

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ СТОМАТОЛОГІЇ ТА ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ХІРУРГІЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

ВИШНЕВСЬКА Ганна Олександрівна

УДК 616.314.17-008.1]611.08+65.012.1+612-092.6

**ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ РЕГЕНЕРАТИВНОЇ ТЕРАПІЇ
У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ОСІБ З ХРОНІЧНИМ
ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМ ПАРОДОНТИТОМ
(експериментально-клінічне дослідження)**

14.01.22 – стоматологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Одеса – 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Державній установі «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», м. Одеса.

Науковий консультант:

доктор медичних наук, професор **Шнайдер Станіслав Аркадійович**,
Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії
НАМН України», м. Одеса, директор

Офіційні опоненти:

- доктор медичних наук, професор **Куцевляк Валентина Федорівна**,
Харківська медична академія післядипломної освіти, кафедра стоматології,
терапевтичної стоматології, професор

- доктор медичних наук, професор **Петрушанко Тетяна Олексіївна**,
Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава, кафедра терапевтичної
стоматології, завідувач

- доктор медичних наук, професор **Коленко Юлія Геннадіївна**,
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, кафедра
терапевтичної стоматології, професор

Захист відбудеться 11 травня 2021 р. об 11.00 годині на засіданні спеціалізованої
вченої ради Д 41.563.01 в Державній установі «Інститут стоматології та щелепно-
лицевої хірургії НАМН України» за адресою: 65026, м. Одеса, вул.
Рішельєвська, 11.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Інститут
стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» (65026, м. Одеса, вул.
Рішельєвська, 11).

Автореферат розісланий 9 квітня 2021 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

Г.О. Бабеня

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Проблема високої поширеності та необхідність в лікуванні захворювань пародонту є однією з пріоритетних для сучасної стоматологічної практики. Дані ВООЗ свідчать, що від 80 до 100 % населення різних вікових груп мають ту чи іншу форму патології пародонту, яка призводить до значних змін зубощелепної системи, несприятливо позначається на травному процесі, сприяє зниженню резистентності організму, негативно впливає на психоемоційну сферу хворого, а значить, погіршує якість його життя, що визначає соціальну значимість проблеми (Петрушанко Т.О., 2018; Bissong M. et al., 2015; Beck J.D. et al., 2019).

Посилення процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) грають визначальну роль в патогенезі багатьох хвороб людини, в тому числі при запальних ураженнях тканин пародонта. У нормальних умовах процеси окислення і відновлення збалансовані, але в разі виснаження депо антиоксидантів, нераціонального харчування та інших негативних факторів виникає окислювальний стрес, для якого характерним є порушення прооксидантного та антиоксидантного балансу з переважанням першого і розвитком оксидативних порушень (Downey M.C., 2016; Wang Yue et al., 2017; Carneiro Sczepanik et al., 2020).

У стоматологічній практиці у складі комплексної терапії запальних процесів застосовуються антибактеріальні, нестероїдні протизапальні препарати й імуномодулюючі засоби, однак, застосування цих препаратів на тлі порушеної імунобіологічної реактивності організму найчастіше сприяє переходу гострих запальних процесів в підгострі і хронічні, ускладнює процеси відновлення (Muñoz-Carrillo J. Luis et al., 2019).

Дані про участь ПОЛ в патогенезі запальних захворювань пародонту вказують на доцільність використання антиоксидантів (АО) нарівні з деякими іншими біорегуляторами в комплексній терапії цих хвороб, тому в останні роки все ширше використовують АО для стабілізації клітинних мембран і поліпшення репаративних процесів.

Все більше приділяється уваги методам лікування, стимулюючим власні ресурси організму, що володіють високим ступенем безпеки і біологічною активністю. В даному контексті дуже важливою ланкою в лікуванні захворювань пародонту можуть бути способи локальної стимуляції процесів регенерації тканин пародонту. Методом вибору може стати застосування методик тромбоцитарної аутоплазми, яка є високоактивним біологічним стимулятором процесів регенерації, за рахунок вмісту в альфа-гранулах тромбоцитів різних факторів росту. Крім того, застосування аутологічної плазми виключає можливість інфікування та алергічних реакцій (Гуляева О. с соавт., 2016; Aruna G., 2016).

Особливий інтерес вчених викликає гіалуронова кислота, яка позитивно впливає на метаболізм тканин. Препарат стимулює синтез колагену і протеогліканів, регенерацію сполучної тканини, знижує судинноруйнівну та мембрано протекторну дію (Білоклицька Г.Ф., 2015; Орехова Л.Ю., 2018). Інакше кажучи, ця речовина являє собою своєрідний «каталізатор» регенерації. Є дані про те, що гіалуронова кислота, володіє протизапальною та анти-дегенеративною діями, стимулює активність антиоксидантних ферментів (Al-Khateeb R., 2020).

У зв'язку з цим науковий пошук нових методів, засобів і їх комбінацій, що підвищують ефективність терапевтичного впливу на патологічний чинник запалення в пародонті, що поєднують в собі максимальну безпеку, високу біологічну активність по відношенню до тканин організму, залишається актуальним напрямком сучасної стоматології.

Зв'язок дисертаційної роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана в рамках науково-дослідних робіт ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» (ДУ «ІСЦЛХ НАМН»):

- «Дослідити ефективність пептидних біорегуляторів і тромбоцитарних факторів росту при лікуванні захворювань пародонту» (Шифр НАМН 094.14: ДР № 0114U000381), дисертант була відповідальним виконавцем НДР;

- «Корекція патогенетичних механізмів порушень метаболізму в тканинах ротової порожнини у пацієнтів в залежності від екологічних та аліментарних факторів, що впливають на вуглеводний та ліпідний обмін» (Шифр НАМН 103.19, ДР № 0118U006996), дисертант була виконавцем окремих фрагментів НДР.

Мета дослідження: експериментально-клінічне обґрунтування нової концепції комплексного лікування осіб з генералізованим пародонтитом, хронічного перебігу, II-III ступеня важкості з використанням регенеративних методик.

Завдання дослідження:

1. Провести аналіз особливостей пародонтологічного статусу пацієнтів з важкими формами генералізованого пародонтиту, хронічного перебігу, за зверненням.

2. Вивчити показники мікроциркуляції пародонту у пацієнтів з генералізованим пародонтитом, хронічного перебігу, II-III ступеня важкості.

3. Вивчити ефективність застосування регенеративних консервативних та хірургічних методик на експериментальних моделях пародонтиту.

4. Провести морфологічні дослідження змін пародонтального комплексу на «перекисній» моделі пародонтиту до та після використання ін'єкційної тромбоцитарної аутоплазми.

5. Провести морфологічні дослідження змін в тканинах пародонту щурів на експериментальній лігатурній моделі при застосуванні плазмогелю з тромбоцитарної аутоплазми та препарату гіалуронової кислоти.

6. Оцінити регенеративні можливості слизової оболонки ясеневого краю та альвеолярного відростку на підставі морфологічних досліджень.

7. Провести клінічну оцінку ефективності лікування генералізованого пародонтиту консервативними та хірургічними регенеративними методиками.

8. Вивчити ефективність лікування пацієнтів з генералізованим пародонтитом, хронічного перебігу, II-III ступеня важкості на основі біохімічних показників ротової рідини при застосуванні консервативних та хірургічних регенеративних методик.

Об'єкт дослідження – генералізований пародонтит, хронічного перебігу, II-III ступеня важкості.

Предмет дослідження – експериментальне обґрунтування та оцінка ефективності лікування хворих з генералізованим пародонтитом, хронічного перебігу, II-III ступеня важкості із застосуванням консервативних та хірургічних регенеративних методик.

Методи дослідження: експериментальні – для оцінки стану пародонтального комплексу та ефективності застосування регенеративних методик на різних моделях пародонтиту; клінічні – для оцінки пародонтологічного статусу у пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом II-III ступеня важкості при застосуванні консервативних та хірургічних регенеративних методик; біохімічні – для визначення ферментативної активності біоптатів ясен, кістки щелеп, сироватки крові експериментальних тварин та ротової рідини пацієнтів; морфологічні – для оцінки процесу регенерації тканин пародонтального комплексу; функціональні – для оцінки стану мікроциркуляторного русла та судин пародонта; статистичні – для об'єктивізації отриманих даних.

Наукова новизна отриманих результатів. На основі багатопланових експериментальних і клініко-лабораторних досліджень запропонована та обґрунтована концепція лікування хворих з генералізованим пародонтитом, хронічного перебігу, II-III ступеня важкості шляхом підвищення регенеративних можливостей тканин пародонту за допомогою плазмотерапії та гіалуронової кислоти.

Встановлено, що у обстежених пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом глибина пародонтальних кишень більше 5 мм відмічалась у 22,9 %, а розподіл глибини рецесії становив: 1 мм – 46,5 %, 2 мм – 32,0 %, 3 мм – 14,2 % та вище 4 мм – 7,2 %.

Проведені клінічні дослідження показали, що у хворих з генералізованим пародонтитом, хронічного перебігу, II-III ступеня важкості відмічається зниження як лінійних показників кровоточу, так і об'ємних швидкостей кровотоку в мікросудинах пародонту.

Вперше на експериментальних моделях пародонтиту науково обґрунтовано застосування різних форм аутоплазми (ін'єкційної та плазмогелю), про що свідчить вірогідне зниження вмісту малонового діальдегіду та збільшення активності каталази в яснах та в сироватці крові щурів.

Встановлено, що комбіноване застосування плазмогелю та гіалуронової кислоти стимулює кістковий метаболізм, на що вказує підвищення кислоти та лужної фосфатази у першому терміні лікування та зменшення активності кислоти фосфатази на 50 %, лужної - на 44,25 % у другому терміні лікування.

В експерименті на «перекисній» та «лігатурній» моделях пародонтиту доведено, що використання препаратів, підвищуючих регенераторні можливості пародонту (ін'єкційні форми аутоплазми та плазмогель з гіалуроновою кислотою), призводять до зниження загальної протеолітичної активності, активності еластази, лужної фосфатази, підвищення інгібітору трипсину в сироватці крові, зниження ступеню атрофії альвеолярного відростка щелеп.

Уперше морфологічно встановлено, що «перекисна» модель пародонтиту призводить до деструкції епітелію і структури сполучної тканини, витонченню колагенових волокон і їх гомогенізації, в структурі кістки відзначається наявність лакун, заповнених клітинно-запальним інфільтратом, змінено структуру остеоїда.

На основі морфологічних досліджень встановлено, що використання ін'єкцій тромбоцитарної аутоплазми у тварин на «перекисній» моделі пародонтиту призводить до активного процесу репаративної регенерації сполучної тканини, активного процесу ремоделювання кісткової тканини, а через три тижні до повної регенерації тканин пародонту, відновленню структури сполученої тканини.

Встановлено, що загоєння дефекту слизової оболонки альвеолярного відростка в контрольній групі проходило повільніше, характеризувалося низькою проліферативною активністю епітелію та сполучної тканини, малою кількістю судин в грануляційній тканині, більш пізніми термінами її дозрівання в порівнянні з тваринами, у яких для відновлення дефекту м'яких тканин використовували децелюляризовану ліофілізовану амніотичну мембрану (ДАМ), децелюляризовану ліофілізовану амніотичну мембрану з плазмою, збагаченою тромбоцитарними факторами росту (ДАМ + PRP), децелюляризовану ліофілізовану амніотичну мембрану з плазмою, збагаченою тромбоцитарними факторами росту і гіалуроновою кислотою (ДАМ + PRP + ГК).

На основі морфологічних досліджень встановлено, що загоєння дефекту кістки альвеолярного відростку в групі з ДАМ + PRP відбувалося швидше на 12,2 %, а в групі з комбінуванням ДАМ + PRP + ГК швидше на 43,1 % у порівнянні з загоєнням в групі з використанням тільки ДАМ.

Лікування хворих з хронічним генералізованим пародонтитом консервативними та хірургічними регенеративними методиками призводило до зменшення глибини пародонтальних кишень, зменшення глибини рецесії, зменшення втрати епітеліального прикріплення та рухливості зубів.

Доведено, що при застосуванні комплексу з плазмогелю, гіалуронової кислоти та і-PRF у хворих на генералізований пародонтит хронічного перебігу II-III ступеня важкості в ротовій рідині відмічається збільшення активності гіалуронової кислоти, яка свідчить про збільшення бар'єрної функції ясен, зменшує запалення та попереджує рецесію м'яких тканин пародонту.

Встановлено достовірне збільшення активності лужної та кислої фосфатази в ротовій рідині пацієнтів з генералізованим пародонтитом II-III ступеня важкості (на 75 % та 70 % відповідно). При проведенні регенеративного хірургічного лікування спостерігається зниження активності лужної фосфатази на 13,3 %, 46,6 % та 38,4 % через 6 місяців, 1 та 2 роки відповідно по відношенню до групи порівняння, кислої фосфатази – на 50,0 %, 58,4 %, 55,1 % відповідно у порівнянні з вихідними показниками.

На основі клінічних досліджень доведено, що застосування хірургічних методик регенеративного лікування генералізованого пародонтиту II-III ступеня важкості призводить до зменшення глибини рецесії та відновлення епітеліального прикріплення (в основній групі на 18,9 %, в групі порівняння на 8,1 %), зменшення ураження фуркацій (в основній групі на 37,8 %, в групі порівняння на 34,0 %), а також рухомості зубів (в основній групі на 56,98 %, в групі порівняння на 45,25 %).

Уперше теоретично обґрунтована, підтверджена в експериментальних та клінічних умовах доцільність застосування регенеративної терапії у комплексному лікуванні хворих з генералізованим пародонтитом II-III ступеня важкості хронічного перебігу.

На основі вивчення ефективності дії різних препаратів аутоплазми встановлено, що найбільш виражений терапевтичний ефект відмічається при застосуванні плазмогелю в комбінації з гіалуроновою кислотою та і-PRF для підтримуючої терапії кожних 6 місяців.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено та запропоновано патогенетично обґрунтовану методику підвищення регенеративних можливостей тканин пародонту при генералізованому пародонтиті, хронічного перебігу, II-III ступеня важкості за допомогою плазмотерапії та гіалуронової кислоти, використання якої забезпечує тривалу стабілізацію дистрофічно-запального процесу в пародонті.

Розроблено способи консервативного лікування генералізованого пародонтиту з використанням регенеративних препаратів (патент № 116957 від 12.06.2017 р.; патент № 135219 від 25.06.2019 р.)

Запропоновано спосіб хірургічного лікування генералізованого пародонтиту, який передбачає застосування плазми, збагаченої тромбоцитами, та гіалуронової кислоти у поєднанні з колагеновою мембраною.

За матеріалами дисертації надруковано методичні рекомендації «Алгоритми застосування плазмотерапії в стоматології» (Одеса, 2018).

Результати, що отримані під час виконання дисертації, використовуються в лікувальній роботі та в навчальному процесі на кафедрах стоматологічного профілю Одеського національного медичного університету, на кафедрі терапевтичної стоматології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, на кафедрі хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Харківського національного медичного університету, в стоматологічній поліклініці №1 (Одеса), в стоматологічній клініці «Зубна майстерня» (Харків), в стоматологічній клініці «Granddent» (Одеса), в стоматологічній клініці «Geneva» (Одеса), в стоматологічній клініці Сімейна стоматологія «Ваш Зубний» (Одеса), в стоматологічній клініці «Доктор Смайл» (Одеса).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним дослідженням автора, виконаним на базі консультативно-поліклінічного відділення ДУ «ІСЦЛХ НАМН». Автор самостійно здійснив патентно-інформаційний пошук, вивчив і проаналізував вітчизняну та зарубіжну літературу з даної проблеми, сформулював мету і завдання дослідження, а також у повному обсязі здійснив аналіз клінічних, рентгенологічних, функціональних, лабораторних, експериментальних досліджень та результатів лікування пацієнтів з генералізованим пародонтитом (ГП) хронічного перебігу, II-III ступеня важкості.

Морфологічні та електронно-мікроскопічні дослідження проведено автором разом із співробітниками кафедри клінічної анатомії Тбіліського державного медичного університету (під керівництвом д.мед.н., проф. Какабадзе З.Ш.)¹.

Біохімічні дослідження проведені на базі лабораторії біохімії ДУ «ІСЦЛХ НАМН» (зав. лаб. – д.біол.н. Макаренко О.А.)¹.

Проведено статистичну обробку отриманих даних, аналіз результатів дослідження та їх узагальнення, сформульовано наукові висновки та розроблено практичні рекомендації. Співавторство інших дослідників у наукових роботах, надрукованих за матеріалами дисертації, полягало в консультативній допомозі, участі в діагностичному процесі, проведенні лабораторних досліджень.

Апробація результатів дисертації. Наукові результати і основні положення дисертаційної роботи доповідалися і обговорювалися на симпозіумі «Пародонтологія та імплантопротетика» (Київ, 2014); науково-практичній конференції «Досягнення науки і практики в стоматології» (Одеса, 2014);

¹ Автор висловлює щире вдячність співробітникам вищезгаданих структур за допомогу у виконанні досліджень

міжнародній науково-практичній конференції «Регенеративна медицина на основі аутологічної плазми» (Одеса, 2014); другій міжнародній українсько-польській конференції «М'якотканинні аспекти в естетичній стоматології. Профілактика ускладнень в пародонтологічному та імплантологічному лікуванні» (Львів, 2014); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Регенеративна пародонтологія: сучасність і майбутнє» (Київ, 2015); міжнародній науково-практичній конференції «Клітинна терапія і тканнна біоінженерія в стоматології» (Одеса, 2015); конференції «Сучасні технології в профілактиці та лікуванні карієсу та захворювань тканин пародонту» (Кривий ріг, 2016); міжнародній конференції «Регенеративні технології в сучасній медицині» (Київ, 2017); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи розвитку сучасної стоматології» (Одеса, 2018); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Пародонтологія вчора, сьогодні, завтра» (Львів, 2018); конференції «Концептуальна пародонтологія VII» (Полтава, 2018); European Congress «EuroPerio9» (Amsterdam, Holland, 2018); конгресі «Medical Aesthetic Synergy Congress» (Київ, 2019).

Публікації. Матеріали дисертації опубліковані в 23 наукових працях, з них 5 статей у наукових фахових виданнях України (в тому числі 1 стаття у журналі, включеному до наукометричної бази Web of Science), 15 статей у наукових фахових виданнях інших країн (в тому числі 2 статті у журналі, включеному до наукометричної бази Scopus), 2 патенти України на корисну модель, 1 огляд літератури (у журналі, включеному до наукометричної бази Scopus), 1 тези у матеріалах конференції.

Структура і обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 396 сторінках комп'ютерного тексту і складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, 4-х розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури (338 джерел, з яких 221 написано латиницею) і додатку. Робота ілюстрована 173 рисунками, містить 38 таблиць.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Для досягнення мети і реалізації завдань дослідження проведено комплекс клініко-експериментальних досліджень.

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

Проведено 5 серій експериментальних досліджень, в яких було використано 298 білих щурів стадного розведення.

Перший експеримент проведено з метою оцінки на «перекисній» моделі пародонтиту впливу ін'єкційного введення тромбоцитарної аутоплазми на метаболічні зміни в тканинах пародонта і в організмі в цілому.

В якості експериментальних тварин в цій серії були обрані 48 білих лабораторних щурів, обох статей, масою 200-250 г, які перебували на стандартному раціоні віварію. Тварини були розділені на 3 групи по 16 в кожній: 1 група – інтактні щури без моделювання пародонтиту; 2 група – шляхом введення в раціон харчування переокисленої соняшникової олії протягом 2-х місяців моделювали «перекисну» модель пародонтиту; 3 група – після моделювання пародонтиту, двічі з інтервалом в 7 днів, отримувала ін'єкції тромбоцитарної аутоплазми (I-PRP) по перехідній складці в області різців і молярів верхньої і нижньої щелеп (3-5 ін'єкцій) в дозі 0,3-0,6 мл в залежності від кількості отриманої після центрифугування плазми. Для отримання аутоплазми у щурів проводили забір крові в кількості 2 мл з вен хвоста. Кров збирали в пробірку з 0,2 мл розчину гепарину. Пробірку центрифугували, отриману фракцію плазми з пробірки відбирали інсуліновим шприцом. Тваринам першої і другої груп аналогічно вводили в тому ж обсязі 0,9 % розчин NaCl.

Метою другого експерименту була оцінка регенеративних можливостей консервативних методик плазмогелю та гіалуронової кислоти на біохімічні та морфологічні зміни в пародонтальному комплексі на «лігатурній» моделі пародонтиту. Суть моделі полягала в створенні ретенційного пункту для зубної бляшки, яка ініціює розвиток запалення і деструкції тканин пародонта. В експерименті було використано 50 білих щурів, обох статей, 2,5-3 місячного віку, вагою 250-300 г. Всі тварини знаходилися на стандартному раціоні віварію. Тварини були розділені на 5 груп по 10 тварин у кожній.

Перша група (контрольна) – для оцінки здорових показників тварин. Всім тваринам 2, 3, 4 і 5 груп моделювали пародонтит за допомогою «лігатурної» моделі, шляхом накладення лігатури на різець верхньої щелепи в області ясенної борозни на протязі 14 днів. Через 14 днів всім тваринам лігатури знімали і проводили лікування. В 2 групі після зняття лігатури проводили обробку ясен марлевым тампоном, змоченим 0,9 % розчином NaCl, 2 рази з інтервалом в 7 днів. В 3 групі - наносили на ясна плазмогель з тромбоцитарної аутоплазми, 2 рази з інтервалом в 7 днів. В 4 групі – наносили препарат гіалуронової кислоти (ГК) на ясна у вигляді аплікацій по 0,2 мл, 2 рази з інтервалом в 7 днів. В 5 групі - комбінації плазмогелю з тромбоцитарної аутоплазми і препарату з гіалуроновою кислотою. З початку застосовували плазмогель за методикою, описаною в третій групі тварин, а через день після плазмогеля застосовували препарат гіалуронової кислоти у вигляді аплікацій, як описано в четвертій групі тварин. Інтервали між введеннями обох препаратів становили 7 днів.

У першому та другому експериментах тварини всіх груп були розділені на 2 рівні підгрупи, так як тварин виводили з експерименту в 2 терміни: I термін – на наступний день після останнього введення фіз. розчину або плазми; II термін – через 3 тижні після останнього введення.

Тварин виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотального кровопускання з серця, виконували забір крові, біоптатів ясен і виділяли блоки щелеп із зубами для подальших біохімічних, морфометричних і морфологічних досліджень.

Третій експеримент. Модель дефекту слизової оболонки альвеолярного відростка нижньої щелепи і відновлення дефекту з використанням ДАМ, ДАМ + PRP і ДАМ + PRP + ГК. Використано 80 білих лабораторних щурів, обох статей, масою 200-250 г. Тварини були розділені на 4 групи по 20 в кожній. Всім тваринам створювали модель дефекту слизової оболонки альвеолярного відростка нижньої щелепи – хірургічними ножицями висікали ділянку слизової оболонки альвеолярного відростка, не пошкоджуючи окістя і кістку, діаметром 3 мм. Після формування дефекту тварини були розділені на 4 групи. Першу групу склали щури, яким не проводилося лікування (контроль). В 2 групі - дефект слизової оболонки відновлювали децелюлярізованою регідрованою амніотичною мембраною (ДАМ), в 3 групі - дефект слизової закривали ДАМ з нанесенням на її поверхню препарату плазми збагаченої тромбоцитами (PRP). В 4 групі - дефект слизової відновлювали ДАМ з нанесенням на її поверхню PRP і гіалуроновою кислотою. Амніотична мембрана у всіх групах фіксувалася до країв дефекту вузловими швами з використанням атравматичної голки 7/0. Розмір і форма амніотичної мембрани були адаптовані до розміру дефекту.

Четвертий експеримент. Модель дефекту кістки альвеолярного відростка нижньої щелепи і відновлення дефекту з використанням ДАМ, ДАМ + PRP і ДАМ + PRP + ГК.

Піддослідними тваринами були 40 білих лабораторних щурів, обох статей, масою 200-250 г. Тварини були розділені на 4 групи по 10 у кожній. Всім тваринам створювали моделі дефекту кістки альвеолярного відростка нижньої щелепи. В умовах загальної анестезії слизову оболонку і окістя альвеолярного відростка нижньої щелепи відшаровували від кістки, створюючи повнослойний клапоть та хірургічним бором з водяним охолодженням (швидкість обертання 10000 оборотів) створювали дефект кістки з вестибулярної сторони в області молярів на нижній щелепі. Після формування дефекту кістки округлої форми, діаметром 3 мм у тварин 1 групи (контрольній) відсепарований клапоть повертали назад на місце і ушивали. 2 група - дефект кістки відновлювали ДАМ; 3 група - відновлення дефекту кістки ДАМ з нанесенням на її поверхню PRP; 4 група - дефект кістки відновлювали ДАМ з нанесенням на її поверхню препаратом PRP і гіалуроновою кислоти. Розмір і форма амніотичної мембрани були адаптовані до розміру

дефекту. У всіх групах відсепарований клапоть повертали на місце і фіксували вузловими швами з використанням атравматичної голки 7/0.

Після операції тварини знаходились в стандартних умовах віварію і виводилися з експерименту на 3, 5, 7, 14 і 30 добу після операції внутрішньочеревною ін'єкцією летальної дози 0,5 % розчину тіопенталу натрію.

П'ятий експеримент. Відновлення мукогінгівального дефекту фронтальної ділянки верхньої та нижньої щелеп з використанням ДАМ, ДАМ + PRP і ДАМ + PRP + ГК.

Ця серія проведена на «лігатурній» моделі. Були використані 80 білих лабораторних щурів, обох статей, масою 200-250 г. На 14 добу після створення мукогінгівального дефекту всім тваринам видаляли лігатури і за допомогою скальпеля оновлювали краї отриманого дефекту, розміром 2-3 мм. Тварини були розділені на 4 групи по 20 в кожній. В першій групі мукогінгівальний дефект залишали без лікування (контрольна). Тваринам 2 групи дефект відновлювали ДАМ. В 3 групі - мукогінгівальний дефект відновлювали ДАМ з нанесеним на її поверхню PRP. В 4 групі дефект відновлювали ДАМ з нанесеними на її поверхню препаратами PRP і гіалуронової кислоти.

У всіх експериментах використовували препарат hyaDENT BG, гель в'язко еластичний на основі гіалуронової кислоти.

Біохімічні дослідження проводили в надосадовій рідині гомогенатів тканин ясен, альвеолярного відростка та сироватці крові експериментальних тварин.

У сироватці крові щурів визначали активності еластази, каталази, аланін-амінотрансферази (АлАТ), аспартат-амінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази (ЛФ) та вміст малонового діальдегіду (МДА), загальну протеолітичну активність (ЗПА), вміст інгібітору трипсину. Біохімічні показники в гомогенатах кістки нижньої щелепи щурів включали аналіз активності ЛФ, КФ, вміст кальцію і фосфору. Біохімічні показники в яснах щурів включали аналіз ЗПА, інгібітору трипсину, активності еластази, каталази, вміст гіалуронової кислоти та МДА.

Морфометричні дослідження включали визначення ступеня атрофії альвеолярного відростка щелеп (Николаева А.В., 1967).

Об'єктом морфологічних досліджень при оцінці регенеративних хірургічних методик служили шматочки тканини нормальної і децелюляризованої амніотичної мембрани людини, слизова альвеолярного відростка з штучно створеним дефектом, кісткова тканина нижньої щелепи з штучно створеним дефектом, а також кісткова тканина з дефектом кістки покритим ДАМ, ДАМ + PRP, ДАМ + PRP + ГК. При оцінці консервативних регенеративних методик забирали біоптати ясен та щелепної кістки та фіксували їх в 10 % нейтральному формаліні. Потім проводили стандартну обробку тканини для заливки в парафін, готували зрізи, фарбували їх по Маллорі, по Массону, гематоксиліном і еозином, досліджували під

мікроскопом зі збільшенням окуляр x10, об'єктив x10, збільшення x100, x200 і x400. Проводили кількісну оцінку новоутворених судин методом трансїлюмінації.

У клінічному обстеженні всього прийняли участь 260 пацієнтів, 35-55 років з ХГП II-III ступеня важкості, з них були відібрані 147 пацієнтів для участі у дослідженні ефективності лікування консервативними та хірургічними регенеративними методиками.

Діагноз встановлювали згідно класифікації захворювань пародонту Данилевського М.Ф. (1994).

В комплексне лікування пацієнтів крім базисної терапії (зняття зубних відкладень, згладжування поверхонь коренів з антисептичною обробкою порожнини рота 0,12% розчином біглюконату хлоргексидину, видалення біоплівки і мінералізованих зубних відкладень звуковим інструментом, хендібластером, використовуючи порошок на основі гліцину, згладжування поверхонь коренів за допомогою зоноспецифічних кюрет Грейсі) було включено призначення консервативної регенеративної терапії. Протоколи введення препаратів аутоплазми: аутомезокріолізату (АМК) – 3 процедури, які проводилися з інтервалом в 7 днів; плазми збагаченої тромбоцитами (PRP) – 3 процедури, інтервал введення 7 днів; плазми з низьким вмістом тромбоцитів (PPP) – 5 процедур, інтервал введення 7 днів; ін'єкційної форми фібрину збагаченого тромбоцитами (i-PRF) – 5 процедур, інтервал введення 7 днів. Консервативні методики комбінації плазмогелю з тромбоцитарної аутоплазми 3 процедури з інтервалом кожні 7 днів і одноразова інстиляція препарату ГК, а також плазмогель з інтервалом кожні 7 днів, одноразове введення препарату ГК і кожні 6 місяців у вигляді підтримуючої терапії ін'єкційне введення i-PRF по 5 процедур з інтервалом кожні 7 днів.

Хірургічне втручання у хворих обох груп проводили з використанням методу направленої регенерації кісткової тканини. В основній групі поверхні оголених коренів обробляли препаратом ПрефГель, після чого промивали пародонтальний дефект фізіологічним розчином, кісткові дефекти заповнювали остеопластичним матеріалом, змішаним з препаратом гіалуронової кислоти, поверх пародонтального дефекту вкладали колагенову мембрану, оброблену з обох поверхонь плазмою з високим вмістом тромбоцитарних факторів росту (PRP) та препаратом гіалуронової кислоти. У групі порівняння PRP та препарат гіалуронової кислоти не використовували.

Ефективність запропонованих регенеративних методик оцінювали через 1, 6, 12 та 24 місяців.

Клінічне обстеження пацієнтів включало в себе виявлення скарг, збір анамнезу життя. Для об'єктивної оцінки пародонтологічного статусу використовували пародонтальну карту, яку заповнювали за допомогою програми Florida Probe (США). Оцінку стану тканин пародонта здійснювали за допомогою електронного зондуючого пристрою програмно-апаратного

комплексу Florida Probe. Після цього обчислювали такі індекси: індекс зубного нальоту (PL) О'Лірі, кровоточивість при зондуванні (індекс ВОР), глибина зондування (ГЗ), глибину рецесії, індекс втрати ясеневого прикріплення (CAL), рухливість зубів (РЗ), стан кісткової тканини в області фуркації (Куцевляк В.Ф., Лахтін Ю.В., 2002).

Діагностику мікрогемодинамічних змін в тканинах пародонта проводили методом ультразвукової доплерографії.

Для оцінки ступеня і характеру деструкції кісткової тканини альвеолярних відростків і уточнення діагнозу проводили ортопантомографію (ORTHOPHOS XG 3, Sirona, Німеччина, характеристика рентгенівської трубки 80 kV, 10 mA).

Біохімічні дослідження ротової рідини пацієнтів передбачали визначення активності еластази, каталази, лізоциму, уреаз, ЗПА, вмісту гіалуронової кислоти, вмісту МДА (Левицький А.П. с соавт., 2002; 2005; 2010). За результатами біохімічних досліджень розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ) (Левицький А.П. із співавт., 2006) та ступінь дисбіозу (СД), активність ЛФ і КФ (Левицький А.П. с соавт., 2007).

Статистичну обробку результатів проводили біостатистичними методами аналізу на персональному комп'ютері IBM PC в пакетах Microsoft Excel 2010 і Statistica 6.1 (StatSoftInc., Серійний № AGAR909E415822FA) в режимі Windows XP. Статистично значущу відмінність оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента (Ланг Т.А., Сесик М., 2011; Трухачева Н.В., 2012).

Результати досліджень та їх обговорення. За результатами проведеного обстеження пацієнтів з ХГП II-III ступеня важкості, встановлено, що 22,9 % мають глибину пародонтальних кишень більше ніж 5 мм. Майже у всіх пацієнтів при клінічному огляді були виявлені рецесії: 1 мм – 46,5 %, 2 мм – 32,0 %, 3 мм – 14,2 %, от 4 мм і вище 7,2 %.

Рівень гігієни за індексом гігієни О'Лірі до лікування у всіх пацієнтів був незадовільний і складав від $33,79 \pm 2,60$ % до $53,17 \pm 4,12$ %.

Індекс кровоточивості ВОР у пацієнтів мав високий показник від $19,90 \pm 1,20$ % до $63,71 \pm 6,37$ %.

Рентгенологічне дослідження у всіх пацієнтів показало деструкцію кортикальної пластинки, а також резорбцію міжальвеолярних перегородок за змішаним типом від 1/3 до 1/2 довжини коренів зубів на верхній та нижній щелепах.

Показники мікроциркуляції у пацієнтів з генералізованим пародонтитом хронічного перебігу мали вірогідне зниження, як лінійних швидкостей кровотоку в мікросудинах пародонту: $V_{as} - 0,407 \pm 0,020$ см/сек., $V_{am} - 0,146 \pm 0,009$ см/сек., так і об'ємних швидкостей кровотоку: $Q_{as} - 0,0141 \pm 0,0005$ мл/сек., $Q_{am} - 0,0007 \pm 0,00001$ мл/сек.

Оцінка регенеративних можливостей пародонтального комплексу з використанням регенеративних препаратів при консервативному та хірургічному лікуванні в експерименті показала:

- при лікуванні пародонтиту на «перекисній» моделі після ін'єкційного введення тромбоцитарної аутоплазми у другому терміні спостереження у щурів відзначається вірогідне зниження рівня МДА в 1,2 рази в яснах та в 1,4 рази в сироватці крові. При цьому активність каталази в яснах у щурів збільшується в 1,3 рази та у сироватці крові в 1,6 разів, що свідчить про нормалізацію процесів в системі ПОЛ-АОС. А також вірогідне підвищення активності ЛФ в 2 рази у щелепній кістці в обидва терміни спостереження ($p < 0,001$), що говорить про активацію процесу ремоделювання кістки ($p < 0,001$). Результати морфологічних досліджень ін'єкційного введення тромбоцитарної аутоплазми показали двухфазність впливу на пародонтальні тканини. Одразу після завершення курсу ін'єкцій тромбоцитарної аутоплазми відзначається активація метаболічних та регенеративних процесів в пародонті, запускається активний процес ремоделювання кісткової тканини – посилення остеокластичної резорбції «старої» кістки та формування «нової» кістки. У віддалені терміни спостереження відбувається формування нового епітеліального прикріплення, відновлення структури сполучної тканини з багатою кількістю новоутворених судин, стабілізація кісткової резорбції.

- при використанні плазмогелю та гіалуронової кислоти на «лігатурній» моделі пародонтиту було доведено, що застосування комплексу препаратів плазмогель та гіалуронова кислота має протизапальні властивості, про це свідчить вірогідне зниження ЗПА, як в I терміні у самок $1,0 \pm 0,08$ нкат/л і у самців $1,15 \pm 0,09$ нкат/л, так і в II терміні у самок $0,78 \pm 0,04$ нкат/л і самців $0,84 \pm 0,07$ нкат/л, що майже дорівнює показникам норми.

Комбінація плазмогелю та гіалуронової кислоти дозволяє підвищити захисні можливості організму, що доведено вірогідним підвищенням інгібітору трипсину в сироватці крові щурів у самок в I терміні в 1,7 рази, в II терміні в 2,6 раз, у самців в I терміні в 1,7 рази, в II терміні в 2,4 рази ($p1 < 0,001$).

Важливим для процесів відновлення тканин пародонту є стан системи антиоксидантного захисту (АОЗ), зокрема зниження вмісту МДА у сироватці крові, у самок в першому терміні на 36,4 %, в другому терміні на 75,2 %, у самців в першому терміні на 50,0 %, у другому терміні на 74,2 % та збільшення активності каталази у самок в першому терміні на 43,2 %, в другому терміні на 56,6 %, у самців в першому терміні на 30,0 %, у другому терміні на 46,8 %. Зниження вмісту МДА, так само, відбувалось і в гомогенатах ясен у самок в першому терміні на 41,8 %, в другому терміні на 49,4 %, у самців в 1-му терміні на 38,7 %, у другому терміні 47,4 %. Активність каталази в тканинах ясен підвищувалась в першому терміні у самок на 36,3 %, у самців на 30,5 %, у другому терміні у самок на 80,0 %, у самців на 41,4 %.

Індекс АПІ в гомогенатах ясен при лікуванні плазмогелем та гіалуроновою кислотою у першому терміні збільшився у самок на 62,9 %, у самців на 57,4 %. Збільшення в другому терміні у самок відбулося на 71,8 %, у самців на 69,2 %.

У гомогенатах ясен групи лабораторних тварин, яких лікували плазмогелем та гіалуроновою кислотою вміст ГК підвищувався в першому терміні у самок на 27,7 % і у самців на 37,7 %, в другому терміні у самок на 66,8 %, у самців на 63,0 %, що говорить про потенціювання ефектів при комбінованому застосуванні препарату плазмогель і препарату з вмістом гіалуронової кислоти.

Комбіноване застосування плазмогелю та гіалуронової кислоти у першому терміні призводило до підвищення активності КФ та ЛФ. Але в другому терміні показники активності КФ і ЛФ практично знизилися до показників в групі інтактних тварин ($p > 0,4$), що дає можливість припустити, що активність остеокластів знижувалася, а активність остеобластів тривала і у другому терміні.

Морфологічні дослідження показали, що виникає стереотипна тканинна реакція у всіх групах досліджуваних тварин. У першій експериментальній групі тварин, де лікування не проводилось, у власній пластинці слизової оболонки ясен визначаються виражені ознаки хронічного запального процесу, виявлено фіброзування стромы з формуванням щільних пучків колагенових волокон, також зустрічаються окремі ділянки значного розширення щілини з порушенням архітекtonіки періодонтальної зв'язки і заміщення відбувається в основному пучками безладно орієнтованих колагенових волокон, серед яких в основному визначаються фіброласти і фіброцити. У II групі тварин можна також відзначити зміни в архітекtonіці колагенових волокон власної пластинки слизової оболонки. Колагенові волокна утворюють грубі пучки, орієнтовані переважно паралельно поверхні багатошарового плоского ороговіваючого епітелію слизової оболонки ясен. Відзначається незначне збільшення числа судин і клітинних елементів, в тому числі тканинних базофілів. Найбільша площа зайнята колагеновими волокнами в періодонтальній зв'язці зафіксована в II групі тварин, що становить 61,93 %. Найменший показник площі колагенових волокон в I групі тварин - 35,44 %. Оптична щільність колагенових волокон більш виражена в III групі тварин. Менш виражена - в I групі тварин. Так у тварин I групи цей показник склав менше 0,001 у.о. У II групі тварин мікроскопічно визначаються потовщення колагенових волокон які пофарбовані в насичений синій колір, що утворюють періодонтальну зв'язку, підтвердилися морфометричними показниками оптичної щільності - 0.02 у.о. У гістологічній структурі кісткової тканини в III групі тварин, пофарбованих по Массону, відзначається виражена базофілія з мозаїчним розташуванням зон осифікації. В морфологічних дослідженнях вірогідно показано, що плазмогель з томбоцитарної аутоплазми впливає на регенерацію колагенових волокон, а саме

на періодонтальну зв'язку, а препарат гіалуронової кислоти на регенерацію кістки та відновлення судин.

Морфологічні методи дослідження і скануюча електронна мікроскопія децелюляризованої амніотичної мембрани показали неушкоджену структуру екстрацелюлярного матриксу та відсутність клітинних елементів. Структура екстрацелюлярного матриксу амніотичної мембрани зберігалася також після ліофілізації та регідратації. Як показали результати дослідження препарат PRP та гіалуронова кислота рівномірно покривали обидві поверхні ліофілізованої та регідрірованої амніотичної мембрани.

В результаті оцінки загоєння дефекту слизової альвеолярного відростку відразу ж після формування дефекту слизової оболонки ясен кровотеча швидко зупинялась в результаті формування щільного фібринозного згустку. Перша доба характеризувалась набряком тканин рани, фіброзним запаленням з незначною кількістю серозного ексудату. На другу добу в контрольній групі тварин відзначався виражений набряк навколишніх тканин та судинна гіперемія. У тварин в групах з ДАМ, ДАМ + PRP, ДАМ + PRP + ГК в ці ж терміни під мембраною визначалася щільна еластична маса.

При аналізі динаміки загоєння операційної рани по формулі Л.Н. Попової простежувалися такі особливості: у групі, де загоєння відбувалося з ДАМ, добове зменшення площі дефекту становило 6,6% на 3 добу, 5,3% на 5 добу, 4,8% на 7 добу; в групі ДАМ + PRP добове зменшення площі рани становило 8,8% на 3 добу, 6,6% на 5 добу, 6,1% на 7 добу; в групі ДАМ + PRP + ГК добове зменшення площі рани становило 8,8% на 3 добу, 8% на 5 добу, 6,6% на 7 добу, що свідчить про те, що з 3 по 5 добу швидкість зменшення площі рани нижче, це говорить про фазу запалення. Потім при переході до II фази ранового процесу – фази регенерації (5-7 доба) площа рани стрімко зменшувалася і до 14 діб спостерігалася повна епітелізація операційної рани у всіх групах. Інша картина спостерігалася в контрольній групі в період з 3-ї до 5-ї доби відбувалось зниження показника добового зменшення площі рани місцями менше 4 %, що свідчить про млявий або затяжний перебіг ранового процесу зі змінами періодів загострення і затихання зростання грануляцій та сповільненою епітелізацією. З 5 по 7 добу показник добового зменшення площі рани незначно виріс до 2,9 %, що дає можливість припустити про перехід в фазу реорганізації рубця і остаточного формування рубцевої тканини до 14 доби.

Аналіз загоєння кісткового дефекту за результатами морфологічних досліджень показав, що регенерація кісткового дефекту через 2 місяці відбулась у всіх трьох групах. Але на 14-й день в першій групі, на відміну від другої, третьої та четвертої груп, практично не відзначається судин. У третій групі, на відміну від другої, на 7-й день відзначається наявність запальних елементів, але при цьому вже виявляються ділянки новосформованої кістки, що вказує на активну регенерацію кісткової тканини. В четвертій групі так само довше ніж у

1 та 2 групах присутні елементи запалення, але і в більш ранні строки відмічається поява новосформованої кістки та більша кількість судин. Що дає можливість рекомендувати використання додаткових біологічно активних матеріалів, децелюляризованої амніотичної мембрани, факторів росту PRP та гіалуронової кислоти для відновлення кісткової тканини при пародонтальних дефектах.

Вже на 7 добу на відміну від тварин контрольної групи у тварин з ДАМ, ДАМ + PRP, а також ДАМ + PRP + ГК мукогінгівальний дефект не визначався, а новостворений епітелій за формою і кольором не відрізнявся від норми. Згладжування епітеліального шару ясен спостерігалось зі злегка вираженою кератинізацією.

Оцінка ефективності регенеративних методик проведена у 147 пацієнтів, які були розділені на тих, які отримували базову терапію – 15 осіб, консервативну регенеративну терапію різними препаратами аутоплазми та препаратом гіалуронової кислоти – 97 осіб, та 35 осіб, яким було проведено хірургічне лікування.

Результати клінічних досліджень показали прогресування поглиблення пародонтальних кишень $5,19 \pm 0,22$ мм через 2 роки після лікування у групі порівняння при тому, що показник до лікування становив – $4,87 \pm 0,18$ мм.

Отримані дані підтвердили істотну зміну стоматологічного статусу пацієнтів. Показники індексу гігієни та кровоточивості зазнали вірогідного зниження у всіх групах пацієнтів, а отже індекс гігієни О'Лірі у всіх обстежених зменшився на 29,95 %, індекс кровоточивості зменшився в 2,9 разів.

Після проведеного лікування чітко видно, що покращення кровотоку відбулося, як в основній групі (через 1 рік – $1,217 \pm 0,035$ см/сек., через 2 роки – $1,297 \pm 0,061$ см/сек.), так і в групі порівняння (через 1 рік – $0,729 \pm 0,031$ см/сек., через 2 роки – $0,632 \pm 0,025$ см/сек.). На віддаленому терміні, через 2 роки, можна відмітити, що показник в групі порівняння поступово починає знижуватись, а в основній групі лишається так само на високому рівні (рис. 1-2). Це дає можливість припустити, що застосування в комплексі препаратів аутоплазми та гіалуронової кислоти призводить до формування нових судин в тканинах пародонтального комплексу, та покращує еластичність судинної стінки мікроциркуляторного русла. Вірогідний довготривалий результат підтримується ін'єкційним введенням кожні 6 місяців препарату i-PRF, для зменшення прозапальної активності за рахунок фібронектину, який входить до складу даного препарату плазми, а також за рахунок тромбоцитарних факторів росту стимулювання неангеогенезу.

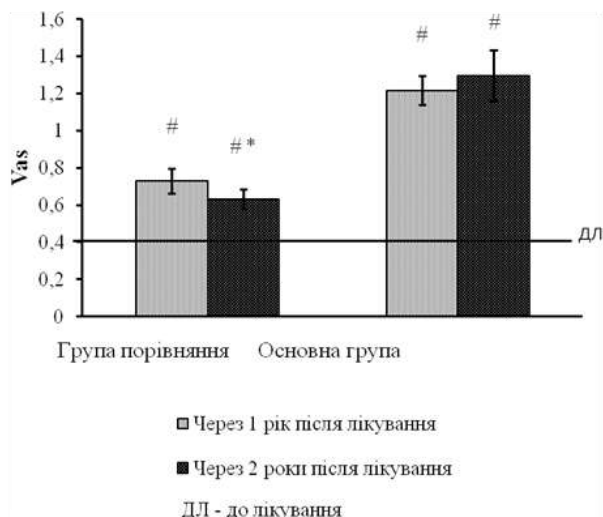


Рис.1. Максимальна систолічна швидкість кровотоку V_{as} , см/сек.

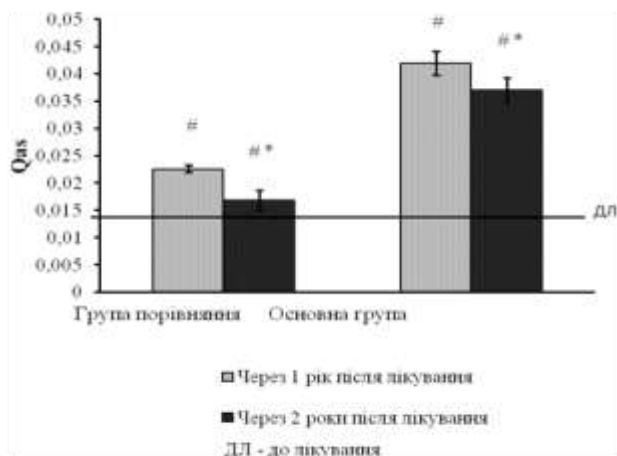


Рис. 2. Об'ємна систолічна швидкість кровотоку Q_{as} , мл/сек.

При оцінці гігієни після проведення хірургічних регенеративних методик через 2 роки, відбулося зменшення в групі порівняння в 2 рази, в основній групі зменшення в 7,3 рази у порівнянні з до лікування. Індекс кровоточивості знизився в групі порівняння в 1,8 разів, а в основній групі в 4,5 разів.

Глибина пародонтальних кишень в групі порівняння зменшилась в 1,10 разів, в основній групі в 1,30 разів. Глибина рецесії, в групі порівняння збільшилась в 1,4 рази, в основній групі зменшилась в 1,07 рази. Втрата епітеліального прикріплення в групі порівняння зменшилась в 1,07 разів, в основній групі зменшення відбулося в 1,23 рази. Ураження фуркації в групі порівняння зменшилось в 1,5 рази, в основній групі зменшення в 1,6 разів. Рухомість зубів у групі порівняння зменшилась в 1,8 разів, в основній групі зменшилась в 2,32 рази.

При біохімічних дослідженнях ротової рідини пацієнтів активність каталази покращилась у всіх групах. Але найкращі результати були отримані в групах: АМК і через місяць після проведеного лікування вже отримали підвищення активності каталази в 4,7 разів, у віддалені терміни спостереження показник змінювався, через 1 рік – в 4,5 разів, через 2 роки – в 4,7 разів відносно показника до лікування; і-PRF (5 процедур) + інстиляція ГК, активність ферменту через 1 місяць збільшення показнику було в 4,2 рази, через 1 рік – в 4,6 разів, через 2 роки показник вірогідно збільшився – в 5,3 рази; Плазмогель (3 процедури) + інстиляція ГК, активність ферменту через 1 місяць підвищилась в 4,5 разів, через 1 рік – в 4,8 разів, через 2 роки – в 4,7 разів; Плазмогель + інстиляція ГК + і-PRF (5 процедур) кожні 6 місяців, через 1 місяць після лікування показник збільшився в 4,7 разів, а от через рік активність каталази в цій групі значно зросла у 5,3 рази, через 2 роки дещо зменшилася, але все одно лишалась на достатньо високому рівні збільшення в 4,8 разів.

У групі пацієнтів із застосуванням АМК і і-PRF виявлено більш низький рівень активності еластази у віддалені терміни після проведеного лікування. У групі пацієнтів з використанням АМК через 2 роки показник знизився на 75,5 %, в групі і-PRF на 63,3 %, що вірогідно відрізняється від показника в групі порівняння. При цьому в групах, що отримували препарати аутоплазми PRP – зниження активності еластази відбулося на 54,1 % та в групі, яка отримувала препарат PPP – на 51,7 %, що значно менш активно зменшувало запалення у порівнянні з групами АМК та і-PRF. В групі і-PRF (5 процедур) + інстиляція ГК зниження відбулося на 83,5 %, в Плазмогель (3 процедури) + інстиляція ГК – на 71,9 %, в групі Плазмогель + інстиляція ГК + і-PRF (5 процедур) кожні 6 місяців – на 83,2 %.

Зменшення вмісту МДА відзначено у ротовій рідині групи хворих, які отримували АМК: через 1 місяць - на 65,8 %, через 6 місяців – на 68,5 %, через 1 рік – на 69,7 % і через 2 роки – на 68,5 %, після проведеного курсу лікування, показник практично зрівнявся з даними норми $0,20 \pm 0,02$ ммоль/л. Також вірогідні дані зниження вмісту МДА у віддалені терміни після лікування були отримані в групах з PRP – на 57,9 % і з і-PRF - на 57,9 % у порівнянні з групою порівняння $0,40 \pm 0,03$ ммоль / л ($p_2 < 0,05$).

У групі, яка в комплексі лікування отримувала PPP, відзначалася тільки тенденція до зниження вмісту МДА на 35,6 %.

В групах, які отримували комбіновану методику застосування препаратів аутоплазми та гіалуронову кислоту, отримали наступні дані: в п'ятій групі через 1 місяць зниження відбулося на 71,1 %, через 1 рік – на 67,1 %, через 2 роки – на 68,5 %; в шостій групі через 1 місяць на 36,9 %, через 1 рік – на 52,7 %, через 2 роки – на 59,3 %; в сьомій групі через місяць – на 39,5 %, через 1 рік – на 76,4 %, а через 2 роки – на 72,4 %.

При дослідженні вмісту гіалуронової кислоти в ротовій рідині у всіх пацієнтів хворих на генералізований пародонтит, хронічного перебігу, II –III ступеня встановлено різке зниження показника $30,2 \pm 1,5$ мг/л відносно норми $52,8 \pm 2,0$ мг/л.

Після проведеного лікування у всіх основних групах відбулося вірогідне підвищення показнику, на відміну від групи порівняння, де показник вмісту гіалуронової кислоти підвищився всього на 2,3 %, а через 2 роки на 15,6 %.

Найбільш суттєве підвищення вмісту ГК відносно групи порівняння зафіксовано в групах, де хворі отримували для лікування АМК: через 1 місяць на 40,2 %, через 2 роки – на 32,3 %. В групі, де отримували комбінацію препаратів плазмогелю, ГК та і-PRF, збільшення через 1 місяць становило 41,4 %, через 2 роки – 43,5 %.

В групах, де для лікування використовували препарат ГК (групи 5, 6, 7) зберігаються високі показники вмісту в довготривалі терміни спостереження. В групі 5, через рік показник становив $42,5 \pm 2,3$ мг/л, через 2 роки - $44,1 \pm 2,4$ мг/л. В групі 6, через 1 рік - $44,8 \pm 2,2$ мг/л, через 2 роки - $40,4 \pm 2,3$ мг/л. І в групі 7 показники у віддалені терміни спостереження навіть мали тенденцію до збільшення, через 1 рік - $55,7 \pm 2,5$ мг/л, через 2 роки - $53,4 \pm 2,1$ мг/л.

В групах, в яких з лікувальною метою застосовували тільки ін'єкційні методики аутоплазми (групи 2, 3, 4), на початкових термінах спостереження вміст ГК був вірогідно високим, але в віддалених термінах результат вірогідно знижувався. В групі з PRP через 1 місяць показник збільшився на 37,5 % проти групи до лікування, через 1 рік – 25,3 %, через 2 роки – 19,7 %. В групі PPP, підвищення на через 1 місяць – 32,2 %, через 1 рік – на 19,3 %, через 2 роки – на 14,2 %. В групі і-PRF збільшення показнику: через 1 місяць – на 27,2 %, через рік – на 21,6 % і через 2 роки – 19,7 %.

Отримані результати по визначенню вмісту гіалуронової кислоти в ротовій рідині хворих дають можливість зробити висновок, що її рівень після лікування препаратами аутоплазми та препаратом ГК на ранніх термінах спостереження був високим у всіх групах, але у віддалених термінах лікування ця сполука зберігалась в групах з введенням самої ГК, а найбільш довготривалий ефект отримали в групі з комбінованою терапією плазмогелем, ГК та і-PRF. Це говорить про те, що препарати аутоплазми і ГК збільшують продукцію власної ГК, але через 6 місяців необхідно проводити підтримуючу терапію препаратом аутоплазми для утримання терапевтичного ефекту.

У всіх пролікованих групах активність уреазни знижувалась, що говорить про істотне зменшення контамінації ротової порожнини патогенними бактеріями. В групі порівняння показник знизився через 1 місяць – на 41,5 %, через 2 роки – 54,1 %. В групі АМК через 1 місяць – на 71,4 %, через 2 роки – на 79,5 %. В групі PRP через 1 місяць – на 63,3 %, через 2 роки – 75,8 %. В групі

РРР через 1 місяць – 68,02 %, через 2 роки – 72,1 %. В групі і-PRF через місяць – 64,8 %, через 2 роки – 69,9 %. В групах з комбінованим застосуванням препаратів аутоплазми та гіалуронової кислоти показник мав найбільш вірогідне зниження і становив в групі 5, через 1 місяць зниження на 80,9 %, через 2 роки – на 81,7 %. В групі 6 через 1 місяць на 72,8 %, через 2 роки – на 82,4 %. В групі 7 через 1 місяць на 75 %, через 2 роки – на 83,1 %.

Індекс АПІ свідчить про здатність запропонованих методів лікування з препаратами аутоплазми та ГК викликати індукцію захисних факторів антиоксидантної системи, що забезпечує, в певній мірі, резистентність тканин пародонту до ушкоджуючої дії вільних радикалів і перекисів. Так, в різні терміни спостереження були отримані наступні дані:

- до лікування у пацієнтів з ГП хронічного перебігу II-III ступеня показник був достовірно зниженим $1,48 \pm 0,10$ ум.од. у порівнянні з нормою $17,8 \pm 1,1$ ум.од.;

- у групі порівняння індекс покращився через 1 місяць – $3,94 \pm 0,22$ ум.од., через 6 місяців – $5,27 \pm 0,23$ ум.од., через 1 рік – $4,50 \pm 0,21$ ум.од., через 2 роки – $4,04 \pm 0,20$ ум.од.;

- найкращі результати на ранніх термінах спостереження отримані в групах АМК – через місяць $10,8 \pm 0,84$ ум.од., через півроку $12,5 \pm 0,65$ ум.од.. В групі і-PRF + ГК через 1 місяць – $15,78 \pm 0,10$ ум.од., через 6 місяців – $14,0 \pm 0,84$ ум.од.. В групі плазмгель + ГК через 1 місяць – $10,76 \pm 0,75$ ум.од., через 6 місяців – $10,35 \pm 0,67$ ум.од.. І в групі плазмгель + ГК + і-PRF через 1 місяць – $10,83 \pm 0,24$ ум.од., через 6 місяців – $11,53 \pm 0,75$ ум.од..

- у віддалені терміни спостереження достовірно підвищений рівень індексу АПІ в групі АМК через 1 рік – $14,5 \pm 0,74$ ум.од., через 2 роки $13,0 \pm 0,52$ ум.од. і в групі плазмгель + ГК + і-PRF через 1 рік – $15,5 \pm 0,72$ ум.од., через 2 роки – $18,30 \pm 0,68$ ум.од..

Ступінь дисбіозу у пацієнтів до лікування $16,5 \pm 1,45$ ум.од. порівняно з нормою $1,0 \pm 0,001$ ум.од. Достовірне зниження даного показника відбулося у всіх групах після лікування. Це говорить про зниження мікробного обсіменіння та підвищення антимікробного захисту, що є результатом правильно проведеної базової терапії та адекватно підібраних засобів індивідуального догляду за ротовою порожниною. Найбільш наближені результати до норми були отримані в групах АМК через 1 місяць – $1,64 \pm 0,10$ ум.од., через 6 місяців – $1,60 \pm 0,12$ ум.од., через 1 рік – $1,12 \pm 0,10$ ум.од., через 2 роки $1,61 \pm 0,11$ ум.од.. В групі і-PRF + ГК, через 1 місяць – $1,74 \pm 0,11$ ум.од., через 6 місяців – $1,78 \pm 0,10$ ум.од., через 1 рік – $1,42 \pm 0,10$ ум.од., через 2 роки – $1,51 \pm 0,11$ ум.од..

У віддалені терміни спостереження найбільш достовірне зниження ступеню дисбіозу відбулося у групі з комбінованою терапією плазмгелем + ГК +

i-PRF, через 1 рік показник становив $0,98 \pm 0,07$ ум.од., через 2 роки $1,09 \pm 0,09$ ум.од..

У всіх групах, де були отримані високі показники покращення до складу препарату i-PRF, входив такий компонент, як неколагеновий білок сполучної тканини – фібронектин. Фібронектин – це глікопротеїн екстрацелюлярного матриксу, який синтезується більшістю клітин сполучної тканини. Фібронектин бере участь в адгезії клітин, контролює їх морфологію і архітектуру поверхні, а також формує фібрили позаклітинного матриксу. Фібронектин пов'язує клітини з компонентами позаклітинного матриксу, зокрема з колагеном і глікозаміногліканами. Фібронектин утворює зв'язки з колагеном і глікозаміногліканів (гепарансульфат), так встановлюється структурна безперервність між цитоскелетом і позаклітинним матриксом. Таким чином, фібронектин бере участь в інтеграції міжклітинної матриксу і в адгезії клітин сполучної тканини. При комбінованому застосуванні плазмогелю, гіалуронової кислоти і i-PRF отримано потенціювання аутологічного матриксу (плазмогель), міжклітинного матриксу і протизапального ефекту (гіалуронова кислота) і фібронектину, який контролює архітектоніку поверхні, адгезію клітин та зв'язує компоненти позаклітинного матриксу.

Біохімічні дослідження ротової рідини пацієнтів після хірургічного лікування. Результати визначення активності каталази до лікування становить – $0,07 \pm 0,001$ мкат/л, норма становить - $0,30 \pm 0,02$ мкат/л. В групі порівняння через 6 місяців після лікування показник становив - $0,15 \pm 0,01$ мкат/л, в основній групі - $0,28 \pm 0,02$ мкат/л. Через 1 рік в групі порівняння - $0,18 \pm 0,01$ мкат/л, через 2 роки - $0,30 \pm 0,01$ мкат/л, що дорівнює показнику норми. Через 2 роки показник в групі порівняння – $0,16 \pm 0,01$ мкат/л, в основній групі - $0,25 \pm 0,02$ мкат/л. Найбільш високий показник активності ферменту зафіксовано через 1 рік після лікування і в групі порівняння і в основній групі, але в групі порівняння відносно основної групи показник був в 2 рази нижче.

Вміст гіалуронової кислоти в групі до лікування був $30,23 \pm 1,41$ мг/л, при нормі – $42,24 \pm 1,24$ мг/л. В групі порівняння через 6 місяців показник дорівнював $31,24 \pm 1,72$ мг/л, в основній групі – $40,31 \pm 2,12$ мг/л. Через 1 рік в групі порівняння – $30,35 \pm 1,91$ мг/л, в основній групі – $38,14 \pm 0,25$ мг/л. Через 2 роки в групі порівняння – $28,15 \pm 1,32$ мг/л, в основній групі – $33,42 \pm 1,61$ мг/л. Отримані результати дозволяють зробити висновок, що в дані віковій групі (від 35 до 55 років) відбувається зниження показнику гіалуронової кислоти в організмі, і це відображається і в ротовій рідині. При хірургічному лікування з використанням гелю гіалуронової кислоти вже через 6 місяців показник майже дорівнює нормі. Але поступово, це видно в динаміці показника через 1 і 2 роки, що її вміст знижується, що говорить про необхідність підтримуючої терапії з препаратом гіалуронової кислоти або плазмотерапії для

підтримки її рівня в тканинах пародонту, для збереження колагенових волокон, а отже і епітеліального прикріплення.

Для наглядної оцінки стану антиоксидантно-прооксидантної системи тканин пародонту використовували індекс АПІ. До лікування рівень індексу становив $0,71 \pm 0,05$ ум.од. при нормі – $15,0 \pm 1,1$ ум.од. Після лікування через 6 місяців в групі порівняння – $3,33 \pm 0,20$ ум.од., у основній групі – $12,17 \pm 0,57$ ум.од. Через 1 рік після лікування в групі порівняння – $3,10 \pm 0,17$ ум.од., в основній групі – $11,53 \pm 0,84$ ум.од., через 2 роки в групі порівняння – $2,42 \pm 0,21$ ум.од., в основній групі $7,81 \pm 0,50$ ум.од.

Ступінь дисбіозу до проведеного лікування становив $23,36 \pm 1,95$ ум.од., коли норма складає $1,0 \pm 0,10$ ум.од. Через півроку після лікування показник був достовірно знижений в групі порівняння – $4,65 \pm 0,24$ ум.од., в основній групі – $1,10 \pm 0,09$ ум.од, що говорить про покращення неспецифічного антимікробного захисту тканин пародонту. Через 1 рік після лікування в групі порівняння – $7,09 \pm 0,52$ ум.од., в основній групі – $1,56 \pm 0,10$ ум.од. Через 2 роки в групі порівняння – $13,85 \pm 1,10$ ум.од., в основній групі – $2,32 \pm 0,18$ ум.од.

Отримані результати дозволяють зробити висновок про ефективність консервативної та хірургічної регенеративної терапії при лікуванні хворих на ХГП II-III ступеня важкості, яка сприяє ліквідації запалення в тканинах пародонта, нормалізації антиоксидантних процесів ротової порожнини і ферментативної активності ротової рідини, поліпшенню мікроциркуляції, зменшенню прогресування резорбції кісткової тканини, що призводить до тривалої стабілізації дистрофічно-запального процесу в пародонті (рис. 3).

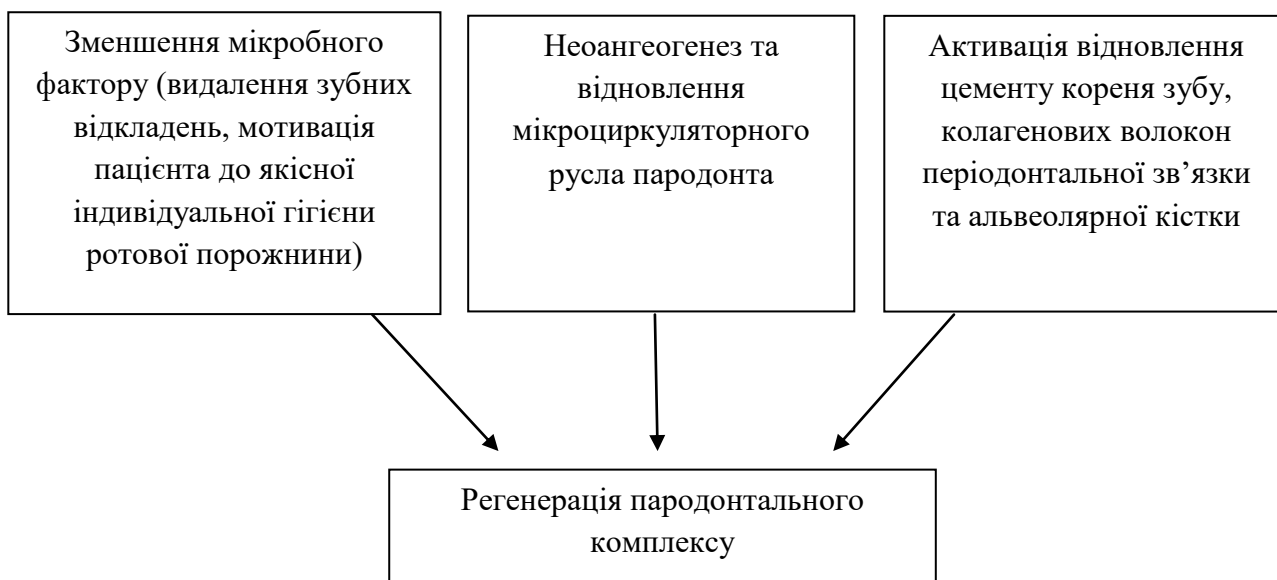


Рис. 3. Схема регенерації пародонтального комплексу.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі представлено експериментально-клінічне обґрунтування і нове вирішення актуальної проблеми стоматології, яка полягає в підвищенні регенеративних можливостей при лікуванні хворих на генералізований пародонтит хронічного перебігу II-III ступеня важкості шляхом розробки та застосування препаратів аутоплазми, володіючих високими регенеративними властивостями.

1. За даними ультразвукової доплерографії встановлено, що у хворих на генералізований пародонтит хронічного перебігу II-III ступеня важкості відмічається зниження лінійних показників кровотоку в мікросудинах пародонту $V_{as} - 0,407 \pm 0,020$ см/сек., $V_{am} - 0,0146 \pm 0,009$ см/сек., а після проведеного нами лікування з застосуванням плазмотерапії відмічалось покращення кровотоку, як через 1 рік та і через 2 роки і він складав $V_{as} - 1.217 \pm 0,035$ см/сек., $V_{am} - 0,0398 \pm 0.0030$.

2. Встановлено, що мікрогемодинамічні характеристики об'ємних швидкостей кровотоку у хворих при генералізованому пародонтиті II-III ступеня важкості до лікування мали мінімальні значення: $Q_{as} - 0,0141 \pm 0,0005$ мл/сек., $- 0,0007 \pm 0,00001$ мл/сек, а після проведеного нами лікування в групі контролю показник становив через 1 рік $Q_{as} - 0,0006 \pm 0,000$ мл/сек., через 2 роки $- 0,0005 \pm 0,00001$ мл/сек., в основній групі через 1 рік становив $0,0204 \pm 0,0030$ мл/сек., а через 2 роки $- 0,0109 \pm 0,0006$ мл/сек. В групі контролю Q_{am} через 1 рік $- 0,0006 \pm 0,000$ мл/сек., через 2 роки $- 0,0005 \pm 0,00001$ мл/сек., в основній групі показник через 1 рік становив $0,0204 \pm 0,0030$ мл/сек., а через 2 роки $- 0,0109 \pm 0,0006$ мл/сек.

3. Встановлено в експерименті на моделях пародонтиту, що при використанні комплексу плазмогелю та гіалуронової кислоти в тканинах ясен відмічається через три тижні вірогідне зниження малонового діальдегіду на 48,4 %, вірогідне підвищення активності каталази, зниження активності еластази, вірогідне підвищення індексу АПІ та підвищення вмісту гіалуронової кислоти, яка приймає участь в утворенні міжклітинного матриксу та покращенню бар'єрної функції ясен.

4. Доведено, що при експериментальних моделях пародонтиту дворазове введення плазми, збагаченої тромбоцитами, призводить до активізації ремоделювання альвеолярного відростку, про що свідчить вірогідне зниження активності кислої та лужної фосфатаз в 2 рази, зниження ступеня атрофії альвеолярного відростка.

5. Морфологічні дослідження кісткової тканини верхньої щелепи свідчать, що використання ін'єкцій тромбоцитарної аутоплазми у тварин на «перекисній» моделі пародонтиту призводить до активного процесу

репаративної регенерації сполученої тканини, активного процесу ремоделювання кісткової тканини, а через три тижні до повної регенерації тканин пародонту, відновлення структури сполученої тканини.

6. Встановлено, що візуально повне відновлення раньового дефекту слизової оболонки шурів при застосуванні децелюляризованої ліофілізованої амніотичної мембрани з плазмою, збагаченою тромбоцитарними факторами росту і гіалуроновою кислотою, відмічалось на 2 дні раніш ніж в контролі, а при оцінці реваскуляризації методом трансиллюмінації відмічалась добре розвинена мікроциркуляторна мережа новоутворених судин різного діаметра.

7. За рентгенологічними та морфологічними дослідженнями в експерименті встановлено, що застосування децелюляризованої ліофілізованої мембрани з амніону плаценти людини, аутоплазми з високим вмістом тромбоцитарних факторів росту і гелю з гіалуроновою кислотою для відновлення кісткового дефекту призводило до прискорення регенерації дефекту альвеолярного відростка по відношенню до контрольної групи.

8. Проведені клінічні дослідження свідчать, що застосування консервативних та хірургічних регенеративних методик призводить до покращення клінічних показників у пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом II-III ступеня важкості, а саме до зменшення глибини пародонтальних кишень, зменшення глибини рецесії, зменшення втрати епітеліального прикріплення та рухливості зубів.

9. Проведені біохімічні дослідження дозволили зробити висновок, що при застосуванні різних препаратів аутоплазми та препарату гіалуронової кислоти у пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом II-III ступеня важкості найбільш ефективним виявився комплекс препаратів, який включав в себе плазмогель, гіалуронову кислоту та i-PRF про що свідчили збільшення активності каталази в 4,8 разів, зменшення активності еластази на 83,2 %, зниження вмісту малонового діальдегіду на 72,4 % через 2 роки відносно групи порівняння ($p_2 < 0,001$).

10. Встановлено, що при лікуванні осіб з хронічним генералізованим пародонтитом II-III ступеня важкості застосування комплексу з плазмогелю, гіалуронової кислоти та i-PRF в ротовій рідині призводило до збільшення вмісту гіалуронової кислоти через 1 місяць на 41,4 %, через 2 роки на 43,5 % на відміну від групи порівняння, де збільшення через 2 роки відбулося на 15,6 % ($p_2 < 0,001$), що свідчить про збільшення бар'єрної функції ясен в основній групі.

11. На підставі проведених експериментальних та клінічних досліджень, можна зробити висновок, що для довготривалого ефекту лікування генералізованого пародонтиту та регенерації комплексу пародонтальних тканин при застосуванні консервативних регенеративних методик найбільш вірогідний

ефект показав комплекс препаратів плазмогелю, гіалуронової кислоти та ін'єкційне введення і-PRF, для підтримуючої терапії.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендується включення до комплексного лікування хронічного генералізованого пародонтиту II-III ступеня важкості на консервативному етапі – регенеративних методик з використанням препарату плазмогель з тромбоцитарної аутоплазми, препарату гіалуронової кислоти hyaDENT BG та ін'єкційної форми аутоплазми і-PRF. На етапі хірургічного лікування використання плазми, збагаченої тромбоцитарними факторами росту PRP та препарату гіалуронової кислоти hyaDENT BG в комбінації з остеопластичним матеріалом та колагеновою мембраною для закриття кісткових дефектів.

2. При хронічному генералізованому пародонтиті II-III ступеня важкості рекомендовано наступний алгоритм консервативної регенеративної методики: безін'єкційне введення плазмогелю з тромбоцитарної аутоплазми в пародонтальну кишеню за допомогою тупої голки 3 процедури з інтервалом кожні 7 днів, одноразова інстиляція препарату ГК і кожні 6 місяців у вигляді підтримуючої терапії ін'єкційне введення і-PRF за допомогою мезотерапевтичної голки G30 по перехідній складці в проекції верхівок коренів зубів, доза препарату близько 0,2 мл на кожне введення, 5 процедур з інтервалом кожні 7 днів.

3. При хронічному генералізованому пародонтиті II-III ступеня важкості рекомендовано наступний алгоритм хірургічної регенеративної методики: після відшарування слизово-надокістних клаптів, деепітелізації тканин, ревізії поверхні коренів та пародонтального дефекту ультразвуковим та ручним методами, поверхні оголених коренів рекомендовано обробити препаратом ПрефГель (Straumann, Швейцарія), після чого промити пародонтальний дефект фізіологічним розчином, кісткові дефекти заповнити остеопластичним матеріалом змішаним з препаратом гіалуронової кислоти hyaDENT BG, поверх пародонтального дефекту вкласти колагенову мембрану оброблену з обох поверхонь PRP та препаратом гіалуронової кислоти, після чого адаптували клапті на місце та виконували ушивання в міжзубному проміжку. В післяопераційному періоді рекомендована щадна дієта, за необхідністю анальгетики, антисептична обробка ротової порожнини тричі на день розчином хлоргексидину 0,12 %. Зняття швів на 7-10 добу після хірургічного втручання.

4. Для індивідуального догляду за ротовою порожниною пацієнтам, які отримували в комплексному лікуванні регенеративні методики, рекомендовано використання лікувально-профілактичного гігієнічного комплексу: зубної пасти GUM «ActiVital», зубної щітки TePe «Supreme», ополіскувача GUM

«ActiVital», а також йоржиків для очищення міжзубних проміжків, підібраних за розміром.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Вишневская А.А. Влияние тромбоцитарной аутоплазмы на процесс регенерации тканей пародонта при экспериментальном пародонтите у крыс / А.А. Вишневская // East European Science Journal. – 2018. - №5. – С. 22-24.
2. Вишневская А.А. Экспериментальное обоснование применения плазмогеля и гиалуроновой кислоты для лечения генерализованного пародонтита / А.А. Вишневская // Інновації в стоматології. – 2019. – № 2. – С. 54-59.
3. Вишневская А.А. Антиоксидантно-прооксидантное соотношение в сыворотке крови при лечении генерализованного пародонтита плазмогелем и гиалуроновой кислотой в эксперименте / А.А. Вишневская // Colloguium-journal. – 2020. - №19. – С. 20-22.
4. Вишневская А.А. Ремоделирование костной ткани челюстей после инъекционного введения аутоплазмы в эксперименте у крыс / А.А. Вишневская // Colloguium-journal. – 2020. - №30. – С. 68-72.
5. Вишневская А.А. Динамика изменений биохимических маркеров воспаления при лечении генерализованного пародонтита с использованием плазмогеля и гиалуроновой кислоты в эксперименте / А.А. Вишневская // Colloguium-journal. – 2020. - №31. – С. 65-71.
6. Vyshnevskia Hanna. Analysis of oxidative stress markers in the treatment of generalized parodontitis with plasmogel and hyaluronic acid in experiment / Hanna Vyshnevskia // Modern science. Moderni veda. – 2020. - №4. – С. 95-103.
7. Чумакова Ю.Г. Анализ клинических и биохимических показателей модифицированной модели лигатур-индуцированного пародонтита у крыс / Ю.Г. Чумакова, А.А. Вишневская, А.З. Какабадзе, Л.Г. Каралашвили, З.Ш. Какабадзе // Georgian Medical News. – 2014. - № 10 (235). – С. 63-69. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, зборі матеріалу для лабораторних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*
8. Karalashvili L. Acellular human amniotic membrane as three-dimensional scaffold for the treatment of mucogingival defects / Karalashvili L., Kakabadze A., Vyshnevskia G., Kakabadze Z. // Georgian Medical News. – 2015. - № 7-8 (244-245). – С. 84-89. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, зборі матеріалу для лабораторних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

9. Вишневська Г.О. Морфологічна оцінка регенерації періодонтальної зв'язки при лікуванні генералізованого пародонтиту плазмогелем з тромбоцитарної аутоплазми / Г.О. Вишневська, С.А. Шнайдер, О.Е. Рейзвіх, Г.О. Бабеня, М.Т. Христова // Світ медицини та біології. – 2020. - №4. – С. 174-179. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, заборі матеріалу для лабораторних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

10. Вишневська Г.О. Оцінка впливу препаратів аутоплазми на активність еластази та вміст малонового діальдегіду в ротовій рідині хворих на генералізований пародонтит / Г.О. Вишневська, С.А. Шнайдер, Л.М. Хромагіна // Вісник стоматології. – 2020. - №4. – С. 2-8. *Участь здобувача полягає у лікуванні хворих, заборі матеріалу для проведення лабораторних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

11. Вишневская А.А. Анализ клинической эффективности препаратов аутоплазмы в комплексном лечении генерализованного пародонтита / А.А. Вишневская, С.А. Шнайдер // Colloquium-journal. – 2020. - №35. – С. 34-37. *Участь здобувача полягає у лікуванні хворих, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

12. Вишневская А.А. Клиническая оценка методов регенеративной терапии в комплексном лечении генерализованного пародонтита пародонтита / А.А. Вишневская, С.А. Шнайдер // Colloquium-journal. – 2020. - № 32. – С. 63-67. *Участь здобувача полягає у лікуванні хворих, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

13. Вишневская А.А. Реваскуляризация дефекта в области прикрепленной десны на слизистой альвеолярного отростка нижней челюсти у крыс после закрытия матриксом с биологически активными материалами / А.А. Вишневская, З.Ш. Какабадзе, С.А. Шнайдер // Norwegian Journal of development of the International Science. – 2020. - №44. – С. 3-8. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, заборі матеріалу для лабораторних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

14. Вишневская А.А. Противовоспалительное действие плазмогеля из тромбоцитарной аутоплазмы и гиалуроновой кислоты при экспериментальном пародонтите у крыс / А.А. Вишневская, С.А. Шнайдер // Norwegian Journal of development of the International Science. – 2020. - №45. – С. 15-19. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, заборі матеріалу для лабораторних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

15. Вишневская А.А. Рентгенологический анализ заживления костного дефекта альвеолярного отростка нижней челюсти у крыс с использованием различных видов биологически активных матриксом / А.А. Вишневская, З.Ш.

Какабадзе, С.А. Шнайдер // Вісник стоматології. – 2020. - №3. – С. 10-16. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, заборі матеріалу для лабораторних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

16. Вишневська Г.О. Відновлення кісткового пародонтального дефекту біологічно активним матриксом з гіалуроновою кислотою та тромбоцитарними факторами росту в експерименті / Г.О. Вишневська, З.Ш. Какабадзе, С.А. Шнайдер // Вісник стоматології. – 2020. - №2. – С. 10-16. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, заборі матеріалу для лабораторних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

17. Вишневская А.А. Метаболизм костной ткани в динамике при лечении генерализованного пародонтита плазмогелем и гиалуроновой кислотой в эксперименте у крыс / А.А. Вишневская, С.А. Шнайдер // Colloquium-journal. – 2020. - №21. – С. 19-23. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, заборі матеріалу для лабораторних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

18. Вишневская А.А. Локальная методика введения плазмогеля из тромбоцитарной аутоплазмы и гиалуроновой кислоты для лечения генерализованного пародонтита в эксперименте у крыс / А.А. Вишневская, С.А. Шнайдер // Colloquium-journal. – 2020. - №22. – С. 50-53. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, заборі матеріалу для лабораторних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

19. Vyshnevskia H.O. A comparative study on the effectiveness of application of different types of biological matrixes on mandibular alveolar mucosa lesion healing / H.O. Vyshnevskia, Z.Sh. Kakabadze, S.A. Schnayder, L.M. Zayats, O.I. Tiron, R.S. Vastyanov // Journal of Education, Health and Sport. – 2020. – № 10 (6). – P. 382-393. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, заборі матеріалу для лабораторних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

20. Vyshnevskia H.O. Development and study of perspective clinical properties of biologically active matrix composed of decellularized lyophilized human amniotic membrane in combination with platelet-derived growth factors and hyaluronic acid / H.O. Vyshnevskia, Z.Sh. Kakabadze, S.A. Schnayder, O.I. Tiron, O.F. Dzygal // Journal of Education, Health and Sport. – 2019. – № 9 (11). – P. 410-418. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, заборі матеріалу для лабораторних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

21. Karalashvili L. Bone grafts for reconstruction of bone defects (review) / L. Karalashvili, A. Kakabadze, M. Uhryn, H. Vyshnevskia, K. Ediberidze, Z.

Kakabadze // Georgian Med News. – 2018. – № 282. – Р. 44-49. *Участь здобувача полягає у проведенні інформаційних досліджень, написанні огляду літератури.*

22. Патент на корисну модель № 135219, Україна, МПК А61К 31/728 (2006.01). Спосіб естетичної корекції ясенного сосочка / Г.О. Вишневська, С.А. Шнайдер. – u 2019 00011; Заявл. 02.01.2019. Опубл. 25.06.2019. – Бюл. № 12.

23. Патент на корисну модель № 116957, України, МПК А61К 35/16, А61К 6/00. Спосіб лікування захворювань пародонту / Г.О. Вишневська. - u 2016 13306; Заявл. 26.12.2016. Опубл. 12.06.2017. – Бюл. № 11.

24. Вишневская А.А. Влияние обогащенной тромбоцитами плазмы крови на процесс ремоделирования костной ткани челюстей при экспериментальном пародонтите у крыс / Вишневская А.А. // Інновації в стоматології (Досягнення науки і практики в стоматології : наук.-практ. конф., м. Одеса, 23-24 жовтня 2014 р.: тези допов.). – 2014. - №3. – С. 149-150.

АНОТАЦІЯ

Вишневська Г.О. Патогенетичне обґрунтування регенеративної терапії у комплексному лікуванні осіб з хронічним генералізованим пародонтитом (експериментально-клінічне дослідження). – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія. – Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», Одеса, 2021.

Дисертаційна робота присвячена експериментально-клінічному обґрунтуванню нової концепції лікування генералізованого пародонтиту, хронічного перебігу, II-III ступеня важкості шляхом застосування у комплексному лікуванні регенеративних методик.

Вперше на експериментальних моделях пародонтиту науково обґрунтовано застосування різних форм аутоплазми (ін'єкційної та плазмогелю). Встановлено, що комбіноване застосування плазмогелю та гіалуронової кислоти стимулює кістковий метаболізм.

Експериментальні дослідження хірургічних регенеративних методик показали вірогідне скорочення термінів загоєння, формування аналогічних до норми тканин в групі з ДАМ+PRP+ГК на відміну від групи порівняння, де загоєння відбулося за рахунок утворення рубця.

На основі клінічних досліджень доведено, що застосування консервативних і хірургічних методик регенеративного лікування генералізованого пародонтиту II-III ступеня важкості призводить до зменшення глибини пародонтальних кишень та глибини рецесії, до відновлення

епітеліального прикріплення. На основі вивчення ефективності дії різних препаратів аутоплазми встановлено, що найбільш виражений терапевтичний ефект відмічається при застосуванні плазмогелю в комбінації з гіалуроновою кислотою та i-PRF для підтримуючої терапії кожних 6 місяців.

Ключові слова: генералізований пародонтит, регенерація, тромбоцитарні фактори росту, аутоплазма, гіалуронова кислота, амніотична мембрана.

АННОТАЦІЯ

Вишневская А.А. Патогенетическое обоснование регенеративной терапии в комплексном лечении лиц с хроническим генерализованным пародонтитом (экспериментально-клиническое исследование). – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.22 – стоматология. – Государственное учреждение «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии НАМН Украины», Одесса, 2021.

Диссертация посвящена экспериментально-клиническому обоснованию новой концепции лечения генерализованного пародонтита, хронического течения, II-III степени тяжести путем применения в комплексном лечении регенеративных методик.

В клиническом обследовании всего приняли участие 260 пациентов с ХГП, из них были отобраны 147 пациентов для участия в исследовании эффективности лечения консервативными и хирургическими регенеративными методикам.

По результатам клинических исследований доказано, что применение консервативных и хирургических методик регенеративного лечения генерализованного пародонтита II-III степени тяжести приводит к уменьшению глубины пародонтальных карманов и глубины рецессии, к восстановлению эпителиального прикрепления. На основе изучения эффективности действия различных препаратов аутоплазмы установлено, что наиболее выраженный терапевтический эффект отмечается при применении плазмогеля в сочетании с гиалуроновой кислотой и i-PRF для поддерживающей терапии каждые 6 месяцев.

Результаты морфологических исследований инъекционного введения тромбоцитарной аутоплазмы показали двухфазность влияния на пародонтальные ткани. Сразу после завершения курса инъекций отмечается активация метаболических и регенеративных процессов в пародонте, в отдаленные сроки наблюдения происходит формирование нового эпителиального прикрепления, восстановление структуры соединительной

ткани с большим количеством новообразованных сосудов, стабилизация костной резорбции.

Анализ применения хирургических регенеративных методик в эксперименте показал: при заживлении дефекта слизистой альвеолярного отростка происходил более быстрый переход от фазы воспаления к фазе регенерации и наблюдалась полная эпителизация в основных группах в отличие от группы сравнения, где формировались рубцы; при заживлении костного дефекта альвеолярного отростка в группе ДАМ + PRP + ГК морфологически отмечалось появление вновь сформированной кости и большее количество сосудов в более ранние сроки по сравнению с другими группами; при восстановлении мукогингивального дефекта у животных с ДАМ + PRP + ГК на 7 сутки отмечалась полная эпителизация дефекта с элементами кератинизации.

По результатам проведенных исследований рекомендованы алгоритмы консервативных и хирургических методик с использованием регенеративных препаратов аутоплазмы и гиалуроновой кислоты.

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, регенерация, тромбоцитарные факторы роста, аутоплазма, гиалуроновая кислота, амниотическая мембрана.

ANNOTATION

Vyshnevs'ka G.O. Pathogenetic substantiation of regenerative therapy in the complex treatment of persons with chronic generalized periodontitis (experimental and clinical study). – As a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences in specialty 14.01.22 – stomatology. – State Establishment "The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Odessa, 2021.

The dissertation is devoted to the experimental and clinical substantiation of a new concept of treatment of chronic generalized periodontitis, II-III degree of severity by using regenerative techniques in complex treatment.

For the first time on experimental models of periodontitis, the use of various forms of autoplasm (injection and plasmogel) has been scientifically substantiated. It was found that the combined use of plasmogel and hyaluronic acid stimulates bone metabolism.

Experimental studies of surgical regenerative techniques showed a significant reduction in the healing time, the formation of similar tissue norms in the group with DAM + PRP + HA, in contrast to the comparison group, where healing occurred due to scar formation.

On the basis of clinical studies, it has been proven that the use of conservative

and surgical techniques for the regenerative treatment of generalized periodontitis of II-III severity leads to a decrease in the depth of periodontal pockets and the depth of recession, to the restoration of epithelial attachment. Based on the study of the effectiveness of the action of various autoplasm preparations, it was found that the most pronounced therapeutic effect is observed when plasmogel is used in combination with hyaluronic acid and i-PRF for supplemental therapy every 6 months.

Key words: generalized periodontitis, regeneration, platelet growth factor, autoplasm, hyaluronic acid, amniotic membrane.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЛТ – амінотрансфераза

АМ – амніотична мембрана

АОЗ – антиоксидантний захист

АОС – антиоксидантна система

АПІ – антиоксидантно-прооксидантний індекс

АСТ – аспартат-амінотрансфераза

ВОР – індекс кровоточивості при зондуванні

ГК – гіалуронова кислота

ГП – генералізований пародонтит

ДАМ – децелюляризована амніотична мембрана

ДАМ + PRP – децелюляризована амніотична мембрана з плазмою, збагаченою тромбоцитами

ДАМ + PRP + ГК – децелюляризована амніотична мембрана з плазмою, збагаченою тромбоцитами та гіалуроновою кислотою

ЗПА – загальна протеолітична активність

ІТ – інгібітор трипсину

КФ – кисла фосфатаза

ЛФ – лужна фосфатаза

МДА – малоновий діальдигід

ПОЛ – перекисне окислення ліпідів

PRP – плазма з низьким вмістом тромбоцитів

ХГП – хронічний генералізований пародонтит

i-PRF – ін'єкційна форма фібрину, збагаченого тромбоцитами

I-PRP – ін'єкційна форма тромбоцитарної аутоплазми

PL – індекс зубного нальоту

PRP – плазма, збагачена тромбоцитами