизився на 44,3%, активність каталази збільшилася на 42%, що свідчить про вирівнювання співвідношення окисдатно-прооксидантної системи, що

свідчить про покращення *оксигенації і оптимізації стану мікроциркуляції слизової оболонки ротової порожнини*. Зменшення активності кислої фосфатази на 74% по відношенню до вихідного рівня (до лікування) вказувала на зниження активності запального процесу.

5.4 Показники неспецифічної реактивності ротової рідини у хворих на ГП поч. та І ст. на тлі ринопатології під впливом лікувально-профілактичного комплексу

Для вивчення неспецифічного імунітету в ротовій порожнині ми використовували метод кількісної оцінки інтенсивності еміграції лейкоцитів в ротову порожнину, заснований на послідовних ополіскуваннях ротової порожнини [232].

Результати вивчення показників неспецифічної реактивності ротової порожнини представлено в таблиці 5.6

У хворих на генералізований пародонтит початкового та І ступеню на тлі порушення носового дихання показники неспецифічного імунітету в ротовій порожнині після лікування змінилися таким чином по відношенню до вихідних даних: в групі порівняння, хоча й відбувається зниження кількість лейкоцитів, що емігрують проти не до рівня достовірності відмінностей, в основній групі цей показник зменшився зі статистично значущою відмінністю.

Що стосується кількості злущених епітеліальних клітин, то більш помітне їх зменшення спостерігалось у основній групі.

Таблиця 5.6

Динаміка зміни показників неспецифічної реактивності у ротовій рідині пацієнтів з порушенням носового дихання під впливом застосування лікувально-профілактичного комплексу ($M \pm m$)

Продовження таблиці 5.6

Показник / Термін дослідження	Група порівняння (n = 10)	Основна група (n =10)
1	2	3
Вміст лейкоцитів у ротовій порожнині (тис. на 1 мл ротового змиву)		
До лікування	881 , 5 ± 0,41	719,1 ± 0,48
Через 1 міс. лікування	784 ± 0,43 p > 0,05	545 ± 0,29 p < 0,01
Вміст злущених епітеліальних клітин у ротовій порожнині (тис. на 1 мл ротового змиву)		
До лікування	28 , 2 ± 0,05	55 , 0 ± 0,04
Через 1 міс. лікування	24 ± 0,02 p > 0,05	40 ± 0,04 p < 0,05

Примітка. Статистична значущість відмінностей p - розрахована по відношенню до початкового рівня

Отже, застосування протягом 6 місяців запропонованого лікувально-профілактичного комплексу справило виражену протизапальну і мембранопротекторну дію на тканини пародонту у пацієнтів з порушенням носового дихання.

Резюме до розділу 5

В рамках даних досліджень вибором об'єкта були пацієнти з порушенням носового дихання на тлі ринопатології.

У дослідженнях взяли участь 35 пацієнтів у віці 21-43 року.

Одне з перших завдань полягало в порівняльній оцінці клінічного стану тканин пародонта в осіб без порушення носового дихання і з порушеним носовим диханням. За показниками гігієнічного індексу Грін-Вермільйона істотних відмінностей не виявлено. Значні відмінності спостерігалися в ступені тяжкості запального процесу тканин пародонта: у пацієнтів з ринопатологією індекс РМА і індекс кровоточивості ясен були значно

вищі (в 1,5 і в 1,4 рази відповідно) і вони потребували на пародонтологічне лікування в 1,4 частіше. Також, у осіб з ринопатологією більш виражений галітоз. Рецесія ясен зустрічалася в 4 рази частіше, ніж у осіб без ринопатології.

Ефективність запропонованого лікувально-профілактичного комплексу оцінювалася в порівняльному аспекті показників стану пародонта у пацієнтів 2-х груп: групи порівняння, які отримували тільки базову терапію, і основної групи, які отримували повний комплекс.

Результати досліджень через півроку і рік показали, що по відношенню до вихідного рівня у пацієнтів групи порівняння спостерігалася тенденція до поліпшення за всіма показниками, але не стабільна.

Застосування комплексу у пацієнтів з порушенням носового дихання сприяє зниженню інтенсивності запального процесу в тканинах пародонта: через 6 місяців знизилася тяжкість гінгівіту (РМА) на 52 %, інтенсивність хронічного запалення (проба Шиллера-Писарева) на 72 % і ступінь кровоточивості ясен на 37,5 %. Глибина пародонтальної кишені зменшилася на 12%, потреба в лікуванні (СРІТН) знизилася на 30%, запах з рота став менш відчутний. Приросту рецесій ясен не спостерігали.

Результати біохімічних досліджень свідчать про те, що запропонований лікувально-профілактичний комплекс сприяє вирівнюванню співвідношення оксидатно-прооксидантної системи (зниження вмісту МДА на 44,3% і збільшення активності каталази на 42%), що свідчить про збільшення оксигенації і, як наслідок, оптимізації стану мікроциркуляції слизової оболонки ротової порожнини.

Таким чином, результати досліджень показали, що запропонований комплекс лікувально-профілактичних заходів, що включає застосування протягом 6 місяців спеціально розробленого гелю «Муміє», вітаміну Е, зубної пасти «Лавандосепт» і ополіскувача для порожнини рота «Лікувальні трави», а також застосування кисневих коктейлів, сприяв зниженню

інтенсивності запального процесу в тканинах пародонта пацієнтів з порушенням носового дихання.

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

1.Друм М.Б. Клиническая оценка эффективности использования лечебно-профилактического комплекса у лиц с нарушением носового дыхания/М.Б.Друм, И.К.Новицкая, А.В.Николаева // Colloquium journal.- 2020.-№2 (54).- С.20-24.

2. Друм М.Б Пародонтопротекторная эффективность лечебно-профилактического комплекса у больных с нарушенным носовым дыханием / М.Б.Друм, И.К.Новицкая, А.В.Николаева // Медицина транспорту-2020: IV Міжнарод. конгрес, м. Одеса, 16-18 вересня 2020.: тези допов.-Одеса, 2020.- С.16-19.

3. Патент на корисну модель № 143336, Україна. МПК А61К 6/60. Гель для ротової порожнини «МУМІЄ» /М.Б. Друм, Н.В. Горбатовська, І.К.Новицька, В.Б.Новицький, Г.В.Ніколаєва , Д.К. Косенко, О.В.Заградська.— и 2020 00404; Заявл. 24.0./2020 – Бюл. № 14.

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Незважаючи на наявність значного арсеналу засобів і методів профілактики та лікування генералізованого пародонтиту, розроблених на підставі фундаментальних досліджень, етіології та патогенезу цього захворювання, його розповсюдженість досягає 98% у дорослого населення та залишається в центрі уваги стоматологічної науки та практичної медицини.

Відомо, що безпосередньою причиною виникнення патологічних змін в тканинах пародонта є зубний наліт і мікроорганізми, які становлять його основу, але агресивна дія є вже заключним етапом впливу місцевих і загальних патогенних факторів та захисних механізмів тканин пародонта, одним з яких є гіпоксія, що розвивається на тлі коморбідних станів. Патологія пародонту може розвиватися на тлі гіпоксії, обумовленої порушенням носового дихання з переважним ротовим диханням. При цьому розвивається респіраторна гіпоксія, яка запускає усі механізми розвитку запальних захворювань ротової порожнини.

Багаторічні наукові дослідження свідчать, що перші клінічні симптоми патології пародонту розвиваються на тлі змін капілярів і появи метаболічних і структурних ознак пошкодження тканин, обумовлених, в тому числі, і гіпоксією тканин, що оточують зуб. Так, Хайдар Д.А. і Кульченко А.Г. показали, що зміни тканин пародонту при ГХП супроводжуються пригніченням функціональної активності еритроцитів з розвитком гіпоксії та виявили кореляцію між її рівнем і тяжкістю перебігу хронічного пародонтиту.

В цілому, розвиток запально-дистрофічного процесу в тканинах пародонта на тлі гіпоксії включає механізми, що призводять до наростання функціональної активності остеокластів з подальшою резорбцією кістки альвеолярного відростка. Одним із провідних механізмів впливу гіпоксії на тканини є активація процесів перекисного окислення ліпідів, з накопиченням недоокиснених продуктів, активних форм кисню.

Отже, лікування та профілактика генералізованого пародонтиту в осіб з порушенням носового дихання повинна бути не тільки симптоматичною, але і патогенетичною.

Враховуючи вищевикладене, метою роботи було підвищення ефективності профілактики та комплексного лікування запальних захворювань пародонту в осіб з порушенням носового дихання 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 пародонта у осіб з ринопатологією, що супроводжується порушенням носового дихання, враховуючи тривалість захворювання та вік пацієнтів.
2. Оцінити 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 запальних захворювань пародонту в осіб з порушенням носового дихання.

Для досягнення мети дослідження було проведено комплекс клініко-експериментальних досліджень.

Було вивчено стан пародонту у 73 осіб (вік від 18 до 56 років) з викривленням носової перегородки, риносинуситом різної етіології (хронічний перебіг), пухлинами і кістами гайморової пазухи.

Дослідження показали, що середні показники рівня саливації були нижче нормальних значень (менше 0,5 мл / хв); показники РМА, глибина пародонтальної кишені, наявність кровоточивості ясен свідчили про запалення і деструкцію тканин пародонта; в залежності від нозологічної патології спостерігалися клиноподібні дефекти від 36 до 40% і рецесія від 17 до 51%.

При цьому, чим більший вік пацієнта, а також довший стаж захворювання, показники патології пародонту були більш виражені. Найбільш помітні зміни в тканинах пародонта спостерігалися у пацієнтів з викривленням носової перегородки. На думку Пухлик С.М. у осіб з порушенням носового дихання, з віком знижується еластичність легеневої тканини, зменшується здатність легких всмоктувати, що призводить до ускладнень венозного відтоку з порожнини носа, і особливо важко ці прояви відбуваються при наявності структурних аномалій в порожнині носа. У зв'язку із зазначеним слід вважати, що наслідком негативного прояву тривалої назальної обструкції може бути розвиток і посилення стоматологічної патології.

Дослідження також показали, що швидкість та інтенсивність формування зубного нальоту у осіб з ринопатологією була вище, ніж в осіб без порушення носового дихання. Крім того, встановлений зв'язок між швидкістю саливації (зниження), рівнем гігієни ротової порожнини (незадовільна) і проявом галітозу.

Біохімічними дослідженнями, було встановлено, що оксигенація в ротовій порожнині пацієнтів з ринопатологією знижена і антиоксидантна система не забезпечує детоксикацію потенційно небезпечних активних форм кисню - супероксид аніон-радикала і перекису водню і особи з ринопатологією та порушенням носового дихання, повинні бути віднесені до групи ризику з розвитку запальних захворювань пародонту.

На підставі проведених досліджень, було зроблено висновок, що розвиток запальних процесів в тканинах пародонта у

осіб з назальною обструкцією обумовлений низкою факторів, серед яких найбільш важливе значення відіграють гіпоксія і сухість ротової порожнини, що запускають каскад реакцій активізації ПОЛ (судинний фактор) і знижують самоочищення ротової порожнини (ротове дихання - суха слизова оболонка ротової порожнини) з наступним швидким формуванням мікробної біоплівки і проявом галітозу.

Виходячи з отриманих результатів, для лікування запальних захворювань пародонту у осіб з порушенням носового дихання необхідний патогенетично обґрунтований пародонтопротекторний комплекс, в основі якого має бути засіб з широким спектром біологічної дії. Було розроблено гель для ротової порожнини на основі фітокомпозиції та муміє.

Для вирішення наступного завдання були проведені дослідження на 68 експериментальних тваринах, з них 15 білих мишей і 53 білих щурів. Для вивчення токсикологічних характеристик гелю "Муміє" застосована кальцій дефіцитна токсична модель, яку отримали шляхом введення "Варфарина" та розчину 2%-го ЕДТА.

Встановлено, що на фоні розвитку кальційдефіцитних станів у піддослідних тварин виявлено ознаки резорбції кісткової тканини: зниження вмісту кальцію і фосфору в крові, підвищення активності ЛФ. Підвищення в крові лейкоцитів із одночасним зниженням кількості лімфоцитів свідчить про розвиток запальних процесів та пригнічення клітинної ланки імунної відповіді організму. Показником розвитку місцевих запальних процесів в тканинах пародонту є підвищення відносної кількості сегментоядерних нейтрофілів із одночасним зниженням відносної кількості лімфоцитів.

Розвиток гіпоксичних станів в тканинах пародонту, при моделюванні пародонтиту, обумовлений падінням рівню оксигенації тканин, розвитком 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 ДК і МДА 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.

Дослідження *пародонтопротекторних властивостей* гелю «Плацебо» при моделюванні пародонтиту на фоні розвитку кальцій дефіцитного стану не виявило будь-яких позитивних змін у стані тварин за морфометричними, фізіологічними, та біохімічними показниками. При цьому зберігалися достовірні зміни усіх досліджених показників як на системному рівні, так і в тканинах пародонту: морфометричних - зниження маси тіла; фізіологічних – зниження вмісту гемоглобіну в крові та кількості еритроцитів, розвиток лейкоцитозу; стан про-та антиоксидантних систем як в сироватці, так і в тканинах пародонту зберігав на протязі експерименту виражений дисбаланс – підвищення ДК і МДА, що супроводжувалося зниженням активності ферментів глутатіонантиоксидантного захисту (ГП, ГР, Г-6-ФДГ та компенсаторним підвищення каталазної активності; не відмічено також достовірних змін в стабілізації окисно-відновлювальних процесів безпосередньо в тканинах пародонту.

Дослідження *пародонтопротекторних властивостей* гелю для ротової порожнини «Муміє» при моделюванні пародонтита на фоні виникнення кальцій дефіцитних станів показало ефективність його застосування, в першу чергу, за показниками мазка-соскоба, що включають аналіз лейкограмми 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 "Муміє" не чинить сенсibilізуючої дії на організм і подразливої дії на слизову оболонку ротової порожнини.

Під впливом гелю зменшилися темпи деструктивних процесів в тканинах пародонту, що проявилось в зниженні ступеню атрофії альвеолярного відростка.

У зв'язку з вищесказаним було розроблено лікувально профілактичний комплекс, , що включає гель «Муміє», вітамін Е, а також зубну пасту «Лавандосепт» і ополіскувач для ротової порожнини «Лікувальні трави" (SPLAT) » та застосування 1-2 рази на тиждень кисневих коктейлів.

Гель для ротової порожнини «Муміє», до вмісту якого входить муміє - органо-мінеральний продукт в основному природньо-біологічного походження (Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи № 1378/16 від 10.12.2019р.).

Обґрунтуванням для включення до складу комплексу зубної пасти «Лавандосепт» сприяло те, що паста містить ефірні олії лаванди, чебрецю, розмарину, які володіють, крім потужного бактерицидного ефекту, такими властивостями: протизапальною дією, чебрець нормалізує рН, рослинний фермент папаїн знижує утворення нальоту. Синергія активних олій рослин з солями цинку забезпечує антиоксидантний ефект. Фосфат кальцію знижує підвищену чутливість 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 бромелаїна 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 та порушенням носового дихання.

Вітамін Е, як потужний антиоксидант є універсальним протектором клітинних мембран від окислювального пошкодження. Токоферол є не тільки антиоксидантом, але і антигіпоксантом. Він має здатність стабілізувати мітохондріальну мембрану і економити споживання кисню клітинами.

Відомо, що порушення антиоксидантних систем при різних патологічних станах, у тому числі і гіпоксії, призводять до неконтрольованої активації ПОЛ. Тому, призначення вітаміну Е при пародонтопатії, що обумовлено гіпоксією, є цілком обґрунтованим.

Схема застосування кожного компонента комплексу:

- професійна гігієна порожнини рота проводилася на 1-му стоматологічному прийомі до призначення основного комплексу і через 6 місяців.
- чистка зубів зубною пастою «Лавандосепт» щодня 2 рази в день вранці після сніданку і ввечері після вечері протягом всього періоду спостереження;
- використання ополіскувала "Лікувальні трави" 1 раз в місяць - 7 днів за схемою 10 мл 2 рази на день в проміжках між прийомами їжі;
- вітамін Е - 0,2 г (добова доза) 1 раз на день протягом місяця;
- гель «Муміє» - 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 пацієнтами проводили навчальну програму для забезпечення правильного виконання кожного етапу застосування комплексу.
- застосування кисневого коктейлю - 1-2 рази в тиждень.

Ефективність запропонованого лікувально-профілактичного комплексу оцінювалася в порівняльному аспекті показників стану пародонта у пацієнтів 2-х груп: групи порівняння, які отримували тільки базову гігієнічну терапію, і основної групи, які отримували повний комплекс. У дослідженнях взяли участь 35 пацієнтів у віці 21-43 року.

Одне з перших завдань полягало в порівняльній оцінці клінічного стану тканин пародонта в осіб без порушення носового дихання і з порушенням носового дихання. За показниками гігієнічного індексу Грін-Вермільйона істотних відмінностей не виявлено. Значні відмінності спостерігалися в ступені тяжкості запального процесу тканин пародонта: у пацієнтів з ринопатологією індекс РМА і індекс кровоточивості ясен були значно вищі (в 1,5 і в 1,4 рази відповідно) і вони потребували на пародонтологічне лікування в 1,4 частіше. Також, в осіб з ринопатологією більш виражений галітоз. Рецесія ясен зустрічалася в 4 рази частіше, ніж у осіб без ринопатології.

Результати досліджень через 6 місяців і рік показали, що по відношенню до вихідного рівня у пацієнтів групи порівняння спостерігалася тенденція до поліпшення за всіма показниками, але не стабільна.

Застосування комплексу у пацієнтів з порушенням носового дихання сприяє зниженню інтенсивності запального процесу в тканинах пародонта: через 6 місяців знизилася тяжкість гінгівіту (РМА) на 52 %, інтенсивність хронічного запалення (проба Шиллера-Писарева) на 72 % і ступінь кровоточивості ясен на 37,5 %. Глибина пародонтальної кишені зменшилася на 12%, потреба в лікуванні (СРІТН) знизилася на 30%, галітоз став менш відчутний. Приросту рецесій ясен не спостерігали.

Результати біохімічних досліджень свідчать про те, що запропонований лікувально-профілактичний комплекс сприяє вирівнюванню співвідношення оксидатно-прооксидантної системи (зниження вмісту МДА на 44,3% і збільшення активності каталази на 42%),

що свідчить про збільшення оксигенації і, як наслідок, оптимізації стану мікроциркуляції слизової оболонки ротової порожнини.

Таким чином, результати досліджень показали, що запропонований комплекс лікувально-профілактичних заходів, що включає застосування протягом 6 місяців спеціально розробленого гелю «Мумійо», вітаміну Е, зубної пасти «Лавандосепт» і ополіскувача для ротової порожнини «Лікувальні трави», а також застосування кисневих коктейлів, сприяв зниженню інтенсивності запального процесу в тканинах пародонта пацієнтів з порушенням носового дихання.

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 пародонта у осіб з ринопатологією, яке супроводжується порушенням носового дихання та перебігає на тлі гіпоксії.

1. Встановлено, що порушення носового дихання сприяє розвитку запально-дистрофічних захворювань пародонта. В залежності від тривалості ринопатології більш виражені процеси запалення та деструкції в тканинах пародонту: у пацієнтів з періодом захворювання більше 5 років: симптоматичний катаральний гінгівіт становить 31,7 %, глибина пародонтальної кишені $3,6 \pm 0,4$ мм, CRITN - $2,7 \pm 0,2$; частіше визначали рецесію ясен (на 21%) та клиноподібні дефекти (на 37%). Найбільш виражені патологічні зміни в тканинах пародонта у пацієнтів з викривленням носової перегородки.

2. Ведучим пусковим фактором, який сприяє розвитку запальних процесів в тканинах пародонту у осіб з ринопатологією визначено місцеву гіпоксію: сатурація крові $89 \pm 2,9\%$. Результати дослідження антиоксидантно-прооксидантної системи ротової порожнини, свідчили про активацію окисного стресу та запальних процесів (вміст МДА в ротовій рідині осіб з ринопатологією більше ніж в 2 рази від осіб без ЛОР-захворювань та активність антиоксидантного фермента - каталази нижче на 41%).

3. Експериментальне моделювання патології пародонту проводили на фоні токсичного кальцій-дефіцитного стану, що викликає метаболічні порушення в організмі експериментальних тварин: виявлено зниження вмісту кальцію і фосфору в крові в 1,4-1,7 рази; підвищення активності ЛФ більш ніж в 1,4 рази, що свідчить про ознаки резорбції кісткової тканини.

Показником розвитку запальних процесів в тканинах пародонту є підвищення відносної кількості сегментоядерних нейтрофілів на 11,7% із одночасним зниженням відносної кількості лімфоцитів на 33,9%

4. Застосована модель пародонтиту викликала розвиток гіпоксичних станів як на системному рівні, так і в тканинах пародонту (зниження вмісту гемоглобіну та еритроцитів в крові на 11,0 %, розвитком ендотеліальної дисфункції підвищення вмісту оксидів азоту в крові на 38,0 %, гальмуванням окисно-відновлювальних процесів в тканинах пародонту: зниження активності СДГ, ЦХО більш в 1,4 рази та активацією процесів гліколізу: підвищення активності ЛДГ в сироватці - в 2 рази, і особливо в тканинах пародонту – в 2,4 рази.

5. Інтенсифікація процесів перекісного окиснення ліпідів при моделюванні пародонтиту у тварин супроводжувалася зростанням рівню ДК і МДА в сироватці крові в 1,56-1,94 рази та 1,31-1,42 рази, відповідно, і протікала на фоні пригнічення активності ферментів антиоксидантного захисту: ГП, ГР і Г-6-ФДГ більш ніж в 1,2-1,4 рази, та компенсаторним підвищенням каталазної активності на 14,5-21,7%. Співвідношення СОД/КАТ в 1,2 рази вище за контроль, що може призвести до розвитку цитотоксичних ефектів в тканинах, і поглибленню розвитку гіпоксичних станів.

6. Дослідження пародонтопротекторних властивостей гелю для порожнини «Муміє» показало ефективність його застосування за показниками мазка-соскоба, що включають аналіз лейкограмми та співвідношення живі/мертві лейкоцити та епітеліальні клітини та стабільної активності окисно-відновлювальних процесів. Найбільш позитивні зміни за показником ЛДГ/СДГ+ЦХО, що характеризує співвідношення анаеробних/аеробних процесів (зниження в 3,3 рази), збереження (відновлення) захисних антиоксидантних систем в тканинах пародонту (підвищення активності ГР та Г-6-ФДГ майже в 1,3 рази. На системному рівні позитивна динаміка: менш виражений лейкоцитоз, зменшення вмісту МДА, при цьому рівень дієнових кон'югатів залишався достовірно вищим майже в

1,5 рази, одночасно відзначалась стабілізація активності маркерних ферментів глутатіон антиоксидантного захисту в сироватці крові (ГП, ГР, Г-6-ФДГ) при достовірній активації активності СОД і КАТ в 1,2 рази із стабілізацією співвідношення СОД/КА.

6. Клінічна апробація комплексу сприяла зниженню інтенсивності запального процесу в тканинах пародонта: тяжкості симптоматичного катального гінгівіту (РМА) на 53 %, інтенсивності хронічного запалення (проба Шиллера-Писарева) на 49 % та кровоточивості ясен на 33 %. Потреба в лікуванні (СРІТН) була нижче на 30 %. Ступінь рецесії ясен в основній групі не підвищився.

7. Біохімічні дослідження ротової рідини показали, що запропонований лікувально-профілактичний комплекс сприяє вирівнюванню співвідношення оксидантно-прооксидантної системи (зниженню вмісту МДА на 44,3 % та підвищенню активності каталази на 42%), що свідчить про збільшення оксигенації та, як наслідок зменшенню гіпоксії ротової порожнини.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

У пацієнтів з генералізованим пародонтитом та порушенням носового дихання на тлі ринопатології рекомендовано 1 раз в півроку на протязі місяця використовувати лікувально-профілактичний комплекс, що включає:

1) Гігієнічні засоби: чистка зубів зубною пастою «Лавандосепт» щодня 2 рази в день вранці після сніданку і ввечері після вечері протягом всього періоду спостереження; ополіскувач "Лікувальні трави" - 7 днів в місяць за схемою 10 мл 2 рази на день в проміжках між прийомами їжі;

2) Лікувальний гель місцевої дії «Муміє» – 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: застосування кисневого коктейлю - 1-2 рази в тиждень; вітамін Е - 0,2 г (добова доза) 1 раз на день протягом місяця-застосування 1 раз на рік.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Абдулмеджидова Д.М. Факторы риска развития заболеваний пародонта у взрослого населения / Д.М. Абдулмеджидова // Российский стоматологический журнал. - 2017. - №2. - С. 72-75.
2. Абдурашитова А.С. Структурные изменения зубочелюстной системы при старении // А.С. Абдурашитова, Е.Ю. Зяблицкая // Вестник науки. - 2020. - №5. - С. 122-123.
3. Аванесов А.М. Патоморфологическая оценка протекторного действия антиоксидантов при хроническом генерализованном пародонтите / А.М. Аванесов, А.Г. Кульченко, Д.А. Хайдар // Морфология. - 2018. - №3. - С. 8-11.
4. Аденоїдні вегетації у дорослих / А.П. Ковалик, І.В. Мальована, Г.С. Протасевич [и др.] // Ринология. - 2014. - № 1. - С. 75-79.
5. Активация свободнорадикального окисления – эфферентное звено типовых патологических процессов / Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, М.Н. Бизенкова [и др.] – Саратов: Изд-во СГМУ, 2006. - С. 4 -10, 20 -25, 45-55.
6. Активность ферментного звена антиоксидантной системы смешанной слюны при хроническом генерализованном пародонтите / Емельянова Н.Ю., Колесникова Е.Н., Янова Н.Ю., Колесникова Е.Н. // Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe. - 2016. - №1. - С. 52-27.
7. Анализ интенсивности и распространенности воспалительных заболеваний пародонта у работников металлургического производства / Попова В.С., Вусатая Е.В., Гонтарев С.Н. [и др.] // В сборнике: Стоматология славянских государств. Сборник трудов XII Международной научно-практической конференции. - 2019. - С. 292-293.
8. Анализ эффективности противовоспалительных паст у пациентов с сахарным диабетом и хроническим генерализованным пародонтитом / Орехова Л.Ю., Мусаева Р.С., Лобода Е.С. [и др.] // Пародонтология. - 2020. - №1. - С. 47-53.
9. Антисептики в комплексном лечении воспалительных заболеваний

пародонта/Бекирова Л.Г., Джафарова А.Р., Мамедова С.Г.[и др.] //Евразийское Научное Объединение.-2019-№10-3.-С.197-201.

10. Антиоксидантная активность продуктов переработки красных сортов винограда «Каберне-совиньон», «Мерло», «Саперави»//Авидзба А.М., Кубышкин А.В., Гугучкина Т.И. //Вопросы питания.-2016.- Т. 85,№ 1.- С.99-109.

11.Антиоксиданты: классификация, фармакотерапевтические свойства, использование в практической медицине/Шахмарданова С.А., Гулевская О.Н., Селецкая В.В. [и др.]//Журнал фундаментальной медицины и биологии.-2016.-№3,-С.4-16.

12. Антонова И.Н. Связь показателей местной неспецифической и иммунной защиты с рН ротовой жидкости у молодых пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта/ И.Н.Антонова, Е.В.Косова, О.Н. Останина //Пародонтология.- 2015.- №4.- С. 45-48.

13. Аракелян М.Г. Основные причины и клинические проявления ксеростомии/М.Г.Аракелян, Н.В.Тамбовцева, А.В.Арзукаян //Российский стоматологический журнал.-2016.-№ 2.-С.74-78.

14. Артемьева Е.С. Клинические аспекты комплексной оценки нарушений носового дыхания/ Е.С.Артемьева, М.А.Будкова //В книге: 11 Всероссийский Конгресс Национальной медицинской Ассоциации Отоларингологов России.-2018.-С.13-14.

15. Арсюкова О.К. Ротовое дыхание как фактор формирования зубочелюстных аномалий/О.К.Арсюкова //Авиценна.- 2017.-№10.-С. 29-31.

16. Асманов А.И. Качество жизни у пациентов с аллергическим ринитом после проведения эндоскопической септопластики/А.И.Асманов, Н.Д.Пивнева, З.К.Ханакаева //Лечение и профилактика.-2018.-№ 3.-С.29-32.

17. Ассоциация между структурами аэроаллергенов и аллергическим ринитом /Крюков А.И., Бондарева Г.П., Северова Е.Э [и др.]//Вестник отоларингологии.-2021.-№1.-С.51-57.

18. Атрушкевич В.Г. Особенности микробиоценоза зубного налета у

пациентов с агрессивным и хроническим генерализованным пародонтитом/В.Г.Атрушкевич, Е.А.Тихомирова, И.В.Зудина //Кремлевская медицина.-2018.-№2.-С.88-97.

19. Ашурова О.Ю. Применение энтеральной оксигенотерапии (кислородного коктейля) в комплексном восстановительном лечении гипоксии и хронических болезней органов дыхания/О.Ю.Ашурова, Г.Р.Кодирова //Интернаука.-2020.-№ 46-1.-С.35-37.

20. Басов А.А. Адаптивные изменения показателей свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты в ротовой жидкости и крови при коморбидных состояниях/ А.А.Басов, А.Р.Горкунова//Современные аспекты проблемы науки и образования.-2014.- №4.- С. 317.

21. Безшапочний С.Б. Патоморфологія назальних поліпів/ С.Б.Безшапочний, Ю.А.Гасюк, В.О.Балинський //Ринологія.- 2017.- №2.- С.4-9.

22. Белоклицкая Г.Ф. Оценка клинической эффективности магнитно-лазерной терапии при комплексном лечении генерализованного пародонтита/ Г.Ф.Белоклицкая, Т.Б.Волинская //Современная стоматология.-2014.-№ 3.- С.22-28.

23. Белоклицкая Г.Ф. Новые механизмы патогенеза генерализованного пародонтита при кардиоваскулярной патологии/Г.Ф.Белоклицкая,О.В. Копчак// Стоматология. Эстетика. Инновации.- 2017.— Том 1, № 1. - С. 22-32.

24. Белоклицкая Г.Ф.Ведущие местные факторы риска в развитии воспалительных заболеваний пародонта у лиц молодого возраста/ Г.Ф.Белоклицкая, К.О.Горголь // Стоматология. Эстетика. Инновации. - 2017. - №2. – С. 203 – 214.

25.Беседина И.С. Динамика показателей смешанной слюны у студентов при гигиеническом уходе за полостью рта//И.С.Беседина, А.А.Рихтер, С.С.Лескова //Scientist.-2019.-№ 3(9).-С.6-8.

26. Биоактивные компоненты древесной зелени облепихи *Hipporhamnoides*/ Кукина Т.П., Щербаков Д.Н., Генъш К.В. [и др.]//Химия растительного сырья.-2016.-№1.-С.37-42.

27.Биохимические, иммунологические и биофизические методы в токсикологическом эксперименте (методическое руководство).- Киев, 1989.- С. 115-116.

28. Большедворская Н.Е. Этиопатогенетические особенности воспалительных заболеваний пародонта /Н.Е.Большедворская, Е.М.Казанкова//Безопасность здоровья человека.-2017.-№3.-С.26-35.

29. Борисенко Ю.Г. Порушення місцевого імунітету та цитокінового статусу у хворих на генералізований пародонтит/А.В. Борисенко, Ю.Г. Коленко, Т.О.Тімохіна//Современная стоматология. - 2019. - № 1. - С. 34-36.

30. Борисенко А.В. Состояние стоматологического статуса у лиц молодого возраста в зависимости от наличия заболеваний пародонта/А.В.Борисенко, И.А.Воловик //Современная стоматология. - 2016. - № 1. - С. 28.

31. Брещенко Е.Е. Биохимия полости рта, ротовой и десневой жидкостей: учебнометодическое пособие / Е.Е. Брещенко, И.М. Быков. -Краснодар, 2018.-63 с.

32. Брусницына Е.В. Особенности иммунной системы у больных агрессивным пародонтитом/ Е.В.Брусницына, Т.Н.Тарасевич, Т.В.Закиров//Стоматология для всех.- 2015.- № 2.- С.46-49.

33. Бугорков И.В. Оценка эффективности применения препарата "Мексидол" в комплексном лечении больных генерализованными заболеваниями тканей пародонта/И.В.Бугорков, Е.В.Бухтиярова, И.А.Бугоркова //Университетская клиника.-2020.-№1.-С.38-42.

34. Будковая М. А.Особенности нарушений носового дыхания у пациентов с назальной обструкцией/М. А. Будковая, Е. С. Артемьева//Российская отоларингология.- 2019.- № 1.-С.16-23.

35. Будковая М.А. Объективная оценка функции носового дыхания у

пациентов после ринохирургических вмешательств/М. А. Будковая, Е. С. Артемьева//Российская отолярингология.- 2018.- № 1.-С.25-33.

36. Буцель А.Ч. Астенический синдром у детей с гипертрофией глоточной и небных миндалин/А.Ч.Буцель, Н.В.Стахейко, А.А.Неделько//Медицинский журнал.-2017.-№ 4.-С.4-8.

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

38. Варакина А.С. Изменение состава слюны при заболеваниях челюстно-лицевой области/Варакина А.С., Варакина Ж.Л.//В сборнике: Лучшая студенческая статья 2020. Сборник статей II Международного научно-исследовательского конкурса. В 5-ти частях.- 2020.- С. 68-77.

39. Васильева Н. А. Характеристика стоматологического статуса пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта /Н.А. Васильева, А. И. Булгакова, Е. С. Солдатова // Казан. мед. журнал. - 2017. - Том 98, N 2. - С. 204-210.

40. Видовой состав микрофлоры в содержимом пародонтальных карманов при обострении хронического генерализованного пародонтита//Мирсаева Ф.З., Ханов Т.В., Кузнецова Т.Н., Буйлова О.В.//Проблемы стоматологии.-2018.-№ 3.-С. 29-36.

41. Виды рода *Alchemilla* l. (rosaceae): химический состав, биологическая активность, использование в медицине (обзор)/Лобанова И.Е., Высочина Г.И., Мазуркова Н.А [и др.]//Химия растительного сырья.-2019.- №1.-С.5-22.

42. Влияние гипоксии на организм/Лобанов С.А.,Шишкин И.В., Кузнецова Н.О. [и др.]//Вестник Башкирского государственного педагогического ун-та им.М.Амуды.- 2017.- №2. - С.12-27.

43. Влияние курсового применения озона в сочетании с транскраниальной магнитотерапией на динамику клинко-функционального состояния пациентов с хроническим генерализованным

пародонтитом/Нагорнов С.Н.,Рябцун О.И., Фролков В.К.[и др.]//Физиотерапевт.-2018.-№6.-С.25-34.

44. Воловик И.А.Фармакологическая композиция местного действия для коррекции тканевой гипоксии при комплексном лечении больных с генерализованным пародонтитом (экспериментальное исследование)//Современная стоматология.-2016.-№5.-С.8642.

45. Волчегорский И.А.Сравнительный анализ состояния системы "перекисное окисление липидов - антиоксидантная защита" в слюне больных хроническим пародонтитом легкой и средней тяжести/ И.А.Волчегорский, Н.В.Корнилова, И.А.Бутюгин// Стоматология.- 2010.-№ 6.- С. 24-27.

46. Воляк Ю. М. Зв'язок захворювань носової порожнини з зубощелепними аномаліями / Ю. М. Воляк, В. І. Попович //Ринологія. - 2016. - № 3/4. - С. 38-44.

47. Воскресенский О.Н. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе пародонтита/О.Н.Воскресенский, Е.К.Ткаченко//Стоматология.- 1991.-№4.-С.5-10.

48. Гайдарова Т.А.Динамические показатели состава микрофлоры полости рта больных хроническим генерализованным пародонтитом/Т.А.Гайдарова //В сборнике: Теория и практика современной стоматологии Материалы IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвящённой 100-летию высшего стоматологического образования в г. Иркутске (1919–2019).- 2019.- С. 153-162.

49. Гаранина Т.С. Роль средств индивидуальной гигиены полости рта в лечение генерализованного пародонтита/ Т.С. Гаранина// Молодой ученый.- 2014.- № 3.-С. 155-157.

50. Гемический компонент гипоксии в патогенезе хронического пародонтита/Косынкина Д.Д., Ташина Е.А., Акимов В.В., Федоськина А.С.// В книге: Актуальные проблемы биомедицины - 2020.- Сборник тезисов XXVI Всероссийской конференции молодых учёных с международным участием.-

Санкт-Петербург, 2020.- С. 100-101.

51. Генинг Т.П. Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в системе «сыворотка крови - эритроцит» при острой циркуляторной гипоксии/Т.П. Генинг, Д.А.Косейко //Успехи современного естествознания. – 2004. – № 4 – С. 17-20.

52. Геномный состав микробиот зубодесневой борозды и пародонтального кармана у лиц молодого возраста/Блашкова С.Л., Модина Т.Н., Абдрахманов А.К., Цинеккер Д.А., Мамаева Е.В., Ильинская О.Н.//Стоматология детского возраста и профилактика.-2020.-№1.-С.19-25.

53. Гипоксия-зависимый транскрипционный контроль активности деструктивных изменений пародонта воспалительного и злокачественного генеза/Зорина О.А., Амхадова М.А., Аббаев З.М.[и др.]//Стоматология.-2020.-№3.-С.32-36.

54. Годована О.І.Сучасні основи етіології та патогенезу генералізованих дистрофічно-запальних захворювань пародонту з супутньою системною остеопенією//Вестник проблем биологии и медицины.-2017.-№ 3.-С.19-20.

55. Голиков П.П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний/П.П.Голиков.- М.: Медпрактика, 2004.- 180 с.

56. Гольдина И.А. Полифенольные соединения черники: особенности биологической активности и терапевтических свойств/ И.А.Гольдина, И.В.Сафронова, К.В.Гайдуль//Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.-2015.-№10-2.-С.221-228.

57. Гонtareва И.И. Совершенствование диагностики хронического пародонита у детей//Вестник новых медицинских технологий.Электронное издание- 2017.- №4.- С.83-89.

58. Гонtareв С.Н. Использование фитопрепаратов в стоматологии детского возраста/С.Н. Гонtareв, С.Гонtareва, А.В.Никишаева // «Научный результат». Серия «Медицина и фармация». - Т.2, №2,2016.-С.17-21.

59. Гострий та хронічний риніт/Д.І. Заболотний, А.А. Лайко, Ю.В. Мінін[та ін.]. – К.: Логос, 2014. – 231 с.

60. Грудянов А. Методы консервативного лечения воспалительных заболеваний пародонта/ А.Грудянов, Е.Фоменко.- М. Изд-во«МедИнформАгенство», 2013.- 88 с.

61. Губайдуллин А.Г. ПЦР-скрининг *Porphyromonas gingivalis* и *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* у больных с воспалительными заболеваниями пародонта//Инфекция и иммунитет.-2017.-№ 5.-С.917.

62. Губеев Р. И.Особенности реабилитации детей с нарушением носового дыхания после хейлоуранопластики (обзор литературы)/Р. И. Губеев, А. С. Юнусов //Российская ринология.- 2016.- № 3.-С.43-46.

63. Данилевский Н.Ф. Заболевания пародонта/ Н.Ф.Данилевский, А.В.Борисенко. - Киев: Здоров'я, 2000.—460 с.

64. Даурова З.А. Оценка нарушения носового дыхания и его влияние на формирование зубочелюстных аномалий:автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук: спец. 14.01.14 «Стоматология»/ З.А..Даурова.- Москва, 2017.- 25 с.

65. Демина Е.Н. Оценка вегетативной системы у пациентов с деформацией носовой перегородки/Е.Н.Демина, Я.А.Накатис//Российская рингология.- 2014.- № 4.-С.21-22.

66. Деркачева Е.И. Причины возникновения гипофункции слюнных желез и ксеростомии /Е.И.Деркачева, Г.И.Ронь // Медицинская наука и образование Урала. - 2015. - Т. 16. - № 4 (84). - С. 140-143.

67. Дефицит витаминов разных групп (С, В1, А, Е, D, К) у студентов медицинской академии города Симферополя как один из факторов, приводящих к пародонтиту/ Иванов С.В., Лыхин В.В., Темиров Г.О., Юлдашева З.М//. Вестник науки и образования.- 2019.- № 15.- С. 99-103.

68. Димитрова А.Г. Распространенность и интенсивность заболеваний пародонта у студентов НМУ/А.Г. Димитрова//Современная стоматология.- 2015.-№ 3.-С.23-25.

69. Дослідження впливу гелю для ротової порожнини, що містить муміє, на активність системи антиоксидантного захисту в умовах

експериментального пародонтиту/І.К. Новицька, М.Б.Друм, Г.В.Ніколаєва, С.А.Шнайдер, О.В.Третьякова. //Світ медицини та біології.-2021.-№1(75).- С.115-119.

70. Дробышев В.А.Элиминационная терапия комплексом "Долфин" с мумиё в коррекции клинических проявлений хронического гайморита//Медицина и образование Сибири.-2015.-№ 6.-С.57.

71. Експериментальне вивчення токсичної дії та специфічної ефективності засобів для догляду за порожниною рота/Терешина Т.П.,Косенко К.М., Левицький А.П. [и др.]/Метод. рекомендації.– Київ, Фарм. центр МОЗ України, 2003. – 42 с.

72. Еловикова Т.М. Характеристика параметров анизотропного структурообразования в смешанной слюне у пациентов со сложной челюстной патологией и хроническим пародонтитом/Т.М.Еловикова, В.В.Карасева, А.С.Кошечев //Бюллетень медицинской науки.-2020.-№ 4.-С.16-19.

73.Ємельянова Н. Ю. Зв'язок поліморфізму G894T гена eNOS із розвитком патології пародонта у хворих з бронхокардіальними захворюваннями / Н. Ю. Ємельянова, В. Ю. Гальчинська, Т. М. Бондар//Український терапевтичний журнал.- 2018. - № 2. - С. 46-51.

74. Ерканян И.М.Применение геля для десен на основе метрогила при лечении хронических воспалительных заболеваний пародонта /И.М.Ерканян,Д.О.Пашкова, В.М Гринин//Dental forum.- 2014 .- № 14 .- С. 40-42

75.Есаян Л.К. Изучение распространенности поражения твердых тканей зубов и пародонта у больных с HIV-инфекцией/Л.К.Есаян, В.Ю.Азатян//Проблемы стоматологии.- 2018.- №3.- С. 17-21.

76. Заболевания пародонта: эпидемиология и зависимость от гигиенического состояния полости рта в г. Пенза /Емелина Е.С., Пылайкина В.В., Никонова [и др.]// Современные проблемы науки и образования. – 2017.

– № 6.-С.29-32.

77. Заболотна Д.Д. Клінічний фенотип аспіриносціюваного поліпозного риносинуситу//Д.Д. Заболотна, І.В. Кошель /Ринологія.-2015.-№ 3-4.-С.83-91.

78. Загальні та місцеві особливості кисневого метаболізму при тяжкому іммобілізаційному стресі та їх роль в патогенезі пародонтиту/О.Є.Подгаєцька, В.І.Портніченко,В.І.Носар, І.М. Маньковська//Медицинская реабилитация, курортология, физиотерапия.- 2008.-№1.-С.31-34.

79. Зайдуллин И.И.Факторы риска развития болезней пародонта среди населения //И.И.Зайдуллин , А.Б.Бакиров, Э.Т.Валеева// Здоровье населения и среда обитания.- 2017.- № 3.-С. 7-10.

80. Залізняк М. С. Динаміка мікрофлори пародонтальних кишень у хворих на остеоартроз при прогресуванні генералізованого пародонтиту/М. С. Залізняк, Х. В. Погорецька, М. О. Левків //Клінічна стоматологія.- 2015.- № 2.-С.38-42.

81. Зенков Н.Н. Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты/ Н.Н.Зенков, В.З.Ланкин, Е.Б.Меньщикова.- М.,2001.-291 с.

82. Значение вирусно-бактериального консорциума в возникновении и развитии хронического пародонтита/Царев В.Н., Ягодина Е.А., Царева Т.В., Николаева Е.Н.//Пародонтология.-2020.-№2.-С.84-89.

83. Изменение микрофлоры полости рта при пародонтите различной степени тяжести//Брофман И.Д., Созаева А.Ю., Жанимова Л.Р.[и др.]/Успехи современной науки.- 2016. -Т. 10, № 11.- С. 39-42.

84. ИК-спектроскопия в определении качественного состава субстанции мумие//Бугаёв Ф.С., Компанцев Д.В., Сливкин А.И.[и др.]//Международный науч-но-исследовательский журнал.-2015.-№ 9-4.-С.81-82.

85. Ільчишин М.П. Поширеність захворювань пародонту серед

тютюнозалежних осіб / М. П. Ільчишин, А. І. Фурдичко, А. Я. Бариляк/Новини стоматології. - 2018. - № 4. - С. 86-88.

86. Калущкая Н.С. Индивидуальная гигиена полости рта как метод профилактики заболеваний пародонта// Здоровоохранение: опыт и инновации. 2015.- № 3.- С. 13-18.

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

88. Каримов А.М. Структурное разнообразие и степень изученности флавоноидов рода *Scutellaria* l// А.М.Каримов, Э.Х. Ботиров //Химия растительного сырья.-2016. - №1.-С.5-28.

89. Каримов С.М. Результаты эпидемиологического анализа распространенности и интенсивности заболеваний пародонта у лиц с сопутствующей соматической патологией/С.М.Каримов, А.С.Мирзов, А.А.Исмоилов //Вестник послидипломного образования в сфере здравоохранения.-2020.-№1.-С.39-42.

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

91. Клинико-функциональная и микробиологическая характеристика пародонта у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом /Алиева М.С., Расулов И.М.К., Магомедов М.А.[и др.]//Стоматология для всех.- 2015.- № 2.- С.26-30.

92. Клинические варианты хронического генерализованного пародонтита, генетический полиморфизм и системная продукция воспалительных цитокинов/ Григорович Э.Ш., Поморгайло Е.Г., Хомутова Е.Ю., Степанов С.С. //Стоматология.-2015.- №5.-С. 11-16.

93. Козаренко Е.А О состоянии аллергического статуса у больных с искривлением носовой перегородки//Е.А.Козаренко, А.Г.Рябинин,В.А.Рябинин //Российская отоларингология.- 2015.- № 5.-С.308-

309.

94. Коморбидность болезней пародонта и внутренних органов/Закарьяев А.З., Шихнебиев Д.А., Меджидов М.Н., Шихнабиева Э.Д. //Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. -2018.-№1.- С.78-83.

95. Копытов А.А. Об этиологии хронического пародонтита/А.А.Копытов, В.К.Леонтьев //Институт стоматологии.-2020.- №4.- С.64-70.

96. Кудрявцева О.А. Взаимосвязь рентгеноцефалометрических параметров с оценкой эстетики лица пациентов с дистальной окклюзией и нарушением носового дыхания (часть 1)/О.А.Кудрявцева, Т.Д.Кудрявцева, И.Г.Гаджиев //Институт стоматологии.-2020.-№3.-С.70-71.

97. Котлуков В.К. Гигиенические аспекты поддержания эффективного носового дыхания у детей/ В.К.Котлуков, Н.В.Антипова//Медицинский совет.-2020.-№1.- С.87-91.

98. Коношков А. С. Посттравматические риниты /А. С. Коношков, О. Е. Верещагина, Р. А. Блоцкий//Российская отолярингология.- 2013.- № 1.-С.113-116.

99. Копчак О.В. Мікробіоценоз пародонтальних карманів при генералізованому пародонтиті/О.В.Копчак, Т.Б. Волінська// Вісник проблем біології і медицини.- 2017.- випуск 2(136).- С. 360-363.

100. Кривоपालов А.А. Определения, классификации, этиология и эпидемиология риносинуситов (обзор литературы)/А.А.Кривоपालов //Российская ринология.-2016.-№2.-39-45.

101. Кузьмичева Е.Е .Распространенность заболеваний пародонта/ Е.Е.Кузьмичева, А.А.Плишкина, М.Л.Жданова //В книге: Сборник тезисов 52-й Межрегиональной ежегодной научно-практической конференции студентов и молодых ученых по итогам производственной практики.- 2020.- С. 166-167.

102.Карпова Е. П.Хронический риносинусит у детей / Е. П. Карпова, Е.

Е. Вагина, М. П. Емельянова // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.- 2016. - Т. 95, № 2. - С. 110-113.

103. Карампіні Н.Г. Клініко-експериментальне обґрунтування методу профілактики гінгівіту у дітей пубертатного віку: автореф. дис.. на здобуття наукового ступеня канд..мед.наук: спец. 14.01.21 «Стоматологія» / Н.Г.Карампіні.-Одеса,2016.- 20 с.

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

105. Кароматов И. Д. Биологически активное вещество растительного происхождения ресвератрол - лечебные свойства/(обзор литературы)//Кароматов И. Д., Баймуратов Н.Н.,Шодиева М.С.//Электронный научный журнал «Биология и интегративная медицина.-2018.-№ 3.-С.178-190.

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

107.Клинико-эпидемиологическая характеристика внутричерепных осложнений воспалительных заболеваний ЛОР-органов в условиях Восточно-Сибирского региона Российской Федерации/Янов Ю. К., Кривопапов А.А., Шаталов, В. А.[и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. - 2016. - N 1. - С. 18-25.

108.Клинико-микробиологическая эффективность применения фотодинамической терапии хронического гингивита и пародонтита у лиц молодого возраста/ Усманова И.Н., Герасимова Л.П., Кабирова М.Ф.[и др.] //Пародонтология.- 2015.- №2.- С. 67-72.

109. Клініко-економічні аспекти професійної гігієни порожнини рота / А. М. Потапчук, В. С. Мельник, Л. Ф. Горзов, О. Ю. Рівіс // Україна. Здоров'я нації. - 2018. - № 3. - С. 66-69.

110. Кононов А. Е.Случай пулевого ранения мягких тканей носа у ребенка 4-х лет / А. Е. Кононов, Н. А. Цымбаленко // Бібліотека сімейного лікаря та

сімейної медсестри. - 2018. - № 2. - С. 57-58.

111. Копецкий И.С. Взаимосвязь воспалительных заболеваний пародонта и общесоматических заболеваний/Копецкий И.С., Побожьева Л.В., Шевелюк Ю.В.//Лечебное дело.- 2019.- № 2. С. 7-12.

112. Коррекция микрофлоры содержимого пародонтального кармана пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом при помощи квч-терапии/Масляков В.В., Проника Е.А., Абакумова Ю.В.[и др.]//Журнал медико-биологических исследований.-2018.-№1.-С.67-76.

113. Косенко К.Н., Терешина Т.П. Профилактическая гигиена полости рта. – Одесса: Изд-во КП ОГТ. – 2003. – 296 с.

114. Кошель И.В. Алгоритм СКТ диагностики полипозного риносинусита, ассоциированного с непереносимостью аспирина И.В./Кошель, П.Ф.Дудий //Ринология .- 2017.-№ 2.-С.21-27.

115. Кунин А.А. Антимикробное влияние медицинского озона на ткани пародонта при различных методах его применения/А.А.Кунин, О.И.Олейник, К.П.Кубышкина //Пародонтология.-2018.-№3.-С.84-89.

116. Лабораторні тварини в медико-біологічних експериментах / В.П.Пішак, В.Г. Висоцька, В.М. Магальяс [та ін.] – Чернівці: Мед університет, 2006. – 350 с.

117. Ларионов Н.Л. Пропедевтическая ортодонтия/Н.Л.Ларионов, Ю.Л.Образцов.-Санкт-Петербург:Изд-во Спецлит,2016.-156 с

118. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Губенко., П.Н. Бабич. – К.: МОРИОН, 2000. – 320 с

119. Лебедев М.В. Ксеростомия (синдром сухого рта)/М.В.Лебедев, И.Ю.Захарова, К.И.Керимова//Вестник Пензенского государственного университета.- 2018.- № 3 (23). -С. 19-22.

120. Левицька С.А. Анатомічні варіанти будови носової порожнини і навколоносових пазух у хворих на хронічні синусити /С.А.Левицька//Буковинський медичний вісник. - 2015. - Т. 19, № 4. - С. 97-99.

121. Леонтьева Т.С. Значение ротового дыхания в стоматологии /Леонтьева Т.С.//Бюллетень Северного государственного медицинского университета. -2014.-№2.-С.31-32.

122. Литвицкий П.Ф. Патофизиология: учебник в 2 х томах. Том1.-М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.-624 с.

123. Лукичев Л.М. Использование бактериофагов и пробиотиков в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта/Л.М.Лукичев, Л.А.Ермолаев //Институт стоматологии.-2018.-№1.-С.84-87.

124. Любомирский Г.Б. Микроциркуляторные изменения в тканях пародонта в динамике физиотерапевтического лечения у больных пародонтитом /Г.Б.Любомирский, РТ.Л.единова //Пародонтология.-2020.-№1.- С.63-70.

125. Мазур И.П. Системные антибактериальные препараты в пародонтологии/ И.П.Мазур, М.В. Слободяник //Современная стоматология.-2016.-№1.- С.38-42.

126. Мазур И.П. Распространенность пародонтопатогенной микрофлоры у пациентов с сосудистыми патологиями сердечно-сосудистой системы/И.Мазур, Р.Витовский, М.Слободяник //Сучасна стоматологія. - 2018. - № 2. - С. 24.

127. Майборода Ю.Н. Влияние препарата «Мексидол» на состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантную активность слюны у больных пародонтитом на фоне гипотиреоза/ Ю.Н.Майборода, М.В.Гоман, О.Ю. Хореев//Кубанский научный медицинский вестник.- 2014. - № 4- С. 74-78.

128. Мамедова А.А. Лечение детских пародонтитов с использованием растительного противовоспалительного средства/А.А.Мамедова //Вестник науки и образования.-2019- № 20.-Часть 2.-С.92-96.

129.Масляков В. КВЧ-терапия при хроническом генерализованном пародонтите/В.Масляков, А.Ильяхин //Врач.- 2017.- № 10.- С. 75-77.

130. Махлинець Н.П. Комплексне лікування хворих на

генералізований пародонтит із мілким присінком рота / Н. П. Махлинець //Галицький лікарський вісник.- 2015.- № 2.-С. 63-65.

131. Машкова Т.А. Клинико-лабораторная оценка назальной обструкции у больных полипозным риносинуситом/Т.А.Машкова, А.Б.Мальцев //Российская отоларингология.- 2015.- № 6.-С.43-46.

132. Мащенко И.С. Болезни пародонта/ И.С.Мащенко.- Дрогобич: Коло, 2003.-272.

133. Медикаментозне лікування хвороб пародонта. Групи препаратів, механізм дії, показання та протипоказання до використання. Частина VII. Антибіотики / Р. С. Кашівська, Г. М. Мельничук, А. С. Мельничук, А. М. Кирилюк // Галицький лікарський вісник. – 2014. – Т. 21, № 4. – С. 122–128.

134. Мельничук А. С. Досвід дослідження стану оклюзійних співвідношень у хворих на генералізований пародонтит, які потребують ортопедичного лікування незнімними конструкціями за допомогою системи "T-Scan" / А. С. Мельничук // Галицький лікарняний вісник - 2018. - 25, № 3. - С. 19-25.

135. Мельничук Г. М. Альтернативні немедикаментозні методи протимікробного лікування хворих із патологією пародонта: озонотерапія, фотодинамотерапія; механізм дії, показання та протипоказання до використання / Г. М. Мельничук, О.Л. Личковська// Клінічна стоматологія. - 2015.-№ 1.-С. 28-37.

136. Метод профилактики и лечения зубочелюстных аномалий, связанных с нарушением носового дыхания/Дистель В.А., Сунцов В.Г., Вагнер В.Д., Карницкая И.В. //Стоматология.- 1998.- №2.- С.53-55.

137. Микляев С.В. Анализ распространенности хронических воспалительных заболеваний тканей пародонта/С.В.Микляев, О.М.Леонова, А.В.Сущенко // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 2.- С.165-168.

138. Мирошниченко А.П. Метаболические нарушения у пациентов с вазомоторным ринитом/А.П.Мирошниченко, Е.Н.Степанов, С.В.Клинова

//Российская ринология.- 2013.- № 2.-С.72-73.

139. Монцевичуте-Эрингене Е.В. Упрощенные математико-статистические методы в медицинской исследовательской работе/ Е.В. Монцевичуте-Эрингене // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 1964. – №4. – С. 71-78.

140. Мордасов Н.А. Сравнительное исследование двух антирезорбтивных препаратов с разным механизмом действия при лечении хронического генерализованного пародонтита на фоне вторичного остеопороза/Н.А.Мордасов, И.В.Иванюта//Научный альманах.-2016.-№ 5-3.- С319-323.

141. Морфологические особенности репаративных процессов в слизистой оболочке десны у больных с хроническим генерализованным пародонтитом при фармакотерапии метаболическими корректорами/Задорожный А.В., Максюков С.Ю., Попков В.Л.[и др.] //Стоматология для всех.- 2015.- № 2.- С.6-11.

142. Морфологические и клинические аспекты искривления перегородки носа / В. Н. Красножен, Щербаков, Д. А.Володеев, А. В.[и др.] // Вестник оториноларингологии. - 2017. - Т. 82, № 3. - С. 25-27.

143. Морфофункциональные предикторы и способ интегральной оценки клинической эффективности применения немедикаментозных методов лечения хронического пародонтита/Еделев Д.А., Рябцун О.И., Нагорнев С.Н.[и др.]//Russian Journal of Rehabilitation Medicine.- 2019.- № 2.- С. 88-107.

144. Мустафаев Д. М.Крупное инородное тело носа / Д. М. Мустафаев // Вестник оториноларингологии. - 2016. - Т. 81, № 1. - С. 64-65.

145. Низов А.А.Пародонтит и диабет: двусторонняя связь/ А.А.Низов , Т.А.Оганнисян// Центральный научный вестник.- 2018. -№ 9.- С. 32-33.

146. Новиков В.Е. Митохондриальная синтаза оксида азота и ее роль в механизмах адаптации клетки к гипоксии/ В.Е.Новиков, О.С.Левченкова, Е.В. Пожилова //Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.-2016.-Т.14, № 2.-С.38-46.

147. Новиков В.Е. Новые направления поиска лекарственных средств с антигипоксической активностью и мишени их действия/В.Е.Новиков, О.С.Левченкова //Экспериментальная и клиническая фармакология.- 2013.- №5.- С. 37-47.

148. Новиков В.Е. Гипоксией индуцированный фактор (HIF-1A) как мишень фармакологического воздействия/ В.Е.Новиков, О.С. Левченкова // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.- 2013.-№2.- С. 8-16.

149. 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.

150. Новый взгляд на проблему профилактики и лечения заболеваний пародонта/Новиков О.О., Жиликова Е.Т., Цимбалистов А.В. [и др.]//Медицина и фармация. - 2016.-Т.2, №3.-С.64-69.

151. Носуля. Е.В. Нарушение носового дыхания у пациентов с эндокринной дисфункцией/Е. В.Носуля, Н.М.Черных, Т. Э.Полетаева //Сибирский медицинский журнал (Иркутск).-2015.-№8.-С.10-12.

152. Обоснование применения метода динамической коррекции активности симпатической нервной системы в лечении хронического вазомоторного ринита/Абдулкеримов З.Х., Абдулкеримов Х.Т., Карташова К.И., Рудзевич А.В//Таврический медико-биологический вестник.-2017.-№ 3-3.-С8-12.

153. Оптимизация головной боли у школьников с нарушением носового дыхания/Игнатова И.А., Покидышева Л.И.,Зайцева О.И. и др//Norwegian Journal of development of the International Science.-2019.-№ 26-3.-С.39-43.

154. Орлова Е.С. Характеристика основных стоматологических индексов у пациентов с хроническим пародонтитом/Е.С.Орлова// Медицинская наука и образование Урала.- 2019. -№ 1 (97).- С. 62-65.

155. Ортодонтическое лечение детей с сужением верхней челюсти и нарушением носового дыхания/Бимбас Е.С., Мягкова Н.В., Шишмарева А.С.,

Клевакин А.Ю., Кайем У.М.//Уральский медицинский журнал.- 2018.- № 6.- С.50-53.

156. Основные изменения нормальной микрофлоры пародонта при хроническом генерализованном пародонтите, выявленные с помощью метагеномного секвенирования зорина/ О.А., Аймадинова Н.К., Борискина О.А., Басова А.А., Ребриков Д.В.[и др.]//Российская стоматология.- 2017.-№ 2.- С. 41-48.

157. Особенности нарушения носового дыхания при посттравматических деформациях перегородки носа/Карпищенко С.А., Будковая М.А., Артемьева Е.С., Шарапов В.А.//В книге: Материалы IX Международного Петербургского форума оториноларингологов России.-Санкт-Петербург, ФГБУ "Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи"- 2020.- С. 212.

158. Островский А.В. Оценка эффективности методов профессиональной и индивидуальной гигиены полости рта у больных генерализованным пародонтитом//А.В.Островский, Ю.Г.Чумакова//Вестник стоматологии.- 2014.-№ 2(87).-С.22-28.

159. Оценка распространенности основных периодонтопатогенов у нефтехимиков с хроническим периодонтитом/Зайдуллин И.И., Каримов Д.О., Кабирова М.Ф., Валеева Э.Т., Галимова Р.Р.//Проблемы стоматологии.- 2018.-№ 2.- С. 19-24.

160.Павленко Е.М. Метаболические изменения в ротовой жидкости у лиц пожилого и старческого возраста при генерализованном пародонтите // Вісник проблем біології і медицини.- Випуск 2(136). - 2017- С. 382-386.

161. Павлуш Д. Г. Морфологическая характеристика разных типов полипозного риносинусита/Д. Г. Павлуш, И. В. Дюйзен//Российская отоларингология.- 2019.- № 1.-С.76-83.

162. Пальчун В.Т. Оториноларингология/В.Т.Пальчун, М.М.Магомедов, Л.А.Лучихин -М.:ГЭОТА-медиа,2016.-584 с.

163. 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.

164. Патогенетические особенности формирования хронической воспалительной патологии пародонта (ОБЗОР) Цепов Л.М., Николаев А.И., Нестерова М.М., Цепова Е.Л.//Вестник Смоленской государственной медицинской академии.- 2018. -№ 3.- С. 206-214.

165. Перспективы применения КВЧ-терапии у пациентов пожилого и старческого возраста с хроническим пародонтитом/ Янова О.А., Медведев Д.С., Линькова Н.С., Иорданишвили А.К.//Институт стоматологии.-2015.-№ 3.-С.50-53.

166. Пискунов Г.З. Руководство по ринологии/Г.З.Пискунов, С.З.Пискунов, Х.Т.Абдулкеримов.-Санкт-Петербург:Изд-во«ЛитТера».- 2011.-960с. 161. Пискунов Г.З.Физиология и патофизиология носа и околоносовых пазух /Г.З.Пискунов //Российская ринология.-2017.-№3.-51-57.

167. Показатели гемодинамики тканей пародонта у лиц молодого возраста в состоянии психоэмоционального напряжения/Кузнецова Н. С., Кабирова М. Ф., Герасимова Л. П., Хайбуллина Р. Р., Когина Э. Н, Мифтахова З. К. Проблемы стоматологии.-2018.-№ 1.-С.37-42.

168. Пономаренко М.Г.Факторы риска и распространенность заболеваний пародонта у детей в возрасте 6-7 лет//В сборнике: Стоматология - наука и практика, перспективы развития. Материалы юбилейной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 40-летию кафедры стоматологии детского возраста ВолгГМУ.- 2018.- С. 255-256.

169. Практические рекомендации по лечению синусита у взрослых / R. M. Rosenfeld, Piccirillo, J. F., Chandrasekhar, S. S.[и др.] // Актуальная инфектология. - 2016. -N 1.- С. 71-99.

170. Применение остеотропного препарата колапан при лечении хронического генерализованного пародонтита страдающих остеопорозом/ Караков К.Г., Власова Т.Н., Оганян А.В.[и др.]//Медицинский алфавит.-2017.-

№ 24.-С.26-28.

171. Прогнозирование прогрессирования хронического генерализованного пародонтита у пациентов с бронхоэктатической болезнью/Саркисов А.К., Зеленский В.А., Полунина Е.А., Саркисов К.А.//Кубанский научный медицинский вестник.- 2020.- № 1.- С. 72-84.

172. Проявления остеопороза у пациентов со стоматологической патологией /Воробьев М.В., Джураева Ш.Ф., Холикова А.А., Бобокалонов Р.В.//Здоровье, демография, экология, финно-угорских народов.-2020.-№3.- С.45-47.

173. Повышение эффективности лечения воспалительных заболеваний пародонта у пациентов с сахарным диабетом при использовании гомеопатического препарата "Траумель-С"/Дурягина Л.Х., Дегтярева Л.А., Лебедева А.В [и др.].//Вестник образования и науки.-2019.-№ 9-1.-С.74-80.

174. Полипозный риносинусит: основные аспекты противорецидивной терапии и восстановления носового дыхания/Рязанцев С.В., Будковая М.А., Артемьева Е.С., Хамгушкеева Н.Н.//Медицинский совет.-2019.-№ 20.-С.13-18.

175 Попович В. І.Гострий вірусний риносинусит: сучасні погляди на етіопатогенез, діагностику та лікування / В. І. Попович // Сімейна медицина. - 2015. - № 2. - С. 158-160.

176. Применение пептидных биорегуляторов серии «VIVAX dent» в стоматологической практике/Потупчик Т.В., Веселова О.Ф., Эверт Л.С., [и др.].//Медицинская сестра.-2015.-№5.-.28-31.

177. Профессиональная гигиена полости рта/ Саргисян А.Э., Хачатурян Э.Э., Касимова Г.В., Ванченко Н.Б.// В сборнике: Актуальные аспекты современной стоматологии и имплантологии: Материалы научно-практической конференции. - 2017.- С. 84-88.

178. 15-летний опыт применения моксифлоксацина при лечении больных бактериальным риносинуситом / А. Ю. Овчинников [и др.] // Вестник оториноларингологии. - 2015. - № 3. - С. 75-79.

179. Пухлик С.М. Затрудненное носовое

дыхание/С.М.Пухлик//Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. Спеціальний випуск.- 2010.-С.21-28.

180. Ражабова Г.Х. Мумиё в медицине (обзор литературы)/Г.Х.Ражабова, Н.Хошимова, М.К.Амонов//Биология и интегративная медицина.- 2017.- №3.-С.130-143.

181. Распространенность и структура заболеваний носа и околоносовых пазух среди взрослого населения мегаполиса/Крюков А.И., Царапкин Г.Ю., Романенко С.Г.[и др.]//Российская ринология.- 2017.- № 1.-С.3-6.

182. Распространенность заболеваний пародонта среди студентов стоматологов/Obradović R., Milenković S., Stanišić D.[и др.]//В сборнике: Молодежь и медицинская наука в XXI веке. Материалы XXI Всероссийской научной заочной конференции студентов и молодых ученых с международным участием. Под редакцией Л.М. Железнова, М.П. Разина, Е.С. Прокопьева.-М., 2020.-С. 436-437.

183. Распространенность воспалительных заболеваний тканей пародонта у детей различных географических регионов (Ивано-Фр-к)//В сборнике: Фундаментальная наука в современной медицине 2020. Материалы сателлитной научно-практической конференции студентов и молодых ученых. Под редакцией А.В. Сикорского, В.Я. Хрыщановича, Т.В. Горлачевой, Ф.И. Висмонта.- 2020.- С. 103-105.

184. Патогенетическое обоснование нового подхода в метафилактике хронического генерализованного пародонтита/Кондюрова Е.В., Власова Т.И., Трофимов В.А [и др.] /Вестник Башкирского Государственного .медицинского университета.-2018.-№6.-С.54-65.

185. Распространенность патологии тканей пародонта у лиц с затрудненным носовым дыханием/Новицкая И.К., Друм М.Б., Николаева А.В., Шнайдер С.А.//Вестник стоматологии.-2019.-№ 2.-С.25-29.

186.Ревазова З.Э. Сравнительная оценка эффективности нехирургических и хирургических методов лечения пародонтита/З.Э. Ревазова//Институт стоматологии.-2015.-№2.-С.84-86.

187. Решетников С.В. Патология полости носа у пациентов с храпом и синдромом обструктивного апноэ сна/С.В.Решетников, О.В.Решетникова, В.Н.Решетников//Российская рингология.- 2011.- № 2.-С.77.

188. Разработка и использование интегрального индекса тяжести патологии пародонта для оценки влияния факторов риска на стоматологическое здоровье /А. Ш.Галикеева, Н.И. Симонова,Н.Х.Шарафутдинова [и др.] // Клиническая стоматология. - 2018. - № 3. - С. 54-57.

189. Разработка и изучение действия фитокомплекса для лечения воспалительных заболеваний пародонта/ Аверьянов С.В., Пупыкина К.А., Пупыкина Е.В.[и др.] Стоматология.- 2016.-№ 6-2. С. 25.

190. Распространенность и интенсивность заболеваний пародонта у студенческой молодежи г.Уфы /Аверьянов С.В., Акантьева Г.Г., Пупыкина Е.В., Ромейко И.В.//Стоматология детского возраста и профилактика.- 2015. - №3.- С. 51-54.

191. Расулев С. Д.Анализ функциональных изменений слизистой оболочки носовой полости при деформации перегородки носа /С. Д. Расулев, В. С. Козлов, В. В. Шиленкова//Российская отоларингология.- 2010.- № 4.- С.86-92.

192. Реутов В.П. Медикобиологические аспекты циклов оксида азота и супероксидного анионрадикала/В.П.Реутов // Вестн. АМН Украины.- 2000.- С. 35-41.

193. Робакидзе Н.С.Патогенетические аспекты поражения полости рта при воспалительных заболеваниях кишечника/Робакидзе Н.С., Щукина О.Б.// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.- 2019. -№ 4.-С. 15-21.

194. Роль аллергического ринита в нарушении носового дыхания во время сна / Г. Л. Ханданян, Петросянц, Г.И.,Асатрян, О.М. [и др.] // Российская ринология. - 2016. - Том 24, N 2. - С. 25-28.

195. Роль нарушения региональной микроциркуляции и метаболических

нарушений в патогенезе гипертонической болезни и воспалительных заболеваний пародонта/ Сычева Ю.А., Горбачева И.А., Орехова Л.Ю.[и др.]//Пародонтология. 2014. - № 2.- С. 32-35.

196. Роль гипоксии и процессов перекисного окисления в патогенезе гипертонической болезни и воспалительных заболеваний пародонта /Горбачева И.А., Орехова Л.Ю., Сычева Ю.А.[и др.]//Пародонтология.- 2010.- № 3. С.- 6-8.

197. Роль травмы металлическими зубными протезами в патогенезе пародонтита/Гожая Л.Д., Мамедова Г., Талалай Т.Ю.[и др.]//Пародонтология.- 2012.-№ 3.-С. 12-15.

198. Романова И.Б. Скученность зубов как фактор риска развития воспалительных заболеваний пародонта/И.Б.Романова, Ф.Ю.Даурова //Российский стоматологический журнал.- 2016. -№ 2.- С. 110-112.

199. Роль дестабилизации процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в патогенезе гипоксии у недоношенных новорождённых/Лоскутова Е.В.,Воронцова И.А.,Вахитов Х.М., Сафиуллин Т.Р. // Казанский медицинский журнал.- 2017.-N 5.-С.803-808.

200. Романенко И.Г. Генерализованный пародонтит и метаболический синдром. Единство патогенетических механизмов развития/ И.Г.Романенко, Д.Ю. Крючков //Крымский терапевтический журнал.- 2011.- № 1.-С. 60-67.

201.Руководство ВОЗ по пульсоксиметрии.-2009.-23 с.

202. Рошкетеева Ю.А., Михайлов М.Г., Ильинский С.Е. Значение назальной обструкции в развитии дисфункции слуховой трубы у детей//Российская ринология.- 2013.- № 2.-С.57-58.

203. Рыгина К. В. Интервальная гипоксическая тренировка в коррекции функционального состояния организма при хроническом пародонтите:автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук: спец. 14.03.11 «Восстановительная медицина, лечебная физкультура и спортивная медицина, курортология и физиотерапии»/ К. В.Рыгина .-Москва, 2010. – 19 с.

204. Саакян Б.С.Галитоз. Внутриротовые причины, принципы местного

лечения/Б.С.Саакян, С.А.Гюрджинян, С.С.Саакян //Авиценна.-2018.-№ 17. С. 39-43.

205. Сазонова Н.В. Проявления воспаления пародонта при различных соматических заболеваниях// Образование и наука в России и за рубежом. - 2019. № 3.-С. 71-76.

206. Самигуллина Л.И. Клинико-рентгенологическая оценка эффективности применения нимесулида в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита в стадии обострения /Л.И.Самигуллина, Р.Р.Таминдарова, А.А.Кавеева//Уральский медицинский журнал.- 2016.- № 8.-С. 110-113.

207. Самигуллина Л.И. Провоспалительные цитокины фно-α и ил-1β в регуляции метаболизма костной ткани и их роль в патогенезе хронического пародонтита/ Л.И.Самигуллина, Р.Р. Таминдарова // Современные проблемы науки и образования. -2014.- № 3.-С. 488-489.

208. Самигуллина Л.И. Клинико-иммунологическая оценка эффективности применения кетопрофена в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита в стадии обострения/ Л.И.Самигуллина, Р.Р.Таминдарова, Р.А.Хасанов//Уральский медицинский журнал.- 2015.- № 6.- С.85-89.

209. Саркисов А.А. Клинико-цитохимические основы диагностики заболеваний пародонта на фоне хронического риносинусита:автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук: спец. 14.01.14 «Стоматология»/ А.А. Саркисов.- Ставрополь, 2012. – 20 с.

210.Саркисян Н.Г. Оценка концентрации секреторного и сывороточного иммуноглобулина А при пародонтите/ Н.Г.Саркисян, Г.И.Ронь, И.А.Тузанкина //Пародонтология.- 2014.- №2.- С. 6-8.

211. Сединина А.С.Влияние пародонтита на развитие остеопороза//Молодой ученый.-2020.-№ 51.-С.428-430.

212. Секерина А.Ю. Влияние длительного нарушения носового дыхания на церебральную гемодинамику:автореф. дис. на соиск. уч. ст. канд. мед.

наук: спец. 14.01.03 «Болезни уха, горла, носа»/ А.Ю.Секерина .- Москва, 2012. – 21 с.

213. Селюк М.Н. Риносинуситы на фоне ОРВИ в практике семейной медицины /М.Н.Селюк // Семейна медицина. - 2015. - № 4. - С. 71-76.

214. Синдром назальной обструкции: алгоритм диагностики и терапии у детей и взрослых/А.И. Крюков, Н.Л. Кунельская, А.Ю. Ивойлов, [и др.]//Медицинский совет .-2016.-№ 6.-С.8-10.

215. Сирак С.В. Изучение противовоспалительных и регенераторных свойств стоматологического геля на основе растительных компонентов глюкозамина гидрохлорида и димексида в эксперименте/ С.В Сирак, М.В. Зекерьяева // Пародонтология.- 2010. - №1. - С.46-50.

216. Система гемостаза при Covid-19/Филькова А.А., Мартьянов А.А., Проценко Д.Н.[и др.]//Природа.-2020.-№10.-С.3-10.

217. Современные подходы к лечению воспалительных генерализованных заболеваний пародонта (обзор литературы)Цепов Л.М., Николаев А.И., Наконечный Д.А., Нестерова М.М.//Пародонтология.-2015.-№2.-С. 3-9.

218. Современные этиологические и патогенетические аспекты воспалительнодеструктивных процессов тканей пародонта/Ушницкий И.Д., Иванова А.А., Пинелис И.С [и др.]//Эндодонтия Today.-2019.-№4.-С.46-49.

219.Соотношение между показателями свободнорадикального окисления липидов и белков в плазме крови после системной аноксии у животных с разной устойчивостью к гипоксии//Байбурина Г.А., Нургалеева Е.А., Аглетдинов Э.Ф., Степанова Е.М.// Междунар. научно-исследовательский журнал. Биологические науки.-2016.-№ 12 (Часть 1).- С.6-9.

220. Состояние антиоксидантных систем при различных патологических состояниях организма/ Бакуев М.М., Магомедов К.К., Шахбанов Р.К., Магомедов М.М.// Известия Дагестанского государственного педагогического ун-та. Естественные и точные науки.- 2012.-№33).-С.62–66.

221.Состояние перегородки носа и околоносовых пазух в

педиатрической популяции по данным компьютерной томографии / О. А. Спиранская, Малявина У. С., Пашкова, А. Е. [и др.] // Рос. ринология. - 2017. - Том 25, N 3. - С. 3-9.

222. Сочетание факторов - ранняя потеря верхних временных резцов и ротовое дыхание- в формировании ретенции постоянных резцов. Клинический случай/Бимбас Е.С., Шишмарева А.С., Мельникова М.А.[и др.] //Проблемы стоматологии.- 2018.- №3.- С. 73-78.

223. Справочник по лабораторным методам исследования // под ред. Л. А. Даниловой.-СПб.;, 2003. – 736 с

224.Справочник биохимика / Досон Р., Эллиот Д. , Эллиот У.[и др.]; пер. с англ. В. Л. Друцы, О. Н. Королевой .- М. : Мир, 1991. – С. 446.

225. Сравнительная оценка состояния тканей ротовой полости при гипо- и гиперсекреции слюны/Островская И.Г., Вавилова Т.П., Духовская Н.Е [и др.]//Вестник КГМА.-2020.-№2.-С.103-109.

226. Сравнительное исследование эффективности устранения галитоза при использовании средств с растительными экстрактами/Никитенко В.В., Гребнев Г.А., Латиф И.И., Ковалевский В.А.//Институт стоматологии.- 2020.-№4.-С.32-33.

227. Стасюк О.Н. Экспериментальное исследование влияния дефицита кислорода на кислотно-основное состояние/О.Н.Стасюк , Е.В.Альфонсова, Н.Д. Авсеенко // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6.-с.28-31.

228. Степанов Е.Н. Параметры носового дыхания при различных формах искривления перегородки носа/Е.Н.Степанов//В книге: Аспирантские чтения - 2012.-С.190-191.

229. Стоматологический статус детей с нарушением носового дыхания/Жукова Е.Е., Бычкова Я.С., Синюкова В.С[и др.]//В сборнике: IV Всероссийское рабочее совещание по проблемам фундаментальной стоматологии.- 2016.- С. 59-61.

230. Субботина М.В. Показатели рН глотки и носа у пациентов с

нарушением носового дыхания воспалительного и невоспалительного генеза/М.В.Субботина, И.В.Темникова, Е.В.Онучина//Вестник отолярингологии.-2015.-№3.-С.35-39.

231. Суворова М.Г. Микробный пейзаж основных стоматологических заболеваний/М.Г.Суворова, Л.С.Медведева //Международный студенческий научный вестник.- 2018.- № 6.- С. 16-18.

232 Сукманский О.И., Барабаш Р.Д., Клебанская С.Я. Метод дифференциальной оценки эмиграции лейкоцитов в полость рта // Пат. физиол. и эксперим. терапия. – 1980. - № 5. – С. 76-77.

233. Тарасова Г.Д. К проблеме ротового дыхания в детском возрасте/Г.Д.Тарасова, Г.А.Рамазанова // Folia otorhinolaryngologiae et pathologiae respiratoriae. -2016.-№3.-С.81-85.

234. Темникова И.А. Качество жизни пациентов с хроническим ринсинуситом, ассоциированным с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью/И.А.Темникова, М.В.Субботина, Е.В.Онучина //Сибирский медицинский журнал (Иркутск).-2015.-№8.-С.33-36.

235. Терешина Т.П. Влияние настоя золототысячника на функциональную активность слюнных желез/Т.П.Терешина, И.В.Лучак, И.К.Новицкая //Вестник стоматологии.-2012.-№3.-С.20-21

236.Терешина Т.П. Ксеростомия. Этиология и патогенез в свете современных представлений/ Т.П. Терешина // Дентальные технологии.- 2006.-№3-4.-С.5-8.

237. Термографическая диагностика заболеваний околоносовых пазух /Д.И. Заболотный, Л.Г.Розенфельд, Заболотная, Д. Д. [и др.] // Український медичний часопис. - 2016. - № 1. - С. 104-107.

238. Тлустова Т.В. Рациональная терапия острых воспалительных заболеваний носовой полости / Т.В.Тлустова // Современная педиатрия. - 2015. - № 6. - С. 16-18.

239. Таминдарова Р.Р. Клиническая эффективность применения мелоксикама в комплексном лечении хронического генерализованного

пародонтита в стадии обострения/ Р.Р.Таминдарова, Л.И. Самигуллина//Уральский медицинский журнал.- 2015.- № 1.- С.27-29.

240.Трояненко Л.Н. Особливості лікування хворих на генералізований пародонтит з різними формами симптоматичного гінгівіту: автореф. дис.. на здобуття наукового ступеня канд..мед.наук: спец. 14.01.21 «Стоматологія» / Л.Н.Трояненко.-Одеса,2016.- 19 с.

241. Улитовский С.Б. Проблемы пародонтологии и современные пути их решения/С.Б.Улитовский,Е.С.Алексеева,А.А.Васянина /Пародонтология.- 2015-№3.-С.33-36.

242. Успенская О.А.Усовершенствование местного лечения пародонтита/ О.А.Успенская, Е.С.Качесова //Современные тенденции развития науки и технологий.- 2016.-№ 12-2.-С.106-110.

243.Фролов Б.А.Гипоксия (учебное пособие)/Б.А.Фролов //Международный журнал экспериментального образования.-2015.-№ 2-2.- С. 198-200.

244.Физиотерапия в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта (обзор литературы)/Булгакова А.И., Бортновская Ю.В., Васильева Н.А., Валеев И.В.//Стоматология для всех. — 2018. — 1 (82). — С. 26 – 31.

245. Filifactor alocis и его роль в этиологии хронического пародонтита/Балмасова И.П., Царев В.Н., Арутюнов С.Д., Бабаев Э.А.//Стоматология.-2020.-№ 3. -С.78-82.

246. Функциональные нарушения при врожденных и приобретенных деформациях наружного носа/Крюков А.И., Алексанян Т.А., Туровский А.Б. [и др.]///Российская ринология.-2020. Т. 28.-№1.- С. 15-19.

247. Хамидов Ф.Ш.Эффективность лазеротерапии в комплексе с кремом "облепиховое масло и мумиё" у больных красным плоским лишаем/Ф.Ш.Хамидов, А.Б.Пакирдинов //Дерматология России.-2017.-№S1.- С.43.

248.Хуснаризанова Р.Ф. Оценка состояния микроциркуляции при

воспалительных заболеваниях пародонта, обусловленных пародонтопатогенными микроорганизмами/Р.Ф.Хуснаризанова //Морфология.-2019.-№2.-С.291-295.

249. Царькова О.А Особенности проведения профилактики кариеса зубов у детей с нарушением носового дыхания/О.А. Царькова, Н.А. Мачулина, Д.В. Каменских//Стоматология детского возраста и профилактика.- 2018.-№1.- С. 34-36.

250. Цепов Л.М. Пародонтит: локальный очаг серьезных проблем (обзор литературы) / Л. М. Цепов, Е. Л. Цепова, А. Л. Цепов // Пародонтология. - 2014. - Т. 19. - № 3.-С. 3-6.

251. Чанчаева Е.А.. Современное представление об антиоксидантной системе организма человека/Е.А.Чанчаева, Р.И.Айзман, А.Д.Герасев//Экология человека.-2013.-№ 7.-С.50-52.

252. Хайдар Д.А. Гипоксия тканей пародонта при хроническом пародонтите/Д.А.Хайдар, А.Г.Кульченко //Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке».- 2017.- № 12.-С. 292-295.

253. Хасанов У.С. Ронхопатия: современный взгляд на патогенез заболевания/У.С.Хасанов, С. С.Шарипов // Молодой ученый. -2016-№14.- С. 243-247.

254. Характер изменений маркеров гипоксически-метаболического состояния тканей пародонта в динамике комплексного лечения больных хроническим катаральным гингивитом и генерализованным пародонтитом/Борисенко А.В., Кучмеровская Т.М., Васильева И.Г.[и др.]//Современная стоматология.-2017.-№5 .-С.20-22.

255. Цепов Л.М. Пародонтит: локальный очаг серьезных проблем (обзор литературы)/Л.М.Цепов, Е.Л.Цепова, А.Л.Цепов // Пародонтология. – 2014. - №3(19). – С.3-6.

256. Чанчаева Е.А.. Современное представление об антиоксидантной системе организма человека/Е.А.Чанчаева, Р.И.Айзман,

А.Д.Герасев//Экология человека.-2013.-№ 7.-С.50-52.

257. Черных Н.М. Распространенность и клинические особенности гормональных ринитов (обзор литературы)/Н. М. Черных//Российская ринология.- 2016.-№3.-С.47-51.

258. Чолокова Г.С. Интенсивность и распространенность кариеса зубов и заболеваний пародонта у женщин в период беременности (обзор)/Г.С.Чолокова, Ж.А.Кенеева //Вестник КГМА им.И.К.Ахунбаева .- 2020.-№3.-С.96-103.

259. Чумакова Ю.Г. Патогенетичне обґрунтування методів комплексного лікування генералізованого пародонтиту (клініко-експериментальне дослідження: автореф. дис. на здобуття наукового ступ. д-ра мед. наук: спец.14.01.22 «Стоматологія»/ Чумакова Ю.Г.-Одесса,2008.-37 с.

260. Чумакова Ю. Г. Роль місцевих чинників порожнини рота в резорбції альвеолярної кістки у хворих на пародонтит / Ю. Г. Чумакова//Імплантологія. Пароонтологія. Остеологія. - 2010.- № 4. - С. 79 -84.

261. Чухрай Н.Л. Заболевания тканей пародонта у детей с зубочелюстными аномалиями из школ-интернатов/Н.Л.Чухрай, Н.Б.Фур, М.Ю.Лесицкий //Стоматологический журнал.-. 2018.- № 3-. С. 204-207.

262. Шарова Е.И. Антиоксиданты растений: учеб. пособие/Е.И.Шарова. - СПб.: Изд-во С.-Петербур. ун-та. -2016. - 140 с.

263. Шиленкова В. В. Носовой цикл у здоровых взрослых/В. В. Шиленкова,О. В. Федосеева//Российская ринология.- 2016.-№2.-С.20-24.

264.Шиленкова В. В. Новое о носовом цикле/В. В. Шиленкова,О. В. Федосеева//Российская ринология.- 2018.-№ 2.-С.22-29.

265. Шишкин А.А. Влияние назальной обструкции при хроническом полипозном риносинусите на нейропсихологический статус больных/А.А.Шишкин, Ю.В.Каракулова, Н.В.Ворончихина//Пермский медицинский журнал.- 2015.-№2.- С. 106–111.

266. Шульга И.А. К вопросу о патогенезе идиопатического нарушения носового дыхания у беременных/И.А.Шульга, Е.В.Зубова //Омский научный

вестник.-2014.-№ 2.-С.88-91.

267. Шумский А.В. Проблема реабилитации пациентов при пародонтите (клинические примеры)/Шумский А.В., Меленберг Т.В., Ермолович Д.В.//Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье.-2018.-№1.-С.53-57 .

268. Экспериментальное обоснование применения лечебно-стоматологического средства «Антоксид» в лечении хронического генерализованного пародонтита/Абасканова П.Д., Куттубаева К.Б., Бакиев Б.А., Бакиев А.Б. // Современные проблемы науки и образования.-2018.-№ 4.- С.108-111.

269. Экспрессия гипоксия-индуцибельного фактора HIF1 α как критерий развития гипоксии тканей// Шустов Е.Б., Каркищенко Н.Н., Дуля М.С.[и др.]//Биомедицина.- 2015.- Т. 4.- С. 4-15.

270.Эффективность применения зубной пасты на основе ксилита и альгината у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и сахарным диабетом 2 типа, страдающих ксеростомией/Кулик И.В., Соболева Т.Ю., Хромова Е.А., Гордеева В.А., Евсеева И.К., Гордеева М.В.///Пародонтология.-2021.-№1.-С.65-71.

271. Юнусов А.С. Диагностика носового дыхания при искривлении носовой перегородки/А.С.Юнусов, О.И.Попова, Е.Б.Молчанов //Российская отолярингология.- 2011.- № S2.-С.51.

272. Юнусов А. С.Наследственность и искривление перегородки носа у детей / А. С. Юнусов, Л. А. Ларина // Вестник оториноларингологии. - 2018. - Т. 83, № 2. - С. 38-41.

273. Ярмошук І. Р.Біохімічні зміни під впливом комплексного лікування хворих на генералізований пародонтит з остеопенією / І. Р. Ярмошук// Галиц. лікар. вісн. - 2018. - 25, № 3. - С. 41-43.

274. Ярова С. П. Застосування комплексних біорегуляційних препаратів у сучасній стоматологічній практиці(огляд літератури) / С.П. Ярова, Е. О. Юріна, Ю. Ю. Яров, С.Є Юрін // Український стоматологічний альманах. -

2020. - № 1. - C. 19-24.

275. A Cross-Sectional Study of Endogenous Antioxidants and Patterns of Dental Visits of Periodontitis Patients/Chang-Yu Lee, Cheuk-Sing Choy, Yu-Cheng Lai [et al.]//Int. J. Environ Res. Public Health.- 2019.- Vol.16, №32.-P.180-184.

276. Active MMP-8 (aMMP-8) as a Grading and Staging Biomarker in the Periodontitis Classification/Sorsa T., Alassiri S., Grigoriadis A.[et al.]//Diagnostics (Basel). 2020.- Vol.22, №10.-P.2-7.

277. Activation of hypoxia-inducible factor 1 attenuates periapical inflammation and bone loss/Hirai K, Furusho H, Hirota K, Sasaki H.//Int. J. Oral Sci.-2018.- Vol.10(2).-P.12.

278. Aloe vera (L.) Webb.: Natural Sources of Antioxidants – A Review/Hęś Marzanna, Dziedzic Krzysztof, Danuta Górecka [et al.]//Plant. Foods Hum Nutr.- 2019.- Vol.74(3).-P. 255–265.

279. Alveolar bone loss associated to periodontal disease in lead intoxicated rats under environmental hypoxia/ Terrizzi A.R., Fernandez-Solari J., Lee C.M.[et al.]// Arch. Oral Biol.- 2013.- Vol.58, №10.-P.1407-1414.

280. Anaerobic co-culture of mesenchymal stem cells and anaerobic pathogens - a new in vitro model system/ Kriebel K., Biedermann A., Kreikemeyer B., Lang H.//PLoS One.-2013.-Vol.8, №11.-P. 667-669.

281. An Evidence-Based Update on the Molecular Mechanisms Underlying Periodontal Diseases /Syed Saad B. Qasim, Dalal Al-Otaibi, Reham Al-Jasser, [et al.]//Int. J. Mol Sci.- 2020.- Vol.21, №11.-P.3829.

282. Antimicrobial efficacy of indocyanine green-mediated photodynamic therapy compared with *Salvadora persica* gel application in the treatment of moderate and deep pockets in periodontitis/Niazi F.H, Noushad M., Tanvir S.B.[et al.]//Photodiagnosis Photodyn Ther.- 2020 DOI: [10.1016/j.pdpdt.2020.101665](https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.101665).

283. Antimicrobial Effect of Newly Formulated Toothpastes and a Mouthrinse on Specific Microorganisms: An *In Vitro* Study/Yeliz Guven, Nilufer Ustun, Elif Bahar Tuna, Oya Aktoren//Eur. J. Dent.- 2019.- Vol.13,№2.-P.172–177.

284. Antioxidants as Adjuvants in Periodontitis Treatment: A Systematic

Review and Meta-Analysis/Chang-Yu Lee, Cheuk-Sing Choy, Yu-Cheng Lai [et al.]//Int. J Environ Res. Public Health.- 2019.- Vol.16, №2.-P.180-188.

285. Antioxidants in Translational Medicine/Harald H.H.W. Schmidt, Roland Stocker, Claudia Vollbracht [et al.]//Antioxid Redox Signal.- 2015.- Vol.23, №14.- P.1130–1143.

286. Antioxidant responses of *Triticum aestivum* plants to petroleum-derived substances/Milena Rusin, Janina Gospodarek, Gabriela Barczyk//Ecotoxicology.- 2018.- Vol.27, № 10.-P.1353–1367.

287. A randomised clinical study to determine the effect of a toothpaste containing enzymes and proteins on plaque oral microbiome ecology/S. E. Adams, D. Arnold, B. Murphy [et al.]//Sci Rep. 2017.-Vol.7.-P.433-437.

288. A rare case of hidradenoma with dental implications/ Bali V., Dabra S., Behl A.B., Bali R.//Dent Res. J. (Isfahan).- 2013.- Vol.10, №4.-P.556-561.

289. Assessing Inspiratory Muscle Strength for Early Detection of Respiratory Failure in Motor Neuron Disease: Should We Use MIP, SNIP, or Both?//Janssens J.P, Adler D., Iancu Ferfoglia R. [et al.].-Respiration.- 2019 .- Vol.Apr 24:1-11

290. Associations between osteoporosis and risk of periodontitis: A pooled analysis of observational studies/Shuai Xu, Gang Zhang, Jun-feng Guo, Ying-hui Tan//Oral Dis.- 2021 .- Vol.27, № 2.-P.357–369.

291. Autophagy-mediated regulation patterns contribute to the alterations of the immune microenvironment in periodontitis/Xiaoqi Zhang., Yu Jin., Qingxuan Wang [et al.]//Aging (Albany NY).- 2021.-Vol.13, №1.-P.555–577.

292. Bomble N. Association of periodontal status with lung function in patients with and without chronic obstructive pulmonary disease visiting a medical hospital in Pune: A comparative study/NBomble, S.H.Shetiya, D.R.Agarwal //J Indian Soc Periodontol. 2020.- Vol.24, №1.- P.67-71.

293. BMAL1-Downregulation Aggravates *Porphyromonas Gingivalis*-Induced Atherosclerosis by Encouraging Oxidative Stress/Xie M, Tang Q, Nie J. [et al.]//Circ. Res.- 2020.- Vol.126, №6.-P.15-29.

294. Bruno G. L. The role of inflammation and genetics in periodontal disease/G.

L.Bruno, E. V. D.Thomas //Periodontol 2000.- 2020.-Vol.83,№1.-P.26–39.

295 Chlorhexidine mouthrinse as an adjunctive treatment for gingival health/James Patrice, Worthington Helen , Parnel Carmel [et al]//Cochrane Database Syst. Rev.- 2017.-Vol.18, №2.- P.37-38.

296. Cobb CM. Is There Clinical Benefit From Using a Diode or Nd:YAG Laser in the Treatment of Periodontitis?/ C.M. Cobb //J. Periodontol.- 2016.- Vol. 87,№1.-P.1-18.

297.Coculture with endothelial cells enhances osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells via cyclooxygenase-2/prostaglandin E2/vascular endothelial growth factor signaling under hypoxia/ Zhao L.,Wu Y., Tan L.[et al]//J. Periodontol.- 2013.-Vol.84,№12.-P.1847-1857.

298.Comparison between unilateral pnif andÂ rhinomanometry in the evaluation of nasal cycle/A.L. Pendolino, E. Nardello, V.J. Lund, P. [et al.]//Rhinology.-2018.-Vol.56, №2.-P. 122-126.

299. Comparison of effect of curcumin gel and noneugenol periodontal dressing in tissue response, early wound healing, and pain assessment following periodontal flap surgery in chronic periodontitis patients/Meghana MVS, Deshmukh J, Devarathanamma MV[et al.]J. Indian Soc. Periodontol.- 2020.- Vol.24, №1.-P.54-59.

300. Complement split product C3c in saliva as biomarker for periodontitis and response to periodontal treatment/Maria Anastasia Grande, Daniel Belstrøm, Christian Damgaard, Palle Holmstrup, Sai Sindhu Thangaraj, Claus Henrik Nielsen, Yaseelan Palarasah//J. Periodontal Res.- 2021.-Vol.56, №1.-P.27–33.

301. Complex patterns of response to oral hygiene instructions: longitudinal evaluation of periodontal patients/Felice Amoo-Achampong, David E. Vitunac, Kathleen Deeley[et al.]//BMC Oral Health.- 2018.-Vol.18, №1.-P.72-75.

302.Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology// J Clin Periodontol.- 2018.-Vol.45,№2.-P.138-149.

303.Curcumin for the Management of Periodontitis and Early ACPA-Positive

Rheumatoid Arthritis: Killing Two Birds with One Stone/Eleni Asteriou, Athanasios Gkoutzourelas, Athanasios Mavropoulos[et al.]//Nutrients. 2018.-Vol.10, №7.-P. 908-298. Cytokines and Chemokines in Periodontitis/Doaa Elsayed Ramadan, Ninuk Hariyani, Retno Indrawati, Rini Devijanti Ridwan, Indeswati Diyatri//Eur J Dent.- 2020.-Vol.14, №3.-P. 483–495.

304. Effectiveness of scaling-and-root-planing with and without adjunct probiotic-therapy in the treatment of chronic periodontitis among shamma-users and non-users: A randomized controlled trial/Vohra F, Bukhari I.A, Sheikh S.A[et al]//J. Periodontol. 2020.-Vol.91, №9.-P.1177-1185.

305. Effects of chlorhexidine preprocedural rinse on bacteremia in periodontal patients: a randomized clinical trial/Rodrigo Dalla Pria Balejo, José Roberto Cortelli, Fernando Oliveira Costa[et al]//J. Appl Oral Sci.- 2017.- Vol.25, №6.-P.586–595.

306. Effects of the activity of superoxide dismutase in blood serum and gingival tissues of rabbit in periodontitis model after hypoxia exposure at high altitude/Wu X., Huang J., Zhang G.[et al]//Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.- 2012.-Vol. 30, №3.-P.47-50.

307. Effect of hypoxia on the expression of matrix metalloproteinase and tissue inhibitors of matrix metalloproteinase mRNA in human periodontal ligament fibroblasts in vitro/Song A.M., Hou C., Chen J.F.[et al]//Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.- 2012.-Vol. 47, №10.-P.599-604.

308. Effects of vascular endothelial cells on osteogenic differentiation of noncontact co-cultured periodontal ligament stem cells under hypoxia/Wu Y., Cao H., Yang Y.[et al]//J. Periodontal Res.- 2013.-Vol.48, №1.-P.52-65.

309. Effects of Er,Cr:YSGG and Diode Lasers on Clinical Parameters and Gingival Crevicular Fluid IL-1 β and IL-37 Levels in Generalized Aggressive Periodontitis/Ahmet Cemil Talmac, Metin Calisir, Emre Gurkan Eroglu, Abdullah Seckin Ertugrul//Mediators Inflamm.- 2019 DOI: [10.1155/2019/2780794](https://doi.org/10.1155/2019/2780794).

310. European Position Paper on Nasal Polyps/W.J.Fokkens, V.J.Lund, J. Mullol [et al] // Rhinology. 2020 – Vol.58(Suppl S29).-P.1-464.

311. Extended observation of the nasal cycle using a portable rhinoflowmeter/Ohki M, Ogoshi T, Yuasa T.[et al]// J. Otolaryngol.- 2005.-Vol.34, №1.-P.346-349.

312. Expression of RUNX2 and MDM21 in rats with periodontitis under chronic intermittent hypoxia/Li K., Dong S.G., Zhang H.X.[et al]//Asian. Pac. J. Trop Med.-2016.-Vol. 9, №8.-P.781-785.

313. Evaluation of ozone as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: A randomized clinico-microbial study/Vasthavi C, Babu HM, Rangaraju V.M.[et al.]/J. Indian Soc Periodontol. 2020 .- Vol.24(1):42-46.

314. Evaluation of the effect of topical and systemic ozone application in periodontitis: an experimental study in rats/Ebru Saglam, Suzan Bayer Alinca, Tugba Zengin Celik, .[et al.]/J. Appl Oral Sci.- 2020 DOI: [10.1590/1678-7757-2019-0140](https://doi.org/10.1590/1678-7757-2019-0140).

315. Dahlen G. Importance of Virulence Factors for the Persistence of Oral Bacteria in the Inflamed Gingival Crevice and in the Pathogenesis of Periodontal Disease/G.Dahlen, A.Basic, J.Bylund//J. Clin Med.- 2019.- Vol.8, №9.-P.1339.

316. Deleterious effect of chronic continuous hypoxia on oral health/Terrizzi A.R., Fernandez-Solari J, Lee CM.[et al]//Arch. Oral Biol.- 2016.-№ 72.-P.1-7.

317. Detection of bacterial diversity in rat's periodontitis model under imitational altitude hypoxiaenvironment/Xiao X., Li Y., Zhang G.[et al]//Arch. Oral Biol.-2012.-Vol.57,№1.-P.23 -29.

318. Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016//Lancet.- 2017;390(10100).-P.1211-1259.

319. Fajersztajn L. Hypoxia: From Placental Development to Fetal Programming/L.Fajersztajn, M.M.Veras//Birth Defects Res.- 2017.-Vol.109, №17.- P. 1377-1385.

320. Forouzanfar A. The potential role of tea in periodontal therapy: An

updated review/A.Forouzanfar, H.S.Mohammadipour, F.Forouzanfar //Curr Drug Discov Technol.- 2021Vol.18,1.-P.1-7.

321. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016.GBD 2016 DALYs and HALE Collaborators//Lancet. 2017.-390(10100).-P. 1260-1344.

322. GoPerio - impact of a personalized video and an automated two-way text-messaging system in oral hygiene motivation: study protocol for a randomized controlled trial/Valentin Garyga, Florian Pochelu, Béatrice Thivichon-Prince [et al.]//Trials.- 2019.-Vol.20.-P.699.

323. Harshavardhana B. Evaluation of serum ceruloplasmin in aggressive and chronic periodontitis patients/ B.Harshavardhana, S.K.Rath, M.Mukherjee //J. Indian. Soc. Periodontol.- 2013.-Vol. 17, №3.-P.333-337.

324. HIF-2 Inhibition Supresses Inflammatory Responses and Osteoclastic Differentiation in Human Periodontal Ligament Cells/ Bae W.J., Shin M.R, Kang S.K.[et al]//J. Cell. Biochem.- 2015.-Vol.116, №7.-P.241-255.

325. Hodge P. Genetic predisposition to periodontitis in children and young adults/ P.Hodge, B.Michalowicz // J. Periodontol. – 2000. –Vol. 26. – P. 113-134.

326. 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.51, №2.-P. 188-191.

327. Hypoxia and *P. gingivalis* synergistically induce HIF-1 and NF- κ B activation in PDL cells and periodontal diseases/Gölz L., Memmert S., Rath-Deschner B.[et al]/Mediators Inflamm.- 2015.-Vol. 2015.- 12 p.

328.Hypoxia and transforming growth factor β 1 regulation of long non-coding RNA transcriptomes in human pulmonary fibroblasts/Lakmini K. Senavirathna, Chaoqun Huang, Samuel Pushparaj, Dao Xu, Lin Liu//Physiol. Rep.- 2020.-Vol.8,№1).-P. 14343.

329. Hypoxia induces apoptosis and autophagic cell death in human periodontal

ligament cells through HIF-1 α pathway/ Song Z.C., Zhou W., Shu R., Ni J.// J. Cell Prolif.- 2012.-Vol.45, №3.-P.239-248.

330. Hypoxia induces a time- and tissue-specific response that elicits intertissue circadian clock misalignment/Gal Manella, Rona Aviram, Nityanand Bolshette[et al]//Proc. Natl. Acad. Sci U S A.- 2020.-Vol.117,№1.-P.779–786.

331. Hypoxia augments lipopolysaccharide-induced cytokine expression in periodontal ligament cells/ Jian C., Li C., Ren Y.[et al]//Inflammation.- 2014.-Vol.37, №5.-P.1413-1423.

332. Hypoxia regulates the proliferation and osteogenic differentiation of human periodontal ligament cells under cyclic tensile stress via mitogen-activated protein kinase pathways/ Li L., Han M.X., Li S.[et al]// J. Periodontol.- 2014.-Vol.85, №3.-P.498-508.

333.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.

334.Immunoexpression of HIF-1 α and VEGF in Periodontal Disease and Healthy Gingival Tissues/Vasconcelos R.C., Costa Ade L., Freitas Rde A.[et al]//Braz Dent J.-2016.-Vol.27,№2.-P. 117-122.

335. Impact of Oral Hygiene Discontinuation on Supragingival and Salivary Microbiomes/D. Belstrøm, M.L. Sembler-Møller, M.A. Grande [et al.]//JDR Clin. Trans. Res.- 2018 .-Vol.3,№1.-P.57–64.

336.Influence of Natural Killer Cells and Natural Killer T Cells on Periodontal Disease: A Systematic Review of the Current / Corinna L. Seidel, Matthias Weider, Rüdiger Junker [et al.]//Int. J. Mol. Sci.- 2020.-Vol.21,№ 24.-P.9766.

337. International expert consensus on the management of allergic rhinitis (AR) aggravated by air pollutants/Robert Naclerio, Ignacio J. Ansotegui, Jean Bousquet, G. Walter Canonica[et al.]//World Allergy Organ J.- 2020.-Vol.13,№3.-P.100-106.

338. Interleukin-1 β is a potential therapeutic target for periodontitis: a narrative review/Ran Cheng, Zhiwu Wu, Mingming Li [et al.]//Int. J. Oral Sci.- 2020.-Vol.12,№1.-P.2-8

339. Lasers in minimally invasive periodontal and peri-implant therapy/Mizutani K., Aoki A., Coluzzi D.[et al].//Periodontol 2000.- 2016 .-Vol. 71, №1.-P.185-212.

340. Lead intoxication under environmental hypoxia impairs oral health. / Terrizzi A.R., Fernandez-Solari J., Lee C.M.[et al] //J. Toxicol. Environ. Health A.-2014.-Vol. 77, №21.-P.1304-1310.

341. Lee K.H. Rheumatoid arthritis and periodontitis in adults: using the Korean National Health Insurance Service - National Sample Cohort./K.H.Lee, YY.Choi //J Periodontol.- 2020.-Vol.91, №9.-P.1186-1193.

342. Ligature induced periodontitis causes atherosclerosis in rat descending aorta: an experimental study/Dimitriu T, Daradics Z, Suciu Ș[et al.]/Med. Pharm. Rep.- 2019 .- Vol.Suppl, № 3S.-P.39-44.

343.Lipopolysaccharide and hypoxia-induced HIF-1 activation in human gingival fibroblasts/Li J.P., Li F.Y., Xu A.[et al]//J. Periodontol.- 2012.-Vol.83, №6.-P.816-824.

344. López Roldán A. Impact of periodontal treatment on the RANKL/OPG ratio in crevicular fluid/A.López Roldán, J.L.García Giménez, F.Alpiste Illueca//PLoS One. 2020 .-Vol. 15, №1.-P.22-27.

345. LPS from *P. gingivalis* and hypoxia increases oxidative stress in periodontal ligament fibroblasts and contributes to periodontitis/ Gölz L., Memmert S., Rath-Deschner B. [et al] //Mediators Inflamm.- 2014.- Vol. 2014.- 13 p.

346. Metabolomic Status of The Oral Cavity in Chronic Periodontitis/Gawron Katarzyna, Wojtowicz Wojciech , Bartyzel Katarzyna Łazarz [et al.]/In Vivo. 2019 .- Vol.33(4): 1165–1174.

347. Nakashima T. Regulation mechanism of bone remodeling / T. Nakashima // Kokubyo Gakkai Zasshi.-2013. -Vol.80, №3. -P.75-80.

348. Natural Antioxidants in Foods and Medicinal Plants: Extraction, Assessment and Resources/Dong-Ping Xu, Ya Li, Xiao Meng[et al.]/Int J Mol Sci. 2017 Jan; 18(1): 96.

349. Nicotine and lipopolysaccharide stimulate the production of MMPs and

prostaglandin E2 by hypoxia-inducible factor-1 α up-regulation in human periodontal ligament cells/Kim Y.S., Shin S.I., Kang K.L.[et al]//J. Periodontal Res.-2012.-Vol.47, №6.-P.719-728.

350. Nimalaratne Chamila. Egg as an Antioxidant Food Commodity: A Review/Chamila Nimalaratne, Hen WuJianping //Nutrients.- 2015.-Vol.7,№10.-P.8274–8293.

351. No differences in microbiome changes between anti-adhesive and antibacterial ingredients in toothpastes during periodontal therapy//Daniel Hagenfeld, Karola Prior, Inga Harks [et al.]//J. Periodontal Res.- 2019 .-Vol.54,№4.-P.435–443.

352. One-to-one oral hygiene advice provided in a dental setting for oral health/Francesca A Soldani, Thomas Lamont, Kate Jones[et al.]//Cochrane Database Syst Rev. 2018.-Vol.10,№10.-P.889-892.

353. Oscarsson J.Comment from the Editor to the Special Issue: "Periodontitis: From Dysbiotic Microbial Immune Response to Systemic Inflammation"/J.Oscarsson, A.Johansson //J. Clin Med.- 2019.-Vol.16,№8.-P.10-14.

354. Oxidative Stress and Antioxidant System in Periodontitis/Yue Wang, Oleh Andrukhov, Xiaohui Rausch-Fan[et al]//Front Physiol. 2017.-Vol.13, №8.-P.910.

355. Papapanou P.N. Periodontitis epidemiology: is periodontitis under-recognized, over-diagnosed, or both? /P.N.Papapanou, C. Susin // Periodontology.- 2017.-Vol.1,№75.-P.45-51

356. Periodontal diseases as a source of halitosis: a review of the evidence and treatment approaches for dentists and dental hygienists/ De Geest S., Laleman .I, Teughels W.[et al]//Periodontol 2000.- 2016.- Vol.71,№1.-P.213-227

357.Pisoschi A.M., Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review/Pisoschi A.M., Pop A.//Eur. J. Med. Chem..-2015.-Vol.97.-P.55-74.

358. Periodontitis is an inflammatory disease of oxidative stress: We should treat it that way/Sczepanik F.S.C, Grossi M.L, Casati M.[et al] //Periodontol 2000.-

2020.- Т Vol.84, №1.-P.45-68.

359.Piceatannol Increases Antioxidant Defense and Reduces Cell Death in Human Periodontal Ligament Fibroblast under Oxidative Stress/Flávia Póvoa da Costa, Bruna Puty, Lygia S. Nogueira [et al]//Antioxidants (Basel).- 2020.- Vol. 9, №1.-P.16-19.

360. Pietrobon V. Hypoxia and the phenomenon of immune exclusion/V.Pietrobon , F. M.Marincola//J. Transl. Med.- 2021.-Vol.19,№1.-P.9-14

361. Porphyromonas gingivalis-Derived Lipopolysaccharide Combines Hypoxia to Induce Caspase-1 Activation in Periodontitis/ Cheng R, Liu W, Zhang R1[et al]//Front Cell Infect Microbiol.-2017.-2017.-Vol.14,№7.-P.474

362.Protection from periodontitis/Ran Cheng, Wen Liu, Rui Zhang [et al]//Br. Dent J. -2020.-Vol.228,№2.-P.134.

363. Proteomic analysis of human periodontal ligament cells under hypoxia. Li Q, Luo T, Lu W[et al]//J.Proteome Sci. -2019.-Vol.17.-P.3-8.

364. Prevalence, classification and perception of allergic and nonallergic rhinitis in Belgium/Bachert C.,van Cauwenberge P., Olbrecht J., van Schoor// J.Allergy.- 2006.-Vol.61,№6.-P.693-698.

365. Quantifying the Magnitude of Pharyngeal Obstruction During Sleep Using Airflow Shape./Mann D.L, Terrill P.I, Azarbarzin A.[et al]//Sci .Rep.- 2019.- Vol.9,№1.-P.123-126.

366. Regulation of cjun expression during hypoxic and low glucose stress// Ausserer W.A., Bourrat&Floeck B., Green C. J.[et al]// Mol. Cell. Biol. -1994.- Vol.14, №8. - P. 5032–5042.

367.Review on shilajit used in traditional Indian medicine / Rajamanickam, G. Victor; Dubey, G. Prasad, Klose, Petra; [et al]//Journal of Ethno-pharmacology.- 2011.-Vol.136,№1.-P.1-9.

368.Rusyanti Y.W. Periodontal tissue destruction in aggressive periodontitis: Determination of gene or environmental factorsSaudi/Y.W.Rusyanti,A. M.Maskoen // Dent J. 2019.- Vol.1,№2.-P.290–299.

369. Sacre Hazouri J.A. Non-allergic chronic rhinitis/J.A.Sacre Hazouri//Rev

Alerg Mex.- 2010.- Vol.57,№.p.85-95.

370. Saliva Microbiome Changes in Patients With Periodontitis With and Without Chronic Obstructive Pulmonary Disease/Mei Lin, Xuefen Li, Jitian Wang[et al]//Front Cell Infect Microbiol.- 2020.-Vol.10,№124.-P.132-137.

371. Semenza G. L. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation/ G. L. Semenza, G. L.Wang//Mol. Cell. Biol. - 1992.- Vol.12 -P. 5447–5454.

372. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection reaches the human nervous system: How?/Vladimir N. Uversky, Fatma Elrashdy, Abdullah Aljadawi[et al]//J Neurosci Res. 2021.-Vol.99,№3.-P.750-777.

373. Shared detection of Porphyromonas gingivalis in cohabiting family members: a systematic review and meta-analysis/Bennani M., Rangé H., Meuric V.[et al]//J. Oral Microbiol.-. 2019.-Vol.12,№1.-P.108-122.

374. Slots J. Periodontitis: facts, fallacies and the future/J.Slots // Periodontology. 2017.-Vol.1,№75.-P.7-23.

375. Surtel A.The influence of breathing mode on the oral cavity/ A. Surtel, R. Klepacz, J.Wysokińska-Miszczuk // Pol. Merkur. Lekarski.- 2015.- Vol.39, №234.-P. 405-407.

376. The Roles of Hypoxia Signaling in the Pathogenesis of Cardiovascular Diseases/Hajime Abe, Hiroaki Semba, Norihiko Takeda[et al]//J. Atheroscler Thromb.- 2017.-Vol.24,№9.-P.884–894.

377. The Significance of Lactoperoxidase System in Oral Health: Application and Efficacy in Oral Hygiene Products/Marcin Magacz, Karolina Kędziora, Jacek Sapa, Wirginia Krzyściak//Int. J. Mol. Sci.- 2019.-Vol.20,№6.-P.1443-1448.

378.Treatment of stage I–III periodontitis—The EFP S3 level clinical practice guideline/Mariano Sanz, David Herrera, Moritz Kepschul[et al]//J.Clin Periodontol.- 2021.-Vol.48,№1.-P.163

379.The Anti plaque Efficacy of Two Herbal-Based Toothpastes: A Clinical Intervention/Sudhir Rama Varma, Husam Sherif, Ahmed Serafi[et al]//J. Int. Soc.

Prev. Community Dent.- 2018.-Vol.8,№1.-P.21–27.

380. The association between oral hygiene and periodontitis: a systematic review and meta-analysis/Attawood Lertpimonchai, Sasivimol Rattanasiri, Sakda Arj-Ong Vallibhakara[et al]//Int Dent J. 2017.-Vol.67,№6.-P.332–343.

381. The comparison of antimicrobial effects of herbal and chemical agents on toothpaste: An experimental study/Fahime Kooshki, Fahimeh S. Tabatabaei, Sahar Tajik, Azadeh Aayan//Dent. Res. J. (Isfahan)- 2018.-Vol.15,34.-P.289–294.

382. The osteogenic differentiation of PDLSCs is mediated through MEK/ERK and p38 MAPK signalling under hypoxia/ Wu Y., Yang Y., Yang P.[et al]//Arch. Oral Biol.- 2013.-Vol.58, №10.-P.1357-1368.

383. The role of psychologic stress-induced hypoxia-inducible factor-1 α in rat experimental periodontitis/Huang S., Lu F., Zhang Z.[et al]//J. Periodontol.- 2011.-Vol.82, №6.-P.934-941

384. Transforming growth factor- β 1 and hypoxia inducible factor-1 α synergistically inhibit the osteogenesis of periodontal ligament stem cells/Liu Z, Guo L, Li R[et al]//Int Immunopharmacol.- 2019 Oct;7DOI: [10.1016/j.intimp.2019.105834](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.105834).

385. Trivedi S. Antioxidant Enzymes in Periodontitis/S.Trivedi, N.Lal //J. Oral Biol. Craniofac Res.-2017.-Vol.7,№1.-P.54-57.

386. Vasilyev G.F. System of breath/G.F.Vasilyev //American Scientific Journal.-2016.-№2-2.-C.54-59.

387. Visse R. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function and biochemistry/ R.Visse, H. Nagase// Circ Res.- 2003.-Vol. 92.-P.827–839.

388.Wang B. Effects of interleukin-18 and hypoxia-inducible factor-1 α in serum and gingival tissues of rat model with periodontitis exposed to chronic intermittent hypoxia/ B.Wang, X.Wang // Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.- 2015.-Vol.33, №4.-P.383-387.

389. Wang Y. Oxidative Stress and Antioxidant System in Periodontitis/Wang Y., Andrukhov O., Rausch-Fan Xiaohui//Front Physiol.- 2017.-№8.-P.910-914.

390. Watanabe T. Inhibition of transforming growth factor β 1/Smad3 signaling decreases hypoxia-inducible factor-1 α protein stability by inducing prolyl hydroxylase 2 expression in human periodontal ligament cells/ T.Watanabe, A.Yasue, E.Tanaka//J. Periodontol.-2013.-Vol.84, №9.-P. 1346-1352.

391. Wang Chin-Wei (Jeff). Osteoporosis and Periodontitis/Chin-Wei (Jeff)Wang, Laurie K.McCauley // Curr Osteoporos Rep.- 2016.-Vol.4, №6.-P.284–291.

392. Wadhwa A. Novel indocyanine green mediated antimicrobial photodynamic therapy in the management of chronic periodontitis - A randomized controlled clinico-microbiological pilot study/A.Wadhwa, S.Mallapragada P. Sharma// J. Oral Biol Craniofac Res.- 2021.-Vol.11,№1.-P. 57–62.

ДОДАТОК А

ПЕРЕЛІК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

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

2. Новицкая И.К. Состояние тканей пародонта у лиц с затруднённым носовым дыханием / И.К. Новицкая, М.Б. Друм // Вісник стоматології (Досягнення та перспективи розвитку сучасної стоматології : наук.-практ. конф. з міжнар. уч. до 90-річчя від дня заснування Державної установи «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України», м. Одеса, 31 травня 2018 р.: тези допов.). – 2018. – № 2. – С. 102. *Участь здобувача полягає в проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез.*

3. Новицкая И.К. Распространенность патологии тканей пародонта у лиц с затрудненным носовым дыханием / И.К. Новицкая, М.Б. Друм, А.В. Николаева, С.А. Шнайдер // Вісник стоматології. – 2019. – № 2. – С. 25-29. *Участь здобувача полягає в проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

4. Друм М.Б. Клиническая оценка эффективности применения лечебно-профилактического комплекса у лиц с нарушенным носовым дыханием / М.Б. Друм, И.К. Новицкая, А.В. Николаева // Colloquium journal. – 2020. – № 2 (54). – С. 20-24. *Участь здобувача полягає в проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

5. Друм М.Б. Пародонтопротекторная эффективность лечебно-профилактического комплекса у больных с нарушенным носовым дыханием / М.Б. Друм, И.К. Новицкая, А.В. Николаева // Медицина транспорту – 2020 : IV Міжнарод. конгрес, м. Одеса, 16-18 вересня 2020 р.: тези допов. – Одеса,

2020. – С. 16-19. *Участь здобувача полягає в проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез.*

6. Новицька І.К. Дослідження впливу гелю для ротової порожнини, що містить муміє, на активність системи антиоксидантного захисту в умовах експериментального пародонтиту / І.К. Новицька, М.Б. Друм, Г.В. Ніколаєва, С.А. Шнайдер, О.В. Третьякова // Світ медицини та біології. – 2021. – № 1 (75). – С. 115-119. *Участь здобувача полягає в проведенні експериментальних досліджень щодо відтворення кальцій-дефіцитної моделі пародонтита, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

7. Новицька І.К. Результати біохімічних досліджень антиоксидантних властивостей гелю «Муміє» в умовах експериментального пародонтиту / І.К. Новицька, М.Б. Друм, Д.К. Косенко // 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.*

8. Друм М.Б. Роль оксидантного стресу в патогенезі пародонтиту та ефективність його корекції гелем для порожнини рота із вмістом муміє / М.Б. Друм, І.К. Новицька, О.В. Третьякова // Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України : VIII Нац. конгрес патофізіологів України, присв. 120-річчю Одеської патофізіологічної школи, м. Одеса, 13-15 травня 2020 р.: тези допов. – Одеса, УкрНДІ медицини транспорту, 2020. – С. 74. *Участь здобувача полягає в проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

9. Патент на корисну модель № 143336, Україна. МПК А61К 6/60. Гель для ротової порожнини «МУМІЄ» / М.Б. Друм, Н.В. Горбатовська, І. К. Новицька, В.Б. Новицький, Г.В. Ніколаєва, Д.К. Косенко, О.В. Заградська – u 2020 00404; Заявл. 24.01.2020; Опубл. 27.07.2020 – Бюл. № 14. *Участь*

здобувача полягає в розробці рецептури гелю для ротової порожнини «Муміє», оформленні патенту.

АПРОБАЦІЯ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Досягнення та перспективи розвитку сучасної стоматології : наук.-практ. конф. з міжнар. уч. до 90-річчя від дня заснування Державної установи «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України», м. Одеса, 31 травня 2018 року – стендова доповідь, тези.

2. Медицина транспорту: IV Міжнародний конгрес, м. Одеса, 16-18 вересня 2020 року - тези.

3. 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 року – стендова доповідь, тези допов.

4. Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України : VIII Нац. конгрес патофізіологів України, присв. 120-річчю Одеської патофізіологічної школи, м. Одеса, 13-15 травня 2020 року-стендова доповідь, тези допов.