

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ
ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДУ «ІНСТИТУТ СТОМАТОЛОГІЇ ТА ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ХІРУРГІЇ
НАМН УКРАЇНИ»

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

БОРИС ГАЛИНА ЗІНОВІЙВНА

УДК 616.36:616.316:615.37:579.26

ДИСЕРТАЦІЯ
КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ
ПРОФІЛАКТИКИ І ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ СЛИННИХ ЗАЛОЗ
У ХВОРИХ З ГЕПАТОБІЛІАРНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

14.01.22 – стоматологія

Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів та текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Г.З. Борис

Науковий керівник Зубачик Володимир Михайлович, доктор медичних наук,
професор

Одеса – 2020

АНОТАЦІЯ

Борис Г. З. Клініко-експериментальне обґрунтування профілактики і лікування захворювань слинних залоз у хворих з гепатобіліарною патологією. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.22 - стоматологія. – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України; ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», Одеса, 2020.

Метою роботи було дослідження ролі дисбіозу в розвитку запально-дистрофічних уражень слинних залоз при гепатобіліарній патології в експерименті і в клініці та на цій основі розробити антидисбіотичний засіб для їх профілактики і лікування.

Експерименти було проведено на 88 щурах, розподілених у 3 експериментальних серіях з відтворенням токсичного гепатиту, неалкогольного стеатогепатиту, переокисленого стоматиту.

Клінічні дослідження були проведені на 203 пацієнтах, з яких 95 були з ГБП. Стан хворих оцінювали за клінічними даними, результатами УЗД і лабораторними показниками ротової рідини і сироватки крові.

Наявність стоматологічної патології встановлювали за рівнем біохімічних показників запалення (активність еластази, козеїнолітична активність, активність кислої фосфатази, вміст МДА, бактеріального обсіменіння (активність уреаз), неспецифічного імунітету (активність лізоциму), антиоксидантного захисту (активність каталази, антиоксидантно-прооксидантний індекс АПІ). Ступінь дисбіозу розраховували за ферментативним методом А. П. Левицького.

Наявність ГБП встановлювали за рівнем маркерів запалення і холестазу в гомогентах печінки, а також за рівнем печінкових маркерів в сироватці

крові (вміст загального білірубіну, активність трансаміназ і лужної фосфатази).

Стан слинних залоз оцінювали на основі клінічних даних, УЗД, кількості, швидкості слиновиділення та фізико-хімічних властивостей ротової рідини.

Токсичний гепатит відтворювали у щурів за допомогою тетрахлорметану або гідразину сульфату (гідрохлориду).

Експериментальний дисбіоз у щурів відтворювали за допомогою антибіотика лінкоміцину (метод А. П. Левицького).

Неалкогольний стеатогепатит відтворювали утриманням щурів на високожировому раціоні (ВЖР) з одночасним відтворенням кишкового дисбіозу.

В експериментальних дослідженнях встановлене суттєве підвищення у щурів з токсичним гепатитом рівня маркерів запалення в слинних залозах (привушної і підщелепової) в середньому на 35–90 % для привушної залози і на 20–35 % для підщелепової. В слизовій оболонці порожнини рота (СОПР) встановлене суттєве підвищення активності еластази (на 30–40 %). За умов токсичного гепатиту суттєво (в 1,5–2,5 раза) в СОПР зростала активність уреаз, що свідчило про ріст бактеріального обсіменіння тканин ротової порожнини, і значно знижувалась активність лізоциму, що свідчило про зниження рівня неспецифічного імунітету. У результаті в 4–5 раза зростав ступінь дисбіозу СОПР.

В клінічних дослідженнях було обстежено 95 хворих з наступними діагнозами: хронічний холецистит, хронічний гепатохолецистит, хронічний холецистопанкреатит, хронічний гепатит і неалкогольний стеатогепатит.

Аналіз стану слинних залоз і тканин ротової порожнини оцінювали за зміною рівня біохімічних маркерів в ротовій рідині. Виявляли значне зростання активності еластази, особливо у хворих на хронічний холецистит (ріст більше ніж у 4 раза) і суттєве зростання вмісту МДА. Максимальне зростання активності уреаз в слині встановлено у хворих на хронічний

холецистопанкреатит (в 4 рази). Навпаки, активність лізоциму в слині хворих на ГБП суттєво знижувалась, що дало значний ріст ступеню дисбіозу ротової порожнини (в 4–5 рази).

Встановлено також у хворих на ГБП суттєве зниження активності антиоксидантного фермента каталази (в 2–3 рази) та індекса АПІ (в 3–10 разів).

Сполучення патології слинних залоз, гострий сіалоаденіт привушної залози з хронічним холециститом викликає розвиток майже у всіх хворих гіпосалівацію, а у кожного шостого – ксеростомію зі значним погіршенням стану тканин ротової порожнини.

Для профілактики ускладнень слинних залоз у хворих на гепатобіліарну патологію було використано антидисбіотичний засіб з гепатопротекторною і стоматопротекторною активністю «Лізоцим-форте» (лізоцим + кверцетин + інулін + желатин + цитрат Са).

Дослідження його лікувально-профілактичної дії було проведено на експериментальних моделях ГБП (токсичний гепатит, гепатит на тлі дисбіозу, перекисний стоматит, неалкогольний стеатогепатит).

Встановлена його здатність знижувати достовірно рівень маркерів запалення (еластаза і МДА) в привушній залозі, не поступаючись за своєю дією препарату порівняння «Квертулін».

На моделі перекисного стоматиту (з використанням переокисленої соняшникової олії) встановлена здатність «Лізоциму-форте» суттєво знижувати в СОПР активність еластази, уреазі і ступінь дисбіозу та підвищувати активність лізоциму.

За сукупністю даних експериментальних досліджень найбільш ефективним АДЗ виявився «Лізоцим-форте», який містить додатково до складу «Квертуліну» харчовий желатин. Застосування «Лізоциму-форте» на тлі базової медикаментозної терапії у хворих на ГБП патологію виявило суттєве зниження рівня в сироватці крові печінкових маркерів (активність АЛАТ і ЛФ). Так, в групі порівняння активність АЛАТ знизилась на 20 %, а в

основній групі (яка отримувала «Леквін») на 56 %. Активність ЛФ в групі порівняння знизилась на 41 %, а в основній групі на 58 %.

У хворих, які отримували «Лізоцим-форте», індекс РМА знизився у 9 разів ($p > 0,05$) та становив $5,18 \pm 0,19$ ($p > 0,05$).

Лізоцим повністю нормалізує знижену у хворих салівацію, активність в слині лізоциму, уреазі, вміст МДА та суттєво знижує активність МДА і ступінь дисбіозу в ротовій порожнині.

На цій підставі ми досліджували дію нового препарату «Лізоцим-форте», який містить флавоноїди, пребіотик, лізоцим. На нього розроблена нормативно-технічна документація і отримано дозвіл МОЗ України на використання в якості профілактичного засобу.

В якості практичних рекомендацій для діагностики важкості гепатобіліарного синдрому слід визначати в слині хворих активність лізоциму, еластази, а для профілактики стоматологічних ускладнень у хворих на ГБП застосовувати поліфункціональний антидисбіотичний засіб «Лізоцим-форте».

Ключові слова: гепатобіліарна патологія, слинні залози, ротова порожнина, дисбіоз, антидисбіотичні засоби.

ANNOTATION

Borys G. Z. Clinical-experimental substantiation of prevention and treatment of salivary gland diseases in patients with hepatobiliary patholog. – Qualification scientific work with the manuscript copyright.

The thesis for a candidate of medical science degree in speciality 14.01.22 – dentistry. – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine; State Establishment "The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Odessa, 2020.

The aim of the work was to study the role of dysbiosis in the development of inflammatory and dystrophic lesions of the salivary glands in the hepatobiliary pathology in experiment and in clinic and, on this basis, to develop antidysbiotics for their prophylaxis and treatment.

Experiments were carried out on 88 rats, distributed in 3 experimental series with reproduction of toxic hepatitis, dysbiosis, systemic endotoxemia.

Clinical studies were performed on 203 patients, of which 95 were hepatotoxic. The condition of patients was evaluated according to clinical data, ultrasound results and laboratory parameters of saliva and serum blood.

The presence of dental pathology was determined by the level of biochemical parameters of inflammation (activity of elastase, casinolytic activity, acidic phosphatase activity, MDA content, bacterial insemination (urease activity), nonspecific immunity (lysozyme activity), antioxidant defense (catalase activity, antioxidant and pro-oxidant API index). The degree of dysbiosis was calculated using the enzymatic method of A. P. Levitsky.

The presence of hepatobiliary pathology was determined by the level of inflammation markers and cholestasis in liver homogenates, as well as by the level of liver markers in serum blood (bilirubin content, activity of transaminases and alkaline phosphatase).

The condition of the salivary glands evaluated on the basis of clinical data, ultrasound diagnostics, quantities, velocity of salivation and physical and chemical properties of saliva.

Toxic hepatitis was reproduced in rats using tetra chloromethane or hydrazine sulfate (hydrochloride).

Experimental dysbiosis in rats was reproduced using the antibiotic lincomycin (A. P. Levitsky's method).

Non-alcoholic steatohepatitis was reproduced using the retention of rats on a high-fat diet (HFD) with simultaneous reproduction of intestinal dysbiosis.

In experimental studies, a significant increase in the level of markers of inflammation in the salivary glands (the parotid and submandibular) in rats with toxic hepatitis was found to be on average 35–90 % for the parotid gland and 20–35 % for the submandibular gland. A significant increase (by 30–40 %) in the activity of elastase was found in the oral mucosa (OM). Under the conditions of toxic hepatitis, the activity of urease increased significantly (1.5–2.5 times) in OM, which indicated the growth of bacterial insemination of the tissues of the oral cavity, and the activity of lysozyme significantly decreased, indicating a decrease in the level of nonspecific immunity. As a result, the degree of dysbiosis of OM increased 4–5 times.

In clinical studies, 95 patients with the following diagnoses were examined: chronic cystitis, chronic hepatocholecystitis, chronic cholecystopancreatitis, chronic hepatitis and nonalcoholic steatohepatitis.

Analysis of the condition of the salivary glands and tissues of the oral cavity evaluated by changing the level of biochemical markers in saliva. It was revealed a significant increase in the activity of elastase, especially in patients with acute cholecystitis (growth more than 4 times) and a significant increase in the content of MDA. The maximum increase in the urease activity in saliva is established in patients with chronic cholecystopancreatitis (4 times). On the contrary, the activity of lysozyme in the saliva of patients with hepatotoxic biliary pathology

significantly decreased, which gave a significant increase in the degree of oral dysbiosis (4–5 times).

Patients with hepatotoxic biliary pathology also have a significant decrease in the activity of the antioxidant enzyme catalase (2–3 times) and the API index (3–10 times).

The combination of the pathology of the salivary glands, acute sialoadenitis with chronic cholecystitis causes the development of hypo-salivation in almost all patients, and in every fourth – xerostomia with a significant deterioration of the tissues of the oral cavity.

For the prevention of complications of the salivary glands in patients with hepatotoxicity, anti-dysbiotic agent with hepatoprotective and dental protective activity, namely lysozyme forte, was used (lysozyme + quercetin + inulin + gelatin + Ca citrate).

Research on the therapeutic and prophylactic action of lysozyme forte was carried out on experimental models of hepatotoxicity (toxic hepatitis, hepatitis against dysbiosis, peroxide hepatitis, nonalcoholic steatohepatitis).

Its ability to reduce the level of inflammation markers (elastase and MDA) in the parotid gland is established, not inferior in its action to the comparison drug Kvertulin.

In the model of peroxide hepatitis (using peroxide sunflower oil), the ability of lysozyme forte to significantly reduce the activity of elastase, urease and degree of dysbiosis and increase the activity of lysozyme in SOPR is established.

According to the data of experimental studies, the most effective ADR was lysozyme forte, which contains lecithin and food gelatin in addition to quertulin. The use of lysozyme forte on the background of basic drug therapy in patients with hepatotoxicity revealed a significant decrease in serum levels of liver blood markers (ALT and AP). Thus, in the comparison group, the activity of ALT decreased by 20 %, and in the main group (which received lequin) by 56 %. The activity of LF in the comparison group decreased by 41 %, and in the main group by 58 %.

In patients receiving lysozyme forte, the PMA index is reduced by 9 times ($p>0.05$) and was 5.18 ± 0.19 ($p>0.05$).

Lysozyme forte completely normalizes low salivation in patients, activity in the saliva of lysozyme, urease, the content of MDA, and significantly reduces the activity of elastase and the degree of dysbiosis in the oral cavity.

On this basis, we have developed action of new agent lysozyme forte, that contains flavonoids, lecithin, prebiotics, lysozyme. The regulatory and technical documentation has been developed for this drug and the permission of the Ministry of Health of Ukraine has been obtained for its use as prophylactic agent.

As practical recommendations for diagnosing the severity of hepato-oral syndrome, it is necessary to determine the activity of lysozyme of elastase in saliva of patients, and to use polyfunctional antidysbiotic agent lysozyme forte for the prevention of dental complications in patients with hepatotoxic biliary pathology,

Key words: hepatobiliary pathology, salivary glands, oral cavity, dysbiosis, antidysbiotics.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Борис Г. З. Вплив флавановмісних гепатопротекторів на стан слинних залоз щурів з токсичним гепатитом / Г. З. Борис., А. І. Фурдичко., А. П. Левицький, О. А. Макаренко, І. О. Селиванська // Вісник стоматології. – 2016. – № 2 (95). – С. 6-10. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

2. Борис Г. З. Вплив антидисбіотичних засобів на біохімічні показники слинних залоз щурів за умов неалкогольного стеатогепатиту / Г. З. Борис, І. О. Селіванська, А. П. Левицький // Одеський медичний журнал. – 2016. – № 3. – С. 5-9. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

3. Левицький А. П. Клініко-лабораторне обґрунтування впливу слинних залоз на стоматологічний статус у хворих з гепато-біліарною патологією / А. П. Левицький, Г. З. Борис, А. І. Фурдичко // Вісник наукових досліджень. – 2017. – № 1. – С. 99-101. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, зборі матеріалу для біохімічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

4. Левицький А. П. Лечебное действие антидисбиотических средств на слизистую оболочку пищеварительного тракта крыс, получавших перекисленное подсолнечное масло / А. П. Левицкий, А. И. Гоженко, А. В. Бочаров, Г. З. Борис, П. И. Пустовойт, Г. Н. Варава // Journal of Education, Health and Sport (Польша). – 2017. – № 1. – С. 778-788. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

5. Борис Г. З. Клінічне обґрунтування використання антидисбіотичного засобу «Лізоцим-форте» у комплексному лікуванні хворих із захворюванням слинних залоз на тлі гепатобіліарної патології / Г. З. Борис, А. І. Фурдичко // Інновації в стоматології. – 2019. – № 1. – С. 12-17. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, зборі*

матеріалу для біохімічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.

6. Левицкий А. П. Методы экспериментальной патологии слюнных желез [в кн. Шнайдер С. А. Левицкий А. П. Экспериментальная стоматология. Часть 1: экспериментальные модели стоматологических заболеваний] / А. П. Левицкий, Г. З. Борис, А. Ф. Коваленко. – Одесса: изд-во КП ОГТ., 2017. – С. 47-58. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, написанні глави монографії.*

7. Патент на корисну модель № 136449, Україна, МПК А61К 31/00, А61Р 1/00. Поліфункціональний антидисбіотичний засіб «Лізоцим-форте» / А. П. Левицький, І. І. Романовська, С. С. Декіна, М. О. Остафійчук, А. І. Фурдичко, О. А. Петренко, Г. З. Борис. – № u201900028. – Заявл. 02.01.2019; Опубл. 27.08.2019. – Бюл. № 16. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, формулюванні заявки патенту.*

8. Левицький А.П. Аліментарні та дисбіотичні аспекти патогенезу і профілактики стоматологічних захворювань / А. П. Левицький, О. А. Макаренко, Л. П. Ступак, І. В. Гінжол, Т. В. Томіліна // Клінічна стоматологія (Інноваційні технології в стоматології : VII наук.-практ. конф., м. Тернопіль, 25 вересня 2015 р.: тези допов.). – 2015. – № 3-4 (12-13). – С. 94. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень з використання цитостатику, аналізі отриманих даних, написанні тез.*

9. Дисбиотические аспекты патогенеза и профилактики гепатогенного синдрома / Левицкий А. П., Фурдычко А. И., Демьяненко С. А., Борис Г. З. // Патолофізіологія і фармація: шляхи інтеграції : Національний конгрес патолофізіологів України, 5-7 жовтня 2016 р.: тези допов. – Харків, 2016. – С. 138. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, написанні тез.*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	15
ВСТУП	16
РОЗДІЛ 1 СЛИННІ ЗАЛОЗИ ТА ЇХ ВПЛИВ НА СТОМАТОЛОГІЧНИЙ СТАТУС У ХВОРИХ З ГЕПАТОБІЛІАРНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ТА ІНШИМИ СОМАТИЧНИМИ ПАТОЛОГІЯМИ МАКРООРГАНІЗМУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	22
1.1 Сучасні бачення структури та функціонування слинних залоз. Роль слини у підтриманні рівноваги в порожнині рота	22
1.2 Вплив соматичної патології на порушення складу та функцій слини та слинних залоз.....	26
1.3 Вплив патології гепатобіліарної системи на порушення складу та функцій слини та слинних залоз.....	29
1.4 Вплив дисбіозу на виникнення та перебіг патології органів та тканин порожнини рота	34
1.5 Застосування андисбіотичних засобів у комплексній профілактиці та лікуванні патології органів та тканин порожнини рота на тлі гепатобіліарної патології.....	36
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	43
2.1 Методи експериментальних досліджень	43
2.1.1. Експериментальні методи дослідження стану слинних залоз (привушної та підщелепової) за умов токсичного гепатиту та дисбіозу.....	43
2.1.2. Експериментальні методи дослідження стану слинних залоз у щурів при неалкогольному стеатогепатиті та дисбіозі	44
2.1.3. Експериментальні методи дослідження лікувальної дії антидисбіотичних засобів на слизову оболонку травного тракту щурів, які отримували переокислену соняшникову олію	45

2.2 Біохімічні методи дослідження	46
2.3 Біофізичні методи дослідження.....	47
2.4 Характеристика хворих з захворюваннями слинних залоз на тлі патології гепатобіліарної системи.....	48
2.5 Характеристика методів клінічного дослідження	50
2.6 Комплексне лікування захворювань слинних залоз на тлі гепатобіліарної патології з використанням АДЗ «Лізоцим-форте»	52
2.7 Статистичні методи дослідження.....	54
РОЗДІЛ 3 СТАН СЛИННИХ ЗАЛОЗ І ТКАНИН РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ ПРИ ГЕПАТОБІЛІАРНІЙ ПАТОЛОГІЇ	55
3.1 Результати експериментальних досліджень.....	55
3.2 Стан слинних залоз при експериментальному стеатогепатиті та дисбозі	58
РОЗДІЛ 4 ХАРАКТЕРИСТИКА ТА ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНА ДІЯ ПОЛІФУНКЦІОНАЛЬНОГО АНТИДИСБІОТИЧНОГО ЗАСОБУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ГЕПАТОБІЛІАРНІЙ ПАТОЛОГІЇ	62
4.1 Розробка та вплив поліфункціонального АДЗ «Лізоцим-форте» на стан слинних залоз щурів при експериментальній патології.....	63
4.2 Лікувальна дія АДЗ «Лізоцим-форте» на слизову оболонку травного тракту у щурів, які отримували переокислену соняшникову олію.....	68
РОЗДІЛ 5 КЛІНІКО ЛАБОРАТОРНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ АДЗ «ЛІЗОЦИМ-ФОРТЕ» У ХВОРИХ З ЗАХВОРЮВАННЯМИ СЛИННИХ ЗАЛОЗ У ПОЄДНАННІ ІЗ ПАТОЛОГІЄЮ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ.....	76
5.1 Біохімічне дослідження сироватки крові та клінічне дослідження стану порожнини рота хворих із сіалоаденітм привушної залози на тлі ГБП	77
5.2 Зміни біохімічних показників ротової рідини у хворих з аліментарним сіалозом на тлі ГБП під впливом АДЗ «Лізоцим-форте» .	80

5.3 Динаміка печінкових маркерів у сироватці крові хворих з аліментарним сіалозом на тлі ГБП під впливом АДЗ «Лізоцим-форте»	85
5.4 Вплив АДЗ «Лізоцим-форте» на фізичні властивості ротової рідини хворих з аліментарним сіалозом на тлі ГБП під впливом АДЗ «Лізоцим-форте»	88
РОЗДІЛ 6 КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ АДЗ «ЛІЗОЦИМ-ФОРТЕ» У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ІЗ СІАЛОЗОМ СЛИННИХ ЗАЛОЗ НА ТЛІ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ ПАТОЛОГІЇ	91
6.1 Клінічна ефективність АДЗ «Лізоцим-форте» при лікуванні хворих на дистрофічні захворювання слинних залоз	92
6.2 Віддалені результати спостереження стоматопротекторної ефективності АДЗ «Лізоцим-форте» у відновленні функціональної активності слинних залоз у хворих з захворюванням гепатобіліарної системи	98
6.3 Результати клінічної ефективності впливу АДЗ «Лізоцим-форте» на стан слинних залоз за даними УЗД.....	102
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	120
ВИСНОВКИ.....	131
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	133
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	134
ДОДАТКИ.....	163

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

АДЗ	— антидисбіотичний засіб
АлАТ	— аланінамінотрансфераза
АсАТ	— аспартатамінотрансфераза
АПІ	— антиоксидантно-прооксидантний індекс
ВЖР	— високожировий раціон
ГБП	— гепатобіліарна патологія
ГБС	— гепатобіліарна система
ЕСГ	— експериментальний стеатогепатит
ЗБ	— загальний білірубін
ЛФ	— лужна фосфатаза
МДА	— малоновий діальдегід
НВА	— науково-виробнича асоціація
ПСО	— пероксидна соняшникова олія
СД	— ступінь дисбіозу
СЗ	— слинні залози
ТГ	—токсичний гепатит
ТУ	— технічні умови
Ш-П	— розчин Шиллера-Писарева
ШКТ	— шлунково-кишковий тракт
РВІ	— індекс кровоточивості ясен
РМА	— папілярно-маргінально-альвеолярний індекс
ОНІ-S	— спрощений індекс Грін-Вермільйона

ВСТУП

Актуальність теми. Захворювання слинних залоз складають більше 2 % від всіх стоматологічних хірургічних захворювань (І.Г.Лісова,2002).

Слинні залози дуже часто реагують на зміни в організмі як фізіологічного характеру, так і при захворюваннях різних органів та систем організму, в тому числі при клімаксі, ендокринних розладах, цукровому діабеті, захворюваннях шлунково-кишкового тракту [240, 241]. Ці зміни можуть бути як дистрофічного так і запального характеру та проявляються в вигляді сіалозів, сіалоаденітів.

Rauch T. (1956) вперше описав непухлинні ураження слинних залоз, які призводять до порушення секреції та назвав їх сіалозами.

Пізніше прояви запально-дистрофічного характеру в слинних залозах на тлі соматичної патології і, зокрема, при захворюваннях шлунково-кишкового тракту, нирковій недостатності, цукровому діабеті описано в роботах Бараннікова І.В. (1981), Фомичева Є.В. (1981), Добровольської Х.М. (1984), Скиби О.В. (2016).

Відомо, що стоматологічне здоров'я в значній мірі залежить від функціонального стану слинних залоз. Слинні залози являються секреторно-інкреторними залозами, які відіграють важливу роль не тільки в травленні, а і в підтримці гомеостазу порожнини рота, забезпеченні імунного та бактеріального захисту. Секретована слинними залозами слина містить велику кількість антимікробних речовин (лізоцим, пероксидаза, нуклеази, гістатини, секреторний імуноглобулін А), ряд травних ферментів (амілаза, протеаза, фосфатаза), кальцій, фосфор [17, 77, 82, 108, 137, 142]. Слинні залози виконують і інкреторну функцію, продукуючи такі гормональні речовини, як фактор росту нервів, фактор росту епідерміса, паротин, калікреїн [66, 108, 145].

В літературі дуже мало повідомлень про зв'язок захворювань печінки з слинними залозами [243].

Не виключено, що патогенний вплив ураженої печінки може здійснюватись через її вплив на функцію слинних залоз. Однак це питання ще дуже мало вивчено. Існує невелика кількість наукових досліджень, в яких показано пригнічення секреторної функції слинних залоз і зниження їх антимікробної і ремінералізуючої активності [52, 89, 91, 174].

Гепатобіліарна патологія (ГБП) з кожним роком зростає як по чисельності хворих (до 10 % населення), так і по важкості захворювань зі значним числом ускладнень [2, 25].

Від стану печінки залежить стан багатьох органів, що сформульовано як: гепатопульмональний, гепаторенальний, гепатоцеребральний (печінкова нейропатія) [40, 50, 130]. Останнім часом сформульовано поняття про гепато-оральний синдром, хоча давно існували дані про вплив ГБП на стан тканин ротової порожнини.

Враховуючи усе вищесказане, можна вважати за доцільне дослідження стану слинних залоз за умов гепатобіліарної патології. Конкретною метою нашого дослідження стало обґрунтування дисбіотичного аспекту патогенезу гепато-оральних порушень і розробка на цій основі антидисбіотичної профілактики уражень слинних залоз в умовах гепатобіліарної патології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана у відповідності із планом НДР ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» (м. Одеса): «Вивчення дисбіотичних аспектів патогенезу та антидисбіотичної профілактики неінфекційних захворювань, включаючи стоматологічні» (шифр НАМН 100.17, № ДР 0117U007012). Здобувач є співвиконавцем окремих фрагментів даної теми.

Мета та завдання дослідження.

Мета – підвищити ефективність профілактики та лікування захворювань слинних залоз у хворих з гепатобіліарною патологією на основі вивчення патогенезу їх уражень та обґрунтування використання комплексної

терапії, що володіє протизапальними, антиоксидантними, імуномодельюючими та гепатопротекторними властивостями.

Основні завдання:

1. Дослідити стан слинних залоз за умов експериментального токсичного гепатиту.
2. Дослідити стан слинних залоз за умов експериментального неалкогольного стеатогепатиту.
3. Вивчити стан слинних залоз у хворих з різними нозологіями гепатобіліарної патології.
4. Провести клінічні дослідження впливу антидисбіотичного засобу «Лізоцим-форте» на стан слинних залоз у хворих з гепатобіліарною патологією.

Об'єкти дослідження – захворювання слинних залоз при гепатобіліарній патології.

Предмет дослідження – оцінка ефективності профілактики та лікування хворих з захворюваннями слинних залоз на тлі гепатобіліарної патології.

Методи дослідження: експериментальні – для вивчення впливу захворювань гепатобіліарної патології на стан слинних залоз та обґрунтування застосування «Лізоциму-форте» для їх профілактики та лікування; біохімічні – для визначення в тканинах слинних залоз маркерів запалення, дисбіозу, неспецифічного імунітету, антиоксидантного захисту; біофізичні - для вивчення загальної функціональної активності слинних залоз; клініко-лабораторні – для визначення стану слинних залоз, тканин ротової порожнини; статистичні – для обробки результатів експериментальних і клінічних досліджень.

Наукова новизна отриманих результатів. На основі експериментальних та клінічних досліджень запропонована та обґрунтована профілактика уражень слинних залоз у хворих з гепатобіліарною патологією.

В експерименті показано, що при токсичному гепатиті та дисбіозі в слинних залозах у тварин збільшується активність еластази, вміст малонового діальдегіду (маркерів запальних реакцій) та зменшення активності каталази.

Встановлено, що у тварин з експериментальним стеатогепатитом та дисбіозом активність лізоциму в підщелепових залозах знижується в 7 раз, та в 21 раз зростає ступінь дисбіозу.

В експерименті встановлено, що активність еластази в підщелепових залозах перевищує активність цього ферменту в привушних залозах більш ніж в 20 раз.

Доведено, що розпрацьований антидисбіотичний засіб з вмістом лізоциму володіє антиоксидантною, протизапальною, антидисбіотичною, гепатопротекторною діями та при експериментальному стеатогепатиті знижує активність еластази та вміст малонового діальдегіду, уреазу та суттєво підвищує активність лізоциму в великих слинних залозах.

При клінічному обстеженні хворих з хронічним холециститом у 19 пацієнтів відмічався гострий сіалоденіт, при цьому у 84 % хворих відмічалась гіпосалівація, у 16 % – ксеростомія, а у 66 пацієнтів відмічали аліментарний сіалоз (у 71 % гіпосалівація).

Показано, що при ураженні печінки знижується рівень неспецифічного імунітету і антиоксидантного захисту в слинних залозах.

В ротовій рідині хворих с сіалозом на тлі гепатобіліарної патології відмічається в 1,5 рази зниження швидкості салівації, зростання вмісту малонового діальдегіду в 2 рази та в 2 рази зниження активності каталази.

Практична цінність отриманих результатів. Встановлення дисбіотичного механізму розвитку стоматологічних ускладнень при гепатобіліарній патології дає можливість визначати стратегію їх профілактики шляхом використання антидисбіотичних засобів.

Запропоновано використовувати поліфункціональний засіб, який володіє не тільки антидисбіотичною, але й гепатопротекторною,

протизапальною, ангіопротекторною, імуномодуючою і антиоксидантною діями.

Результати роботи впроваджені в лікувально-профілактичну роботу у Стоматологічному медичному центрі ЛНМУ ім. Данила Галицького, районної стоматологічної поліклініки м. Золочева, КНП «Стоматологічна поліклініка № 1» і КНП «Стоматологічна поліклініка № 4» м. Львова, Консультативної стоматологічної поліклініки ЛОГ ветеранів війн та репресованих ім.. Ю. Липи (м. Винники), стоматологічного відділення ЦРЛ м. Перемишляни, районної стоматологічної поліклініки м. Сколе.

Особистий внесок дисертанта. Дисертант провела патентно-інформаційний пошук, підготувала усі матеріали для планування дисертаційної роботи. Спільно з науковим керівником сформулювала мету і основні завдання роботи і вибрала оптимальні методи дослідження.

Під контролем наукового керівника провела стоматологічні обстеження і визначила шляхи лікування хворих на ГБП (діагноз і базове лікування яких здійснювали переважно фахівці терапевтичного відділення ЦРЛ м. Золочева Львівської обл.).

За участю науковців ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН» провела експериментальні дослідження антидисбіотичного засобу.

Самостійно провела статистичну обробку отриманих результатів і підготувала до друку наукові статті, тези доповідей і методичні рекомендації. Самостійно написала текст дисертації.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації доповідались і обговорювались на VII науково-практичній конференції «Інноваційні технології в стоматології» (м. Тернопіль, 25.09.2015 р.); XV читаннях ім. В. В. Подвысоцкого (г. Одесса, 26-27 мая 2016 г.); VII Національному конгресі патофізіологів України «Патофізіологія і фармація: шляхи інтеграції» (м. Харків, 5-7.10.2016 р.).

Публікації. За матеріалами роботи надруковано 9 наукових праць, з яких 4 статті у спеціалізованих фахових виданнях України, 1 стаття в іноземному журналі, 1 монографія (у співавторстві), 1 патент України на корисну модель, 2 тези доповідей в матеріалах науково-практичних конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота надрукована на 157 сторінках комп'ютерного тексту. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали і методи дослідження», 4-х розділів власних досліджень, розділу «Аналіз та узагальнення результатів дослідження», висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (245 найменувань, з яких 54 написано латиницею) та додатку. Дисертація містить 24 таблиць, проілюстрована 12 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Сучасні бачення структури та функціонування слинних залоз. Роль слини у підтриманні рівноваги в порожнині рота

Вивченням процесів слиновиділення займалися низка науковців минулого та сучасності. Предметом їх досліджень були та є слина, органи, що беруть участь у слинотворенні, а також фактори, що впливають на цей процес [129, 228]. Переоцінити важливість слини у підтриманні гомеостазу не тільки органів порожнини рота, але й усіх органів організму людини – важко [141].

Основний об'єм слини (70 %) продукують великі слинні залози, яких у організмі людини є три пари, решту (30 %) – малі парні залози [24,161]. Секреція слини привушними, підщелеповими та під'язиковими (великими) залозами відбувається періодично, при наявності подразнюючого фактора, а губними, щічними, язиковими та піднебінними (малі) залози – постійно, тобто асинхронно [174]. Суміш секретів великих та малих слинних залоз називається «змішаною слиною». Великі слинні залози відіграють роль, також, і ендокринних органів, виділяючи у кров біологічно активні речовини [108].

Розвиток слинних залоз відбувається з епітелію ротової бухти зародку, зокрема великі слинні залози закладаються на другий місяць перенатального розвитку, а малі – на третій місяць. Згодом проходить вrostання епітелію у нищерозташовану мезенхіму, з утворенням тяжів, із яких формуються вивідні протоки. Мезенхімальна тканина є основою для сполучної тканини залози [45, 194]. Усі слинні залози спочатку продукують слизистий секрет, проте у постнатальному періоді, доєднується білковий компонент, а привушна залоза починає продукувати серозний секрет тільки на 2-3 рік

життя [24, 34, 174]. Завершення розвитку цих органів відбувається у віці 20-25 років, а з 40-45 років починаються вікові зміни. У 70-ти річних осіб та старших трансформація проявляються розвитком атрофії залоз, деформацією, звуженням та закупоркою десквамованим епітелієм вивідних проток [12, 131, 174]. Варто зазначити, що періоди становлення та вікова інволюція у жінок та чоловіків різні. Пік активності та розвитку залоз у осіб чоловічої статі триває у віці від 21 до 60 років, а у жінок – від 17 до 36 років, це пов'язано з впливом статевих гормонів [24, 34, 202].

Будова всіх слинних залоз є схожою й містить строму та паренхіму. Сполучнотканинна строма має капсулу, яка охоплює залозу ззовні. У міжчасточкових прошарках, що простягаються від капсули до центру містяться великі судини та нерви, протоки, а у внутрішньочасточковій пухкій сполучній тканині – дрібні судини та нерви, жирові клітини [29, 202]. Вивідні протоки та клітини (білкових, слизових) у кінцевому відділі, формують паренхіму залоз і скупчення цих клітин утворюють відповідні ацинуси, а саме білкові, слизові та змішані, які і визначають тип залози [29]. Відповідно до наведених даних привушні слинні залози синтезують білковий секрет, а підщелепові та під'язикові – білково-слизовий секрет.

Слинні залози пронизані складною системою вивідних проток, як внутрішньочасточкових, так і міжчасточкових. Розрізняють декілька відділів у внутрішньочасточкових протоках, а саме вставний (вистелений кубічними епітеліальними клітинами) та посмугований (вистелений циліндричними епітеліальними клітинами). Важливою функцією клітин вставного відділу є їх участь у регенерації залоз [108, 190]. Посмугований відділ вивідних проток містить міоепітеліальні клітини, які поєднують у собі структури епітеліоцитів та міоцитів. Під дією нейростимуляції, ці клітини спричиняють тиск на паренхіму призводячи до виділення секрету [108]. Міжчасточкові протоки є дрібні (вистелені одношаровим призматичним епітелієм) та великі (вистелені багатшаровим призматичним епітелієм).

Загальна протока збирає секрет з дрібніших та виводить його у порожнину рота [10, 29, 45].

Симпатична нервова система відіграє менш вагому роль у нейрорегуляції слинних залоз порівняно з парасимпатичною, холінергічні волокна, якої закінчуються на секреторних клітинах і тим самим здійснюють вплив на їх функцію [29, 227].

У слинних залоз добре розвинута судинна система з вираженими артеріоловеноулярними анастомозами. Судини проходять поруч вивідних проток, а у кінцевих відділах утворюють густу судинну сітку [10, 29, 45]. Характерним для кровотоку малих слинних залоз є те, що перерозподіл крові у них відбувається через замкнуту сітку дрібних артеріол, які зосереджені біля основи залоз [11, 12]. Від стану гематосаліварного бар'єру залежить хімічні, фізичні і біологічні характеристики слини [18].

Малі слинні залози відносяться до слизового типу секреції. Їх форма та розмір є різноманітними, вони розташовані у ділянках де механічне подразнення харчовою грудкою є мінімальним. За місцем розташування залози поділяються на вестибулярні й власне порожнини рота, а найчисельнішими серед них є піднебінні – налічують приблизно 200 закінчень вивідних проток [17, 194]. У сучасних дослідженнях встановлено, що у процесі дорослішання зменшується кількість малих слинних залоз, проте зростає їх функціональна активність, що пов'язують з реакцією на зовнішні подразники та зростанням компенсаторних реакцій за рахунок шкіри, слизової оболонки тощо [7].

Будова та функціонування малих слинних залоз на сьогодні є вивчена недостатньо, проте впевнено можна сказати, що їх значення у підтриманні рівноваги у порожнині рота є вагомим. Адже відомо, що саме 70 % імуноглобуліну А продукується саме цими залозами [7, 17]. Сучасні дослідження свідчать про той факт, що вироблення секрету у малих залозах відбувається не тільки в ацинарних клітинах, але і в клітинах вивідних проток, які є основним джерелом імуноглобуліну А [53, 79, 239].

Продуктування та виділення слинними залозами секрету дозволяє регулювати різноманітні процеси у порожнині рота. У дорослої здорової людини на добу виділяється 1,0-1,5 л слини, у якій, окрім води (98-99 %), містяться органічні та неорганічні складники. Слина, яка утворюється в ацинусах є ізотонічною, далі, проходячи через систему протоків - стає гіпотонічною за рахунок реабсорбції [63, 227, 236]. Неорганічна складова слини представлена кальцієм (1,3-2 ммоль/л), фосфатами (4-6 ммоль/л) бікарбонатами (4-40 ммоль/л), хлором, магнієм, натрієм, калієм. Компоненти неорганічного походження забезпечують ремінералізуючі властивості слини [24, 29]. Органічна частка слини (лізоцим, амілаза, кисла та лужна фосфатази, гіалуронідаза, нуклеаза та ін.) продукується ацинусними клітинами, клітинами вивідних проток, а також надходять з крові [174].

Функції слини різноманітні, одна з яких – травна і реалізується вона за рахунок ферментів: амілази (відповідає за розчеплення вуглеводів), ліпази (розчеплення жирів), протеази (розчеплення білків) та ін., завдяки яким проходить первинне розчеплення їжі [219].

Наявність у слині біологічно активних речовин, таких, як інсуліноподібний фактор росту, інсуліноподібний білок, паротин, еритропоетин, фактор росту епідермісу, епітелію, трансформуючий фактор росту α (TGF- α), трансформуючий фактор росту β (TGF- β), фактор росту фібробластів (FGF), та ін. надає їй статусу потужного гуморального регулятора процесів мінерального обміну, фізіологічної регенерації, еритропоезу, тону судинної стінки, секреції ШКТ та ін. [108, 177, 219].

Захисна функція, насамперед, забезпечується муцинами, які покривають та звожують слизову оболонку порожнини рота та запобігають механічному та термічному пошкодженню. Окрім того, секретовані: лізоцим має бактеріоцидну дію (руйнує клітинну оболонку грампозитивних мікроорганізмів), гістатини – антимікробну (впливає на *Streptococcus*) та фунгіцидну (впливає на *Candida albicans*) дію, лактофери і пероксидази – бактеріостатичну дію, імуноглобулін А зменшує здатність бактерій до адгезії,

як до поверхні органів та тканин порожнини рота, так і один до одного [24, 174, 240].

Важливою властивістю слини є виведення з організму солей тяжких металів, алкоголю, продуктів тютюнового диму, а також сечову кислоту, аміак (кінцеві продукти обміну) [29, 70, 108, 168, 196]. Зі слиною екскретуються лікарські речовини (натрій саліцилокислий, йодистий калій).

Слід диференціювати поняття «змішана слина» та «ротова рідина». У ротовій рідині, окрім, вказаних органічних та неорганічних компонентів секрету великих та малих залоз, міститься велика кількість клітин, а саме внутрішньоепітеліальні лімфоцити, нейрофіли, моноцити, макрофаги, дендритні клітини, які особливі тим, що активують «нативні» Т-лімфоцити [63, 108, 215]. Також, у ротовій рідині знаходиться значна кількість злущеного епітелію, мікробіоти та продуктів їх життєдіяльності, залишки їжі.

Таким чином, наведені дані свідчать про великий вплив слини та органів, що її виробляють на підтримання рівноваги, як в порожнині рота, так і в цілому організмі, екскретуючи біологічно активні речовини. Водночас, дослідження структури та функції малих слинних залоз присвячено значно менше наукових праць.

1.2 Вплив соматичної патології на порушення складу та функцій слини та слинних залоз

Діяльність слинних залоз (секреція, екскреція, рекреція, інкреція) та різноманітна функціональність слини роблять їх надважливими у підтриманні гомеостазу в цілому організмі людини, впливаючи на різні ланки регуляції. Хімічний склад та властивості слини і стан органів, які її виділяють є дуже чутливими до дії, як зовнішніх, так і внутрішніх факторів [155, 160, 199, 217, 238]. Водночас, будь які негативні зміни у їх структурі та властивостях призводять до розвитку патологічних процесів в організмі, і насамперед, у тканинах та органах порожнини рота [161, 164]. Існують

дослідження, у яких описано, що однією з визначальних причин розвитку гострих та хронічних захворювань слизової оболонки порожнини рота є структурні зміни малих слинних залоз [17, 158, 174].

До найпоширеніших дисфункцій слинних залоз відносять гіпосалівацію, нерегулярне виділення слини, підвищення або пониження рН, підвищення в'язкості, зниження швидкості секреції. На думку багатьох вчених саме ці зміни є першочерговими у розвитку багатьох патологічних процесів в тканинах порожнини рота, проте, негативні зміни якісного складу слини мають рівнозначний вплив на патогенез захворювань органів порожнини рота [13, 61, 77, 80, 155].

До захворювань, які впливають на біофізичні властивості слинних залоз, відносять патологію органів системи травлення. Зокрема, виразкова хвороба та хронічний гастрит супроводжуються розладами слиновиділення, що впливає на самоочищення органів порожнини рота. При цих захворюваннях швидкість салівації знижується майже вдвічі. Також існує думка, що рефлюкс є наслідком порушення моторики травного тракту, однак, нездатність сформувати повноцінну харчову грудку внаслідок зменшення кількості слини і є умовою для виникнення порушень перистальтики [79, 107, 110]. З літературних джерел відомо, що при виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки відзначають зміни рН слини до 7,4-8,6, а при хронічних гастритах – до 6,8 [79, 110, 156]. При рефлюксній хворобі, також, спостерігають зниження рН слини, що впливає на її мінералізуючий потенціал, дисбаланс кальцію, фосфору, магнію [107, 145]. У низці досліджень виявлено, що зменшення вмісту кальцію у слині є вірогідним діагностичним критерієм гастроєзофагальної рефлюксної хвороби і встановлено зв'язок між рецепторним апаратом слизової оболонки стравоходу та нервовими волокнами слинних залоз [148]. Окрім цього, при хронічному панкреатиті спостерігають гіпосалівацію [79, 110, 186].

Порушення функції щитоподібної залози, а саме тиреотоксикоз, супроводжується гіпосалівацією з наступним розвитком ксеростомії.

Особливо яскраво ці явища проявляються у період загострення захворювання. Науковці пов'язують такі зміни з підвищенням тону симпатичної нервової системи і виведенням рідини з організму внаслідок рясного сечо- та потовиділення [226]. Також, зниження салівації спостерігають при цукровому діабеті, яке пов'язане з компенсаторними механізмами організму, що проявляється у виробленні інсулінозамісних речовин найбільше, залозистою тканиною слинних залоз [212]. Даний компенсаторний механізм призводить до зростання функціональної активності слинних залоз, з наступною атрофією паренхіми та розвитком зниження функціональної активності цих секреторних органів [141].

В останнє десятиріччя значно зросла частота інфекційних респіраторних захворювань спричинених вірусами та умовно-патогенними бактеріями [83]. На тлі зниження захисних реакцій організму, патогенні агенти призводять до виникнення морфологічних та функціональних порушень слизової оболонки порожнини рота. Зокрема, суттєвого негативного впливу зазнають великі та малі слинні залози, наслідком якого є порушення слиновиділення [122]. При гострих респіраторних захворюваннях змінюються біофізичні властивості слини, а саме збільшується в'язкість та знижується значення рН слини, знижується швидкість слиновиділення та функціональна активність залоз [43].

Зв'язок слинних залоз та імунних процесів у організмі людини, також, підтверджує розвиток атопічного хейліту, який розвивається, як реакція-відповідь на патологічні зміни червоної облямівки губ [84].

Зниження салівації спостерігається при гіповітамінозах та порушенні засвоєння мікроелементів. А саме, при гіповітамінозі А виникає дисфункція слинних залоз внаслідок зменшення у розмірах самих залоз, а у їх вивідних протоках відбувається зроговіння та пошкодження їх епітелію.

Досліджено, що при хворобах крові та кровотворних органів, зокрема при залізодефіцитній анемії розвивається атрофія великих слинних залоз [141].

Виявлено ураження переважно привушних та під'язикових слинних залоз у жінок після 50 років, які характеризуються руйнуванням паренхіми та розростанням слинних проток [194].

До факторів, які впливають на слиновиділення відносять вживання лікарських препаратів та шкідливі звички [70, 168]. До таких препаратів належать антидепресанти, психотропні, седативні, діуретики, гіпотензивні, анальгетики, антигістамінні, тощо. Ці засоби є необхідними для терапії низки захворювань, багато з яких є хронічними і лікування, яких є довготривалим, їх застосовують тривалий час, що призводить до виникнення гіпосалівації, виникнення ксеростомії та пошкодження слизової оболонки порожнини рота, тканин пародонту та розвитку каріозного процесу у твердих тканинах зубів.

Спираючись на дані літератури можна зробити висновки, що захворювань слинних залоз, а саме сіалоз, має поліфакторну етіологію. Враховуючи це, класифікація сіалозів А. М. Солнцева і співав. (1991 р.) сповна відтворює взаємозв'язок впливу чинників та характеру пошкодження слинних залоз. Згідно цієї класифікації сіалози поділяються на: ендокринні (при цукровому діабеті, тиреотоксикозі, менопаузі); нейрогенні (при вегетоневрозі, психічних порушеннях, остеохондрозі); пов'язані з порушенням харчування (аліментарні) (при порушеннях ШКТ, у тому числі гепатитах); змішані (при впливі на слинні залози одразу декількох з наведених патологій різного генезу); нез'ясованої етіології (у випадку коли з'ясувати причину виникнення не вдається, сюди ж можна віднести і вплив факторів зовнішнього середовища) [148].

1.3 Вплив патології гепатобіліарної системи на порушення складу та функцій слини та слинних залоз

Гепатобіліарна система є одним із найскладніших поліфункціональних механізмів організму людини, який забезпечує основні напрямки життєдіяльності: травлення, обмін речовин (енергозабезпечення, метаболізм

білків, жирів, вуглеводів, гормонів, вітамінів, ферментів, води, електролітів, мікроелементів, пігментів), детоксикацію, антимікробний захист, імунні відповіді, а також кровообіг [2, 56, 75, 87, 130, 208, 203].

Ураження гепатобіліарної системи є доволі різноманітними: це вірусні гепатити, дискінезія жовчних шляхів, жовчнокам'яна хвороба, спадковий пігментний гепатоз, полікістоз печінки, холангіт, гострий та хронічний холецистити та ін. [1, 15, 26, 66, 69, 74, 179, 193, 221, 226].

Одночасний патогенний вплив багатьох шкідливих чинників, у тому числі довкілля, безумовно, веде до синтропічної коморбідності серед хворих на ГБП [1, 16, 27, 115, 204, 223, 209].

Результати аналізу фахової літератури показали, що у хворих з ГБП часто є втягненими в патологічний процес шкіра, її придатки, слизові оболонки, кістково-суглобова система, система дихання, система кровообігу та кровотворення, система травлення, зокрема органів порожнини рота сечовидільна та статева системи, нервова система [40, 64, 74, 89, 94, 129, 130, 137, 150, 157, 192, 234].

У пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки часто розвиваються гепаторенальний синдром, гепатопульмональний синдром, печінкова енцефалопатія [40, 129, 130, 137, 166, 198, 211,].

Відомо, що ГБП, як правило, супроводжується порушеннями мінерального обміну, системи кальцій-регулюючих гормонів, що створюють передумови дисбалансу процесів відновлення кісткової тканини та формування остеопорозу [41].

Серед синтропічних коморбідних хронічних дифузних захворювань печінки – одними з найпоширеніших вважають ураження системи кровообігу, які трапляються у 70,0–90,0 % хворих на ГБП [1].

У хворих з патологією гепатобіліарної системи виникають запально-дистрофічні процеси в слизових оболонках ШКТ, причому уражуються слизові практично всіх його відділів, не виключенням є і слизова оболонка порожнини рота та ураження слинних залоз [30, 167, 181, 189]. При ГБП

слизова оболонка стає значно сприйнятливою до ушкоджуючих чинників [9, 19, 42, 57, 71, 89].

Виразний зв'язок прослідковують між станом гепатобіліарної системи і органами порожнини рота, на які створюють патологічний вплив токсини, жовчні кислоти, недоокислені продукти та мікроорганізми. У хворих на ГБП, зазвичай, наявні такі стоматологічні захворювання як пародонтит, атрофічний гінгівіт, глосит, гіпосалівація, ксеростомія, карієс та гіперестезія емалі та дентину, афтозні та герпетичні ураження слизової оболонки щік, губ, язика, кандидоз [195, 201]. При патології гепатобіліарної системи ушкодження тканин пародонту присутнє в 100 % випадків. Встановлено, що у хворих на генералізований пародонтит на тлі патології гепатобіліарної системи розвивається значна бактеріємія, а при хронічних ураженнях печінки присутня, також, ендотоксинемія [74, 75, 167]. У разі хронічних гепатитів і цирозу печінки діагностовано істотно більшу частоту виникнення патології органів та тканин порожнини рота через значне ураження судин мікроциркуляторного русла, у комплексі з дистрофічними змінами в епітелії та стромі ясен [57, 110, 148]. У таких хворих виявляють виражену гіпосалівацію та, навіть, ксеростомію, що формується внаслідок зниження функціональної активності печінки. У 77 % хворих на гепатит в'язкість ротової рідини підвищена, а в 60 % пацієнтів залишається такою ж навіть після проведеного лікування [131, 136, 141]. Високий приріст інтенсивності карієсу та генералізованого пародонтиту при патології гепатобіліарної системи після санації спостерігається через низький рівень базового слиновиділення [150, 159, 177, 188, 191, 213, 220, 225].

У хворих із алкогольними ураженнями печінки найчастіше зустрічаються некаріозні ураження твердих тканин зубів, серед яких ерозія емалі зубів виявляється у 35,5 %, патологічна стертість зубів – у 43 % випадків у даної когорти хворих. У хворих на хронічний алкогольний гепатит у 54 % спостерігаються стоматити, а у 38 % – сіалоаденоз. Майже у всіх

хворих на дану ГБП наявна – гіпосалівація і патологічні зміни біохімічного складу слини [159, 164, 205, 214, 218].

Перелічені зміни є наслідком постійного хімічного впливу алкоголю на зуби та порушенням мінерального балансу внаслідок синдрому мальабсорбції [164]. У осіб, що зловживають алкоголем переважають дистрофічні і дистрофічно-запальні хвороби пародонту, а також, зустрічаються запальні захворювання. У генезі цих порушень, лежать три фактори: активація пародонтопатогенних мікроорганізмів при зниженні слиновиділення, втрата кісткової тканини альвеолярних відростків через негативний вплив компонентів алкогольних напоїв на метаболізм кальцію (зниження всмоктування і підвищення виведення) та гіпоксія як наслідок вентиляційних і гемодинамічних порушень при токсичних пошкодженнях дихальної та серцево-судинної систем. При пародонтозі легкого ступеня у хворих із алкогольним ураженням гепатобіліарної системи в судинах переважають процеси дистрофії та склерозу. Наслідком хронічного вживання алкоголю чи його сурогатів є характерні симптоми ураження слизової оболонки і м'яких тканин порожнини рота: афтозний стоматит і травматичні виразки, лейкоплакія, атрофія або гіпертрофія грибоподібних і ниткоподібних сосочків язика [133, 164, 181]. Значні зміни виявляються в слинних залозах: підязикових, підщелепних і особливо в привушних.

При гепатитах вірусної етіології найчастіше зустрічаються хронічний генералізований катаральний гінгівіт та генералізований пародонтит початкового – I ступеню. Виявлений тісний зв'язок між порушенням функції печінки та резорбцією тканин коміркового відростка. Водночас, генералізований пародонтит із високою вірулентністю *Porphyromonas gingivalis* може бути фактором ризику розвитку і прогресування безалкогольного жирового захворювання печінки і стеатогепатиту [74, 77, 146, 188, 200, 204, 207]. У хворих на хронічний гепатит С описано виникнення лімфоцитарного сіалоадениту, як при хворобі Шенгрена [106, 233].

Доведено, що специфічні зміни біохімічних показників нестимульованої змішаної слини та ясенної рідини у хворих з хронічними захворюваннями гепатобіліарної системи знаходяться в прямій залежності як від біохімічних показників сироватки крові, так і від факту санації порожнини рота [74, 75,]. Порухення мікроциркуляції в дистальних відділах судинного русла пародонту залежить від місцевих факторів, а в більш великих судинах слизової оболонки порожнини рота – від тяжкості соматичного захворювання [77].

Однією із найвагоміших причин ускладнень уражень гепатобіліарного тракту та розвитку патології органів і тканин порожнини рота є пригнічення загального та місцевого імунітету, який розвивається внаслідок гіпоксії тканин, порушення антиоксидантної системи, зниження неспецифічної резистентності, порушення мікроциркуляції та обміну речовин на тлі порушення гомеостазу в організмі [87, 89, 181]. Взаємозв'язок між захворюваннями печінки та стоматологічною патологією зумовлений порушенням бар'єрної та антимікробної функцій печінки, внаслідок чого відбувається транслокація умовно патогенних бактерій у органи та тканини організму людини, в тому числі й у порожнину рота. У зв'язку із цим провокується надмірний ріст та колонізація мікроорганізмів, що, безперечно, призводить до виникнення дисбіотичних змін, тобто «гепато-орального синдрому» [89, 94].

Низка авторів пов'язують стоматологічну патологію при гепатитах з розвитком гіпосалівації, зниженням вмісту лізоциму і секреторного імуноглобуліну А, який опосередковано, через активацію фагоцитів, спричиняє лізис бактерій, запобігає їх колонізації на м'яких та твердих тканинах порожнини рота [98], що приводить до розвитку дисбіозу порожнини рота.

Стоматологічний статус пацієнтів із гіпосалівацією різної етіології характеризується високою інтенсивністю патологічних процесів у порожнині рота [89, 95, 99, 100].

Порушення функцій печінки вимагає високої уваги та подальшого і ретельного вивчення її впливу на стан організму людини в цілому та, зокрема, на стан стоматологічного здоров'я [87, 89].

1.4. Вплив дисбіозу на виникнення та перебіг патології органів та тканин порожнини рота

Основними детоксикаційними системами в організмі людини є кишкова мікробіота та печінка, тому на перебіг та ускладнення патології гепатобіліарної системи суттєво впливає стан мікробіоти ШКТ і навпаки. Водночас, ГБП призводить до виникнення гепато-орального синдрому, який провокує розвиток дисбіозу у порожнині рота, що суттєво впливає на перебіг захворювань органів та тканин порожнини рота [87, 89, 94, 97, 175, 210, 237].

Основним етіологічним фактором виникнення багатьох захворювань є порушення гомеостазу у різних екосистемах, серед яких особливо складною є порожнина рота, для функціонування якої необхідна абсолютна рівновага антитоксичної, антиоксидантної, імунної, бактерицидної та інших систем [161]. Тут існує тісний взаємозв'язок між багатьма тканинами (тверді тканини зуба, епітелій слизової оболонки), органами, рідинами (слиною, ясенною рідиною), компонентами імунного захисту, мікроорганізмами. Останні у свою чергу відіграють провідну роль у виникненні майже всіх захворювань порожнини рота [121, 161, 171, 235].

Мікробіота в людському організмі складена у систему великої кількості мікробіоценозів і знаходиться у певних, відносно ізольованих, зонах формуючи так звані біотопи. Найбільші серед них є ШКТ, урогенітальна система, шкірні покриви та дихальна система [111, 113, 167]. Будь які зміни, як всередині біотопу, так і у співвідношенні між реактивністю тканин та життєдіяльністю мікробіоти (кількісний, якісний склад, продукти життєдіяльності) спричиняє розвиток дисбіозу. Професор Левицький А. П. та співавт. пропонують наступне визначення дисбіозу: «Дисбіоз – це патологія

фізіологічної мікробної системи, що полягає в зниженні чисельності пробіотичної (індогенної, облігатної) мікрофлори, збільшенні кількості умовно патогенної мікробіоти та підвищенні рівня мікробної інтоксикації» [28].

Аналізуючи клінічні прояви дисбіозу, виділяють його три ступені: компенсована або без клінічних проявів— характеризується тим, що при негативній зміні мікробіоцинозу, захисні механізми є сильнішими за дію метаболітів мікробіоти; субкомпенсована – знижуються захисні механізми, а вплив метаболітів мікроорганізмів значно посилюються, та виявляються метаболічні порушення; некомпенсована – критично-низьке зниження кількості пробіотичної мікробіоти та найвище зростання кількості умовно патогенної мікробіоти з розвитком яскравих клінічних проявів [26, 89].

Найбільш значимим у розвитку хронічних захворювань печінки вважають порушення функцій мікробіоти ШКТ, а саме детоксикаційної. Кров, яка насичена токсинами надходить у печінку через ворітну печінкову вену, спричиняє пошкодження гепатоцитів з наступним розвитком стеатозу та стеатогепатиту [28, 94]. Відповідно знижується детоксикаційна функція печінки, порушується ентерогепатична циркуляція жовчних кислот та змінюється метаболізм холестерину [27, 87].

Велика кількість факторів відіграють значну роль у виникненні дисбіозу. Зокрема, частою причиною є тривале (понад 10 днів), неконтрольоване використання антибіотиків, препаратів сумнівного походження та поєднане вживання з протигрибковими ліками. Також, чинником може бути нерегульований прийом цитостатиків, холінолітиків, кортикостероїдів, антисекреторних, психотропних, гормональних препаратів [167, 230].

Фактори зовнішнього впливу, особливо, хронічний стрес та надмірне фізичне навантаження, забруднення довколишнього середовища часто призводить до зміни співвідношення мікробіоти. Незбалансоване харчування, переважання білкової їжі, харчові барвники, стимулятори смаку, шкідливі

звички – все це може спровокувати виникнення даної патології. Хронічні системні захворювання шлунково-кишкової, гепатобіліарної, серцево-судинної систем є потужним чинником у розвитку дисбіозу [140, 141, 172].

Одним з найважливіших факторів, який засвідчує посилення чи ослаблення антимікробного захисту є лізоцим. Рівень його активності залежить також від гомеостазу не тільки у порожнині рота, але й в інших системах [90]. Зокрема дисбіотичні зміни, які призводять до розвитку патології гепатобіліарної системи безпосередньо пов'язані з розвитком дисбіозу у порожнині рота та активністю цього ферменту. В'язкість та кількість слини, швидкість слиновиділення, показник рН, біохімічні компоненти зазнають значних негативних змін при захворюваннях гепатобіліарної системи, що суттєво впливають на рівновагу між антимікробним захистом в порожнині рота і ступенем контамінації умовно патогенною і патогенною мікробіотою [90, 93, 96, 105].

1.5 Застосування андисбіотичних засобів у комплексній профілактиці та лікуванні патології органів та тканин порожнини рота на тлі гепатобіліарної патології

Однією з патогенетичних ланок розвитку патологічного процесу і водночас несприятливим результатом патології гепатобіліарної системи є дисбіотичні явища, що спричинено змінами кількісного та якісного складу мікробіоти у кишківнику внаслідок порушень функціонального стану печінки, шлунка, підшлункової залози, кишківника, а також жовчовиділення. Порушення мікробіоценозу кишківника, що виникають як вторинні стани, відіграють важливу роль у патогенезі основного захворювання [21, 63, 87, 89, 107, 113]. Тому, лікування даного синдрому швидше має характер корекції, і основну увагу в ній приділяють антидисбіотичним препаратам, які мають гепатопротекторну дію [8, 20, 50, 81, 85, 138, 172, 179, 229, 222, 187].

Будучи органом детоксикації, мікробіота ШКТ, подібно печінці, охороняє організм від токсичного впливу продуктів метаболізму. Порухення взаємодії цих знешкоджуючих систем призводить до взаємних функціональних та структурних змін у них самих та організмі в цілому. Зниження детоксикаційної функції мікробіоти ШКТ призводить до того, що кров, яка містить токсини, потрапляє по ворітній печінковій вені в печінку, збільшуючи навантаження на її ферментні системи, приводячи до метаболічних та структурних пошкоджень гепатоцитів [111].

Недостатня ефективність антимікробної функції печінки, посідає чільне місце в розвитку дисбіотичного синдрому, що знайшло своє визначення в гепато-оральному синдромі, який проявляється бактеріємією, ендотоксинемією та системним запаленням. Саме дисбіотичний синдром часто є першопричиною розвитку більшості стоматологічних захворювань, зокрема патології слинних залоз [87, 110].

Для усунення дисбіотичного синдрому (як кишечного, так і орального) необхідно використовувати антидисбіотичні засоби, що дозволить відновити антимікробну функцію печінки та перешкодити розвитку орального дисбіозу [5, 35, 36, 46, 197].

Професор А. П. Левицький [93, 102] запропонував функціональну класифікацію антидисбіотичних засобів, поділивши їх на 6 класів:

- 1) аліментарні (пребіотики, вітаміни, амінокислоти, мінеральні речовини);
- 2) селективні стимулятори пробіотичних бактерій («біфідогенні фактори»);
- 3) селективні антибіотики для умовно патогенних бактерій;
- 4) антитоксини до мікробних токсинів;
- 5) імуностимулятори;
- 6) пробіотики.

Останнім часом з'явилися антидисбіотичні засоби із поліфункціональними властивостями, які спрямовані не лише на

нормалізацію кількісного та якісного складу мікробіоти, а і на стан антимікробної функції печінки, рівень неспецифічного імунітету, проникність гістогематичних бар'єрів [6, 8, 28, 36, 38, 50, 173, 179].

Важливою ланкою впливу на явище дисбіозу є зниження проникності гістогематичних бар'єрів для мікроорганізмів та їх токсинів [48]. Процес транслокації бактерій та їх токсинів з їх біотопів у кров стає можливим у тому випадку, коли стінки судин дозволяють мігрувати мікроорганізмам і біополімерам, що стає можливим при зниженні в судинній стінці гіалуронової кислоти під дією фермента гіалуронідази, яку продукують умовно патогенні бактерії та лейкоцити. Інгібіторами гіалуронідази є біофлавоноїди (Р-вітамінні сполуки) [23, 37, 52, 53, 67, 72, 75, 96, 106, 113, 117].

Перекиси ліпідів, які утворюються в організмі в процесах вільнорадикального окиснення [114], також посилюють проникність судин. Для попередження утворення перекисів в організмі є ряд антиоксидантних систем, представлених антиоксидантними вітамінами (вітамін С, вітамін Е), пептидами (глутатіон), ферментами (каталаза, супероксиддисмутаза, глутатіонпероксидаза, глутатіонтрансфераза) [113, 155].

Завдяки дії ангіопротекторів можна знизити майже до нуля міграцію бактерій та їх токсинів та запобігти розвитку бактеріємії та ендотоксинемії, а також появі вогнищ запально-дистрофічних процесів в різних органах.

Не менш важливим у розвитку дисбіозу є зниження рівня антимікробної функції печінки, яке виникає при вірусних гепатитах, при інтоксикації печінки алкоголем або лікарськими засобами, при споживанні великої кількості жирів, особливо таких, які містять велику кількість пальмітинової кислоти (пальмова олія, вершкове масло) [4, 120, 146, 164, 216].

Вплив мікробних токсинів, особливо ліпополісахариду, сприяє розвитку системного запалення. Ліпополісахарид активує лейкоцити і

стимулює утворення прозапальних цитокінів (ФНП- α , ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6 та інші), які викликають розвиток запального процесу [138].

Серед антидисбіотичних засобів найефективнішими виявили себе ті, що сполучають у собі властивості пребіотика та гепатопротектора [60, 103, 124, 125, 143, 153, 231]. Першим із таких засобів був «Квертулін», до складу якого входять біофлавоноїд кверцетин, пребіотик інулін та цитрат кальцію. Саме ці речовини поєднують в собі антигіалуронідазні, антиоксидантні і антипротеазні активності, що робить їх універсальними ангіопротекторами. [113]. Завдяки своїм складовим Квертулін нормалізує кількість пробіотичної мікробіоти та здійснює гепатопротекторну дію та є одним з найпотужніших антиоксидантів та інгібіторів деструктивних ферментів: протеаз, фосфоліпаз, гіалуронідази. [54].

Неспецифічний клітинний захист тканин порожнини рота виконують лейкоцити, які здійснюють фагоцитоз і виділяють неспецифічні гуморальні фактори імунного захисту. Неспецифічний гуморальний захист забезпечують лізоцим, інтерферон, комплемент, лізосомальні ферменти, лізосомально-катіонні білки та ін. [4, 90].

Головним місцем синтезу лізоциму в слинних залозах, судячи з даних імуногістохімічного аналізу, є епітеліальні клітини проток, причому у змішаних залозах він локалізований в серозній частині. Цей фермент також знаходиться в слизовій оболонці порожнини рота, зокрема у яснах, де його наявність пояснюється адсорбцією із слини або за рахунок лейкоцитів [89].

У порожнині рота фермент мурамідаза продукується білявушними та нижньощелеповими слинними залозами. Знаходять його у всіх макро- та мікроорганізмах, починаючи від вірусів і закінчуючи людиною. Він виконує не лише антибактеріальну дію, адже природній субстрат лізоциму полісахариди стінки клітин бактерій, але і бере активну участь в імунохімічних реакціях, які виникають у порожнині рота, сприяє процесам регенерації і загоюванні ран. Фермент здійснює стимуляцію розеткоутворення Т- і В-лімфоцитів, посилює адгезивні властивості

імунокомпетентних клітин. Лізоцим активує систему комплементу як по класичному, так і по альтернативному шляху, має гістамін- та серотонінпектичну здатність [49, 89, 90].

Відомо, що деякі облігантні мікроорганізми (оральні стрептококи, біфідобактерії, лактобацили, ентерококи) здатні продукувати лізоцимоподібний фермент, який доповнює дію клітинного лізоциму. Він ефективно впливає на грам-позитивні та грам-негативні бактерії, гриби роду *Candida* та віруси [4, 89, 90].

В останні роки лізоцим знаходить все більше застосування як антимікробний засіб, який здатний підсилювати дію антибіотиків, а в багатьох випадках замінювати їх. Введення в порожнину рота лізоциму, отриманого з яєчного білка, зменшує кількість бактерій в слині, однак не впливає на численність мікроорганізмів в зубній бляшці, проте змінює співвідношення аеробних форм і анаеробних на користь останніх [90, 206].

У значній мірі, дякуючи лізоциму, зберігається рівновага між бактеріальним симбіозом і тканинами порожнини рота, яка у більшості випадків порушується при розвитку тих чи інших патологічних станів [69, 89, 97, 100].

Існує повністю обґрунтована думка, що зниження активності лізоциму в порожнині рота відіграє істотну роль у надмірному рості умовно патогенних та патогенних мікроорганізмів і розвитку патології м'яких тканин порожнини рота. Таким чином, при стоматологічній патології зниження активності лізоциму в ротовій та ясенній рідині є об'єктивним маркером тяжкості процесу [4, 100, 182, 183]. Саме через це, за наявності лізоцимної недостатності у людей доцільно застосовувати препарати лізоциму місцево у складі засобів гігієни порожнини рота. Використання таких засобів (зубні еліксири, ополіскувачі, пасти, гелі) істотно збільшує в порожнині рота активність лізоциму і суттєво знижує активність протеолітичних ферментів, які показують ступінь запальних процесів у м'яких тканинах [103, 125, 170].

Враховуючи беззаперечний факт того, що лізоцим реалізує одну із першорядних позицій в системі антимікробного захисту органів та тканин порожнини рота, при стоматологічній патології доцільно досліджувати активність даного ферменту у ротовій та ясенній рідинах, що є безсумнівним індикатором ступеню дисбіозу [4, 89, 90].

Ряд досліджень свідчать про позитивний ефект застосування лізоцимвмісних засобів гігієни у комплексній профілактиці та лікуванні захворювань органів та тканин порожнини рота [90, 231].

Інулін – це поліфруктозид, який володіє пребіотичною дією, тобто усуває явище дисбіозу, стимулюючи зростання пробіотичних бактерій. У природніх умовах джерелами інуліну є топінамбур, цикорій, арніка, полин, ромашка, деревій, лопух, конопляник та інші. Полісахарид інулін складається із залишків фруктози, зв'язаних між собою β -глікозидазними зв'язками, які не розщеплюються травними ферментами організму людини, а тому інулін майже в незміненому вигляді проходить шлях від ротової порожнини до товстої кишки. Під впливом β -глікозидаз біфідумбактерій та лактобацил товстої кишки, інулін розщеплюється з утворенням фруктози, яку мікроорганізми використовують для свого росту та розмноження.

Цитрат кальцію – це джерело найбільш доступного кальцію та лимонної кислоти, яка стимулює – головний енергетичний процес у мітохондріях клітин організму – цикл Кребса.

Отже, використання у комплексній профілактиці та лікуванні патології органів та тканин порожнини рота на тлі уражень гепатобіліарної системи антидисбіотичних поліфункціональних засобів є доцільним і виправданим.

Резюме до розділу 1.

Результати аналізу підтверджують негативний вплив соматичної патології на розвиток змін біофізичних та біохімічних показників слини, зокрема ГБП спричиняє порушення функціонального стану слинних залоз.

Дослідженнями проф. Левицького А. П. встановлено, що в розвитку орального дисбіозу значну роль відіграє порушення антимікробної функції печінки, що, безперечно, призводить до виникнення дисбіотичного синдрому та розвитку патології органів та тканин порожнини рота у хворих на ГБП.

Для профілактики та лікування дисбіотичного синдрому запропоновано використовувати антидисбіотичні засоби. Останнім часом досліджена антидисбіотична дія пребіотиків, біофлавоноїдів, адаптогенів. Запропоновано використовувати поліфункціональні антидисбіотичні засоби, які володіють гепатопротекторною, антиоксидантною, мембранопротекторною, пародонто протекторною та імунопротекторною активністю.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Враховуючи значну поширеність та інтенсивність уражень слинних залоз у пацієнтів із ГБП, а також, безперечно, важливість профілактики та лікування, для вирішення поставленої мети та завдань дисертаційної роботи нами були проведені експериментальні, клінічні, лабораторні та статистичні дослідження, за допомогою яких необхідно було розпрацювати ефективні методи лікування та профілактики захворювань слинних залоз, які розвиваються на тлі ГБП.

2.1 Методи експериментальних досліджень

Експериментальні серії дослідів. Експериментальні дослідження були проведені на білих щурах лінії Вістар. Усього було використано 88 піддослідних тварин (самці і самиці різного віку). Нами були проведені 3 експериментальні серії дослідів.

2.1.1 Експериментальні методи дослідження стану слинних залоз (привушної та підщелепової) за умов токсичного гепатиту та дисбіозу

З метою вивчення впливу експериментального токсичного гепатиту (ЕТГ) та дисбіозу на стан слинних залоз піддослідних тварин нами було проведено експериментальні дослідження на 14 білих щурах лінії Вістар (самиці, віком 7 місяців, середня жива маса 216 ± 13 г). Досліджували стан великих слинних залоз (привушної та підщелепової) при дії комбінованої патології: гострого токсичного гепатиту та експериментального дисбіозу. Гострий токсичний гепатит відтворювали за допомогою гідразину сульфату, який вводили щоденно впродовж 3-х днів дозою 50мг/кг внутрішньочервно

[93]. Дисбіоз моделювали за допомогою лінкоміцину, який дослідні тварини отримували з питною водою щоденно дозою 70 мг/кг впродовж 5-ти днів [126].

Евтаназію експериментальних тварин здійснювали на 5-й день досліду під тіопентаноловим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотального кровопускання з серця [119]. Отримували сироватку крові, виділяли привушну і підщелепову залози. **З метою підтвердження відтворення гепатиту у сироватці крові щурів визначали печінкові маркери:** вміст загального білірубіну (ЗБ), активність аланінамінотрансферази (АлАТ) і лужної фосфатази (ЛФ) [3]. Гомогенати слинних залоз готували шляхом розтирання зі склом шматочків тканин (20-50 мг) в 4 мл тріс-НСІ буфера рН 7,4. Використовували надосадочну рідину після центрифугування при 2500 g і температурі +4 °С [185]. У гомогенатах привушної та підщелепової слинних залоз визначали вміст МДА [149], активність еластази, уреази, каталази [44, 91, 169]. За співвідношенням активності каталази та вмісту МДА розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ) [22].

2. 1. 2 Експериментальні методи дослідження стану слинних залоз у щурів при неалкогольному стеатогепатиті та дисбіозі

Наступну серію експериментальних досліджень нами було проведено на 40 білих щурах лінії Вістар (самиці 3 міс., жива маса 150±10 г), яких поділили на 4 рівноцінні групи по 10 тварин у кожній: 1-ша контроль (інтактні), 2-га, 3-тя та 4-та групи – ЕСГ, який реконструювали за допомогою утримування щурів на високожировому раціоні (ВЖР), шляхом додавання до стандартного комбікорму експериментальних тварин 15 % соняшникової олії. Одночасно відтворювали кишковий дисбіоз [89, 126, 169], за допомогою введення впродовж перших 5-ти днів з питною водою антибіотика лінкоміцину дозою 70мг/кг. Щурі 3-ї групи отримували разом з кормом АДЗ «Леквін» (виробник НВА

«Одеська біотехнологія», Україна) дозою 300 мг/кг, а щурі 4-ї групи отримували з кормом засіб «Лізоцим-форте» (виробник НВА «Одеська біотехнологія», Україна) дозою 300 мг/кг у перерахунку на лізоцим гідрохлорид.

Евтаназію піддослідних тварин здійснювали на 21 день досліджень під тіопентаноловим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотального кровопускання з серця.

У гомогенатах привушної та підщелепової залоз визначали рівень біохімічних маркерів запалення [22, 47]: вміст МДА [150] і активність еластази [91], показника мікробного обсіменіння – активність ферменту уреазы [39]. У гомогенаті підщелепової залози визначали активність лізоциму, який є показником неспецифічного імунітету [169], а за співвідношенням відносних активностей уреазы та лізоциму розраховували СД за А. П. Левицьким [126, 169, 183].

2. 1. 3 Експериментальні методи дослідження лікувальної дії антидисбіотичних засобів на слизову оболонку травного тракту щурів, які отримували перекислену соняшникову олію

З метою дослідження впливу АДЗ на слизову оболонку травного тракту піддослідних тварин у експерименті було використано 34 білих щурі лінії Вістар (самці, віком 7 місяців), розподілених на 5 груп: 1-ша – контроль (5 тварин), 2-а (8 тварин), 3-я (7 тварин), 4-а (7 тварин) і 5-а (7 тварин) групи отримували з кормом щодня по 1 мл перекисленої соняшникової олії (ПСО). Тварини 3-ї групи додатково отримували, починаючи з 31-го дня досліджень, з кормом щоденно по 300 мг АДЗ «Квертулін» (кверцетин + інουλін + цитрат кальцію), щурі 4-ї групи отримували таку ж дозу засобу «Леквін» (лецитин + «Квертулін») та щурі 5-ї групи – в такій же дозі «Лізоцим-форте» (лізоцим + кверцетин + інουλін + желатин + цитрат кальцію). Евтаназію здійснювали під

тіопентаноловим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотального кровопускання з серця, після чого висікали слизову щоки, після промивання 0,9 %-вим NaCl, зіскоблювали слизову тонкої і сліпої кишок. У гомогенаті слизових оболонок визначали активність еластази, каталази, уреази, лізоциму та вміст МДА, розраховували індекс АПІ, та СД за А. П. Левицьким.

2.2 Біохімічні методи дослідження

У експериментальних біохімічних дослідженнях використовували наступні об'єкти: гомогенат привушної та підщелепової слинних залоз та сироватка крові, а також зіскріб зі слизової оболонки товстої та тонкої кишки і слизову щоки щурів.

Для біохімічного дослідження у пацієнтів використовували: ротову рідину [33], сироватку крові [14].

Для отримання ротової рідини використовували центрифужні пробірки і лійки. Пробірку поміщали в склянку з льодом. Збір ротової рідини здійснювали вранці натщесерце після попереднього полоскання ротової порожнини. Через три хвилини після полоскання ротової порожнини водою пацієнти здійснювали спльовування слини в пробірку через лійку протягом 15 хв, після центрофугування (2500 об/хв, 10 хв. +4 °С) надбирали надосадочну рідину в чисті сухі колби.

При біохімічних дослідженнях визначали маркери запалення: активність еластази за гідролізом синтетичного субстрата (під дією еластази ротової рідини від субстрата відокремлюється п-нітрофенол жовтого кольору, інтенсивність якого пропорційна активності еластази) [91]; вміст МДА за реакцією з тіобарбітуровою кислотою (методу визначається реакцією між МДА та тіобарбітуровою кислотою, яка при високій температурі та кислому середовищі протікає з утворенням триметинового комплексу, що містить одну молекулу МДА та дві молекули тіобарбітурової кислоти [149]. Активність каталази визначали методом Корольок М.А. у

модифікації Левицького А.П. [22]. Принцип методу полягає у здатності пероксиду водню утворювати з солями молібдену стійкий забарвлений комплекс та вимірюють його інтенсивність забарвлення. Стан антиоксидантної системи визначали за співвідношенням активності каталази і вмісту МДА [22].

$$\text{АПІ} = \text{активність каталази} / \text{рівень МДА} \times 100$$

Активність уреазы визначали за методом [39], в якому в якості субстрату використовували розчин карбаміду (сечовина), а вміст утвореного аміаку визначали за допомогою реактива Неслера. Активність лізоциму визначали бактеріолітичним методом, у якому в якості субстрата використовували ацетоновий порошок культури *Micrococcus lysodeikticus* у вигляді суспензії [169].

Ступінь дисбіозу визначали за співвідношенням відносних активностей уреазы та лізоциму, методом запропонованим А. П. Левицьким [169].

$$\text{СД} = \text{активність уреазы} / \text{вміст лізоциму} \times 100$$

У сироватці крові визначали рівень печінкових маркерів: активність АлАТ, аспартатамінотрансферази (АсАТ) , ЛФ і вміст ЗБ [14].

2.3 Біофізичні методи дослідження

Для вивчення загальної функціональної активності слинних залоз оцінювали швидкість секреції змішаної слини. Після того, як пацієнт пожував шматочок парафіну, здійснювали забір ротової рідини, шляхом спльовування у градуйовані мірні пробірки протягом 15 хвилин. Швидкість слиновиділення (мл/хв) складала загальний об'єм зібраної слини, поділений на час забору ротової рідини [33, 120].

Вимірювання рН щойно зібраної ротової рідини проводили за допомогою рН-метра мілівольтметра рН-150М (Великобританія) і здійснювали у цифровій формі за допомогою вимірювального перетворювача

та набору скляних комбінованих електродів ЭСК-1, ЭСК-10301, ЭСК-10302. Точність вимірювання рН середовища становила 0,05.

2.4 Характеристика хворих з захворюваннями слинних залоз на тлі патології гепатобіліарної системи

З метою вивчення особливостей клінічного прояву захворювань органів порожнини рота у осіб з захворюваннями слинних залоз на тлі патології гепатобіліарної системи, нами було проведене клінічне спостереження за 203 особами.

Таблиця 2.1

Розподіл обстежуваних осіб в залежності від виду гепатобіліарної патології

ГБП	Кількість хворих	
	абс. ч.	%
хронічний холецистит	30	31,6
хронічний гепатит	16	16,9
Гепатохолецистит	12	12,6
Холецистопанкреатит	7	7,4
неалкогольний стеатогепатит	30	31,6
Всього	95	100

Серед обстежених осіб у 95 пацієнтів діагностовано: хронічний холецистит (30 осіб), хронічний гепатит (16 осіб), гепатохолецистит (12 осіб), холецистопанкреатит (7 осіб) і неалкогольний стеатогепатит (30 осіб) та 24 практично здорових осіб (група контролю), без соматичних захворювань показники, яких брали за умовну норму (табл. 2.1).

У хворих з ГБП було діагностовано захворювання СЗ у 85 осіб (основна група), з яких у 19 осіб – сіалоаденіт та у 66 осіб – аліментарний сіалоз (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

**Розподіл обстежуваних осіб з ГБП в залежності від виду патології
слинних залоз**

Пацієнти		Пацієнти з сіалоаденітом	Пацієнти з аліментарним сіалозом	Всього
хворі на ГБП з захворюваннями СЗ	абс. ч.	19	66	85
	%	22,35	77,65	100

Усіх хворих розділили на групи за віком та статтю (жінок 60 %, чоловіків 40 %) згідно з рекомендаціями ВООЗ (табл. 2.3).

Критерієм виключення був вірусний гепатит. Стан гепатобіліарної системи у пацієнтів оцінювали лікарі терапевтичного відділення Золочівської центральної районної лікарні (Львівська обл.). Усім хворим було проведене серологічне дослідження сироватки крові на маркери вірусних гепатитів В і С (HBsAg, HBeAg, анти-HBc IgM, анти-HCV), полімеразна ланцюгова реакція на HBV, HCV, на підставі яких можна було виключити вірусну етіологію гепатитів В і С.

Таблиця 2.3

**Розподіл обстежуваних осіб з патологією слинних залоз в
залежності від віку**

Групи дослідження		Вік (роки)				Всього
		19–22	22–31	31–40	40–49	
Основна	абс.ч.	14	19	20	32	85
	%	16,47	22,35	23,53	37,65	100,0
Контрольна	абс.ч.	10	5	4	5	24
	%	41,67	20,83	16,67	20,83	100,0

Стоматологічне обстеження пацієнтів з ГБП проводили на базі районної лікарні міста Золочева Львівської області впродовж 2016–2018 року, верифікацію соматичної патології проводили лікарі терапевтичного відділення на основі національних та міжнародних узгоджень та рекомендацій МОЗ України (271 від 13.06.2005 року) та Міжнародної класифікації хвороб (МКХ-10). Усім пацієнтам проводили лабораторні та інструментальні методи досліджень (загальний та біохімічний аналіз крові та сечі). Визначали біохімічні показники печінкових маркерів (активність АЛАТ, АсАТ, ЛФ та вміст ЗБ) [14]. Обстеження осіб, які входили у групу контролю, проводили у клініці кафедри терапевтичної стоматології (зав. кафедри – д. мед.н., проф. В. М. Зубачик) та Стоматологічного медичного центру (директор – кан. мед. н., доц. В. Я. Шибінський) Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Діагноз аліментарний сіалоз та сіалoadеніт слинних залоз ставили суміжно із лікарями терапевтами вищезгадуваної медустанови на основі суб'єктивного та об'єктивного обстеження, даних УЗД та біохімічних аналізів крові у ЦРЛ м. Золочева. Усі пацієнти дали письмову згоду на обстеження відповідно до протоколу, схваленого комісією з питань біоетики.

2.5 Характеристика методів клінічного дослідження

Для найбільш інформативного оцінювання стану порожнини рота у хворих на ГБП з захворюваннями слинних залоз проводили детальне стоматологічне обстеження. При зовнішньоротовому обстеженні визначали колір шкірних покривів, очних склер, пропорційність та симетричність обличчя, вираженість носо-губних складок, проводили пальпацію регіонарних лімфатичних вузлів, стану червоної облямівки губ.

Внутрішньоротове обстеження розпочинали з дослідження присінку порожнини рота: глибину, стану слизової оболонки (враховуючи місця

відкриття проток губних та щічних слинних залоз), прикріплення вуздечок верхньої та нижньої губ, слизових тяжів, вічок вивідних проток привушних слинних залоз.

Обстеження власне порожнини розпочали з огляду зубних рядів та стану твердих тканин зубів. Оцінювали стан слизової оболонки ясен, язика, твердого та м'якого піднебіння, акцентували увагу на дно порожнини рота, пальпували вічка вивідних проток під'язикових та підщелепових слинних залоз.

Для детального обстеження стану тканин та органів порожнини рота використовували індексну оцінку, а саме: спрощений індекс гігієни порожнини рота за Гріном-Вермільоном (ОHI-S, 1964) [86, 151]; ступінь кровоточивості ясен (PBI, H. R. Muhlemann, 1971) [86, 151]; для оцінки вираженості запалення ясен визначали папілярно-маргінально-альвеолярний індекс (РМА, С. Parma, 1960) [86, 151].

Стан гігієни порожнини рота оцінювали за допомогою спрощеного індексу (ОHI-S) Green-Vermilion. Використовуючи зубне дзеркало і зонд, оглядали усі поверхні 6-ти поряд стоячих зубів або по 1-2 з різних груп зубів (різці, премоляри, моляри) на верхній і нижній щелепах. Наявність м'якого зубного нальоту визначали за допомогою зонда. Якщо наліт вкриває не більш ніж $\frac{1}{3}$ однієї з поверхні коронки зуба, то його кількість оцінювали в 1 бал, якщо $\frac{1}{2}$ або $\frac{2}{3}$ поверхні – то відповідно 2 або 3 бали. Відсутність м'якого зубного нальоту визначали як 0. Індекс розраховували, як середнє арифметичне значення усіх обстежених зубів в перерахунку на 1 зуб. Якщо значення індексу гігієни перевищувало одиницю, це свідчило про незадовільний стан порожнини рота.

Ступінь кровоточивості ясен PBI (Mühlemann) визначали шляхом зондування пародонтологічним зондом ясенних кишень з вестибулярної сторони 16, 12, 24, 32, 36, 44 зубів. Оцінку індексу проводили через 30 с після зондування. Застосовували такі критерії оцінки: 0 ступінь – кровоточивість відсутня; 1 ступінь – поява окремих точкових кровотеч; 2 ступінь – наявність

багаточисленних точкових кровотеч або лінійна кровотеча; 3 ступінь – заповнення кров'ю міжзубних ясенних трикутників; 4 ступінь – інтенсивна кровотеча по поверхні ясен чи зубів без зондування. Під час підрахунку індексу суму усіх значень ділять на кількість обстежених зубів.

При визначенні індексу РМА за 1 бал приймали запалення сосочка, за 2 бали – запалення краю ясен, за 3 бали – запалення альвеолярної частини ясен. Суму балів у кожного обстеженого зуба розділяли на кількість обстежених зубів і множили на 100. У нормі індекс РМА дорівнює 0 %, а при розвитку запалання може досягати 100%. Вказані методи дають можливість оцінити ступінь запалення ясен та відслідкувати вплив запропонованої терапії.

2.6 Комплексне лікування захворювань слинних залоз на тлі гепатобіліарної патології з використанням АДЗ «Лізоцим-форте»

Для оцінки впливу антидисбіотичного гепатопротектора «Лізоцим-форте» на стан печінки, слинних залоз та тканин порожнини рота проводили реєстрацію клінічних та біохімічних показників до лікування, одразу (3 тижні) після та 6 місяців після лікування.

Комплексне лікування було проведено 66 пацієнтам з аліментарним сіалозам на тлі ГБП, яких поділили на дві групи: основна група – 36 хворих, у комплексній терапії, яких застосовували АДЗ «Лізоцим-форте» та 30 пацієнтів – група порівняння, яким проводили базове лікування. У якості контролю використовували результати досліджень 24 осіб без соматичної патології та захворювань тканин та органів порожнини рота. Про результативність використання у комплексній терапії АДЗ «Лізоцим-форте» свідчив аналіз клінічних методів дослідження та лабораторних методів дослідження крові та слини (стан гепатобіліарної системи оцінювали за допомогою біохімічного дослідження сироватки крові, зокрема рівень печінкових маркерів АлАТ, АсАТ, ЛФ, ЗБ).

Усім хворим стаціонару було здійснено етіотропне, патогенетичне та симптоматичне лікування наявної патології гепатобіліарної системи (хворим було проведено антибактеріальну, дезінтоксикаційну, протизапальну, загальнозміцнюючу терапію згідно протоколу лікування). Тривалість стаціонарного лікування становила 14 днів, амбулаторного – 2 місяці.

Схема лікування слинних залоз включала в себе: рясне та часте пиття, слиногінна дієта, вітамінотерапія, препарати для стимуляції слиновиділення, масаж.

У терапії захворювань органів та тканин порожнини рота, першочерговими заходами було навчання правилам індивідуальної гігієни порожнини рота з наступним контролем якості, за допомогою гігієнічних індексів, як пацієнтів основної групи, так і групи порівняння.

Усім пацієнтам, враховуючи особистий підхід до кожного хворого, було дано рекомендації по догляду за органами порожнини рота, з індивідуальними підбором зубних паст, щіток, ополіскувачів.

Місцеве лікування, розпочинали з усунення місцевих подразників: зняття зубних відкладень (під прикриттям антисептиків) з наступним поліруванням поверхонь коронок та коренів зубів, антисептична обробка наявних ясенних та пародонтальних кишень. Наступним етапом терапії було препарування та пломбування каріозних порожнин та некаріозних дефектів твердих тканин зубів, заміна старих, некоректних реставрацій, пришліфовування гострих та нависаючих країв штучних коронок та мостоподібних конструкцій. Ендодонтичне лікування передбачало адекватну терапію запалених процесів у пульпі та періодонті. У разі виявленого гострого та хронічного пародонтиту II та III ступеня тяжкості за показаннями проводили закритий, відкритий кюретаж та скеровували хворих у відділення щелепно-лицевої хірургії для проведення клаптикової операції (пародонтальні кишень глибша 4 мм).

Проводили, при потребі, ортопедичне лікування, лікарями відповідної кваліфікації, яке передбачало: якісне протезування, вибіркоче

пришліфовування та шинування зубів. За наявності ускладненого пульпіту, періодонтиту чи патологічної рухомості III ступеня (за Ентіном), скеровували хворих у відділення щелепно-лицевої хірургії.

У пацієнтів основної групи окрім описаного лікування застосовували курс таблетованого «Лізоцим-форте», який дозволений Міністерством охорони здоров'я і є дієтичною добавкою (ТУ У 10.8-37420386-004:2016. Висновок МОЗУ № 602-123-202/5734 від 22.12.2016 р.). Схема вживання «Лізоцим-форте» – перорально по 2 таблетки тричі на добу за 30-40 хв до їжі впродовж 14 днів.

2.7. Статистичні методи дослідження

Статистичне опрацювання отриманих даних в процесі виконання даної дисертаційної роботи, проводили з використанням програм Microsoft Excel і пакету прикладних програм Statistica. Для опису змінних із нормальним розподілом використовували середнє арифметичне значення (M) та його статистичну похибку (m). Оцінка вірогідності відмінностей середніх величин для вибірок із нормальним розподілом проведена з використанням t-критерію Стьюдента. За вірогідні відміни приймали значення p менше ніж 0,05.

РОЗДІЛ 3

СТАН СЛИННИХ ЗАЛОЗ І ТКАНИН ПОРОЖНИНИ РОТА ПРИ ГЕПАТОБІЛІАРНІЙ ПАТОЛОГІЇ

Клінічні спостереження, а також експериментальні дослідження проведені в ДУ „Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України” вказують на те, що патологія гепатобіліарної системи часто впливає і на тканини порожнини рота та слинні залози[52, 130, 173]. Це дозволило сформулювати концепцію гепато-орального синдрому [89] в основі якої лежить порушення антимікробної функції печінки.

Сіалози та сіалоаденіти, які виникають при гепатитах являються вторинними та виникають в результаті проникнення інфекції в слинні залози.

Метою нашого дослідження було вивчити зміни в слинних залозах при моделюванні різних форм захворювання гепатобіліарної системи.

3.1 Результати експериментальних досліджень при токсичному гепатиті та дисбіозі

Експериментальний токсичний гепатит відтворювали шляхом внутрішньочеревного введення гідразину сульфату, а дисбіоз моделювали шляхом введення в питну воду лінкоміцину . Після закінчення експерименту проводили евтаназію щурів та на дослідження забирали тканини слинних залоз, тканини печінки, сировотку крові.

У таблиці 3.1 представлено результати визначення рівня печінкових маркерів у сироватці крові експериментальних тварин при гострому токсичному гепатиті та дисбіозі.

Таблиця 3.1

Рівень печінкових маркерів у сироватці крові щурів при гострому токсичному гепатиті та дисбіозі ($M \pm m$)

Показники	Контроль n=7	ТГ+дисбіоз n=7
вміст ЗБ, мк-моль/л	2,38 $\pm$ 0,24	3,33 $\pm$ 0,15 p<0,05
активність АлАТ, мк-кат/л	0,39 $\pm$ 0,05	0,72 $\pm$ 0,04 p<0,01
активність ЛФ, мк-кат/л	1,60 $\pm$ 0,11	6,56 $\pm$ 0,40 p<0,001

Проведені експериментальні дослідження засвідчили, що гідразин сульфат значно впливає на показники сироватки крові досліджуваних об'єктів, а саме підвищує рівень усіх печінкових маркерів (табл. 3.1). Відтак вміст загального білірубіну у сироватці крові експериментальних тварин зріс на 40 % (1,4 раза), активність АлАТ на 85 % (1,8 раза) та активність ЛФ в 4 рази порівняно з показниками особин групи контролю. Отримані дані є критеріями, які свідчать про розвиток **експериментального** гепатиту.

У таблиці 3.2 представлено результати визначення біохімічних показників у гомогенатах привушних слинних залоз щурів з ТГ та дисбіозом. Отримані дані свідчать про суттєве зростання маркерів запалення у привушних залозах експериментальних тварин з токсичним гепатитом та дисбіозом порівняно з показниками тварин контрольної групи. Так нами відмічалось збільшення на 36 % вмісту МДА та активності еластази у 1,9 раза. Водночас спостерігали невірогідне зменшення активності каталази у щурів з ТГ та дисбіозом, що все ж таки вплинуло на зниження показника АПІ у особин цієї групи на 32 % (p<0,01). Також у 2,3 раза зросла активність уреаз у гомогенатах тварин з ТГ на тлі дисбіозу.

Таблиця 3.2

**Біохімічні показники у гомогенатах привушних залоз щурів при
гострому токсичному гепатиті та дисбіозі ($M \pm m$)**

Показники	Контроль n=7	ТГ+дисбіоз n=7
вміст МДА, ммоль/кг	23,4 $\pm$ 1,5	31,9 $\pm$ 2,7 p<0,05
активність еластази, мк-кат/кг	32,3 $\pm$ 2,3	62,2 $\pm$ 1,6 p<0,001
активність уреазы, мк-кат/кг	0,35 $\pm$ 0,06	0,80 $\pm$ 0,21 p<0,05
активність каталази, мкат/кг	4,28 $\pm$ 0,10	4,00 $\pm$ 0,11 p>0,05
Індекс АПІ	1,83 $\pm$ 0,06	1,25 $\pm$ 0,05 p<0,01

В таблиці 3.3 представлено біохімічні показники гомогенатів підщелепових слинних залози експериментальних тварин з ТГ та дисбіозом. Хоча зростання вмісту МДА та зниження активності каталази у щурів з ТГ на тлі дисбіозу не було значним, проте значення АПІ вірогідно зменшилось у особин цієї групи на 10 % (p<0,05) порівняно з результатом у групі контролю. Показники активності уреазы у гомогенатах підщелепових залоз тварин з ТГ та дисбіозом хоч і зросли однак вірогідно не відрізнялися від даних у групі контролю. Про розвиток запального процесу у вказаних залозах щурів свідчить також збільшення рівня активності еластази у зразках піддослідних тварин з ТГ на тлі дисбіозу, а саме на 37 % (p<0,05).

Таблиця 3.3

**Біохімічні показники у гомогенатах підщелепових залоз щурів при
гострому токсичному гепатиті та дисбіозі ($M \pm m$)**

Показники	Контроль n=7	ТГ+дисбіоз n=7
вміст МДА, ммоль/кг	14,3±0,4	15,2±0,7 p>0,5
активність еластази, мкат/кг	2,90±0,39	3,97±0,17 p<0,05
активність уреазы, мк- кат/кг	0,92±0,25	1,21±0,23 p>0,5
активність каталази, мкат/кг	6,21±0,10	5,95±0,20 p>0,5
індекс АПІ	4,34±0,13	3,91±0,15 p<0,05

3.2 Стан слинних залоз при експериментальному неалкогольному стеатогепатиті та дисбіозі

Для вивчення реакції організму експериментальних тварин із ЕСГ на дію АДЗ, оцінювали результати біохімічних маркерів, отримані при дослідженні гомогенатів підщелепових та привушних слинних залоз щурів.

У таблиці 3.4 представлено біохімічні показники у гомогенатах привушних та підщелепових слинних залоз щурів із ЕСГ та дисбіозом.

Результати дослідження вмісту МДА у гомогенатах великих слинних залоз щурів, показують, що даний показник у гомогенатах привушних залоз експериментальних тварин із ЕСГ та дисбіозом є вищим від показників особин контрольної групи на 17,4 % (p>0,05), а у гомогенаті підщелепової залози він перевищує показник контрольної групи на 15,5 % (p>0,001). Слід зазначити, що рівень МДА у гомогенатах привушних залоз майже у 6 разів перевищує показник у гомогенатах підщелепових залоз.

Таблиця 3.4

Біохімічні показники у гомогенатах великих слинних залоз щурів з експериментальним стеатогепатитом та дисбіозом ($M \pm m$)

Групи	Привушна залоза	Підщелепова залоза
вміст МДА, ммоль/кг		
контроль, n=10	95,7 $\pm$ 6,0	16,8 $\pm$ 0,2
ЕСГ+дисбіоз, n=10	112,4 $\pm$ 6,4 p>0,05	19,4 $\pm$ 0,3 p>0,001
активність еластази, мк-кат/кг		
контророль, n=10	0,11 $\pm$ 0,01	2,57 $\pm$ 0,14
ЕСГ+дисбіоз, n=10	0,12 $\pm$ 0,01 p>0,3	2,52 $\pm$ 0,10 p<0,5
активність уреазі, мк-кат/кг		
контроль, n=10	0,63 $\pm$ 0,10	0,13 $\pm$ 0,03
ЕСГ+дисбіоз, n=10	1,73 $\pm$ 0,13 p<0,001	0,26 $\pm$ 0,02 p<0,01

Результати визначення другого маркера запалення – активності еластази у гомогенатах великих слинних залоз, засвідчили його суттєве зростання у підщелепових залозах, що значно перевищує (у 25 разів) активність цього ферменту в гомогенатах привушних залоз.

Проведені дослідження визначення активності уреазі у гомогенатах великих слинних залоз піддослідних тварин, показали, що за умов ЕСГ та дисбіозу даний фермент зростає у гомогенатах привушних слинних залоз у 2,7 раза (p<0,001), а у гомогенатах підщелепових залоз – у 2,0 раза (p<0,01).

У таблиці 3.5 представлено результати визначення у гомогенатах підщелепових залоз експериментальних тварин активності лізоциму та розрахований за методом А. П. Левицького ступінь дисбіозу.

Таблиця 3.5

**Активність лізоциму та ступінь дисбіозу в гомогенатах
підщелепових слинних залоз щурів з експериментальним
стеатогепатитом та дисбіозом ($M \pm m$)**

Група	Активність лізоциму, од./кг	СД, од.
контроль, n=10	54±8	1,0±0,2
ЕСГ, n=10	7±5 p<0,01	21,5±2,1 p<0,001

Результати досліджень, які наведено у таблиці 3.5, засвідчили зниження активності лізоциму у гомогенатах підщелепових слинних залоз піддослідних тварин у 7,7 раза ($p < 0,01$), що у свою чергу спровокувало суттєве зростання ступеню дисбіозу – у 21,5 раза ($p < 0,001$).

Резюме до розділу 3.

Результати наших експериментальних досліджень, які представлено у розділі 3, свідчать про те, що у щурів головним джерелом антимікробного фермента лізоциму є великі слинні залози (привушна і підщелепова).

Нами було встановлено, що при гострому токсичному гепатиті та дисбіозі у експериментальних тварин зростають усі «печінкові» маркери у сироватці крові, маркери запалення у гомогенатах великих слинних залоз. Водночас виявили зниження активності каталази та показника АПІ у гомогенатах привушних та підщелепових залоз.

Було доведено, що експериментальний стеатогепатит та дисбіоз, також, сприяє зростанню маркерів запалення (вміст МДА та активність еластази), збільшується показник мікробного обсіменіння (активність уреазі) у гомогенатах великих слинних залоз піддослідних тварин. Натомість, у

гомогенатах підщелепових слинних залоз знижується активність лізоциму і, як наслідок, зростає ступінь дисбіозу.

Матеріали, викладені у розділі, висвітлені у публікації [31, 38, 99] списку використаних джерел.

РОЗДІЛ 4

ХАРАКТЕРИСТИКА ТА ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНА ДІЯ ПОЛІФУНКЦІОНАЛЬНОГО АДЗ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ГЕПАТОБІЛІАРНІЙ ПАТОЛОГІЇ

У попередньому розділі дисертаційної роботи нами було показано розвиток стоматологічної патології в залежності від наявності порушення антимікробної функції печінки, яка лежить в основі патогенезу гепато-орального синдрому [87, 90].

Для нормалізації взаємовідносин між макроорганізмом і ендогенною мікрофлорою, які при дисбіозі приймають патогенний характер, запропоновані антидисбіотичні засоби (АДЗ) [90]. Першими АДЗ були пробіотики (живі ендогенні бактерії без патогенних властивостей), які були запропоновані більше ніж 100 років назад геніальним російським мікробіологом І. І. Мечніковим.

Двадцять три роки тому назад були запропоновані голандськими вченими G. Gibson і M. Roberfroid пребіотики – олігосахариди, які не розщеплюються травними ферментами макроорганізму, але легко гідролізуються ендогенною мікробіотою, особливо пробіотичними бактеріями і забезпечують їх ріст і розвиток [90, 132].

Зважаючи на те, що в процесі переходу бактерій і їх токсинів у кров (так звана транслокація) важливу роль відіграє підвищена проникність гістогематогенних бар'єрів, були запропоновані при лікуванні дисбіозу антиоксиданти, які знижують проникність біомембран. Найкращими антиоксидантами виявились біофлавоноїди (Р-вітамінні сполуки) [96].

У патогенезі дисбіозу важливу роль відіграє наявність імунodefіциту, перш за все неспецифічного, одним з факторів якого є фермент лізоцим [90], що обумовило високу антидисбіотичну ефективність цього ферменту.

На розвиток дисбіозу впливають і інші фактори, зокрема, характер харчування. Встановлена дисбіотична дія високожирових раціонів, дефіцит деяких амінокислот, макро- і мікроелементів, вітамінів [169].

Професором А. П. Левицьким запропоновані більш ефективні поліфункціональні АДЗ, до складу яких входять пребіотики, біофлавоноїди, лізоцим, солі кальцію [106]. Зразком такого поліфункціонального АДЗ є препарат «Квертулін», який містить біофлавоноїд кверцетин, пребіотик інουλін і цитрат кальцію [75, 115]. Продовжуючи цей напрям, нами був розроблений новий поліфункціональний АДЗ «Лізоцим-форте».

4.1 Розробка та вплив поліфункціонального АДЗ «Лізоцим-форте» на стан слинних залоз щурів при експериментальній патології.

Лізоцим – гідролітичний фермент, який гідролізує глікозидні зв'язки в глікопептидах мембран бактерій, викликаючи їх лізис [90]. Вважають, що окрім бактеріолітичної дії лізоцим суттєво впливає на стан неспецифічного імунітету і на ефективність антимікробної функції печінки [87]. Завдяки цим властивостям препарати лізоциму знайшли застосування в медицині [90].

Кверцетин (флавонол) відноситься до Р-вітамінних сполук, які, завдяки своїм антиоксидантним властивостям, володіють ангіопротекторними і гепатопротекторними діями. Кверцетинвмісні препарати (ковертин, корвітін та інші) широко використовуються в медицині.

Інулін (поліфруктозид) відноситься до полісахаридів, які мають властивості пребіотиків, речовин, які стимулюють ріст пробіотичних бактерій. Інулін широко використовується в складі функціональних харчових добавок і продуктів.

Цитрат кальцію є ефективною кальційвмісною речовиною, яка містить легкодоступний кальцій [75]. Останній також володіє і пребіотичними властивостями [179].

Желатин харчовий захищає лізоцим від згубної дії протеаз.

Таблиця 4.1

Рецептура антидисбіотичного засобу «Лізоцим-форте»

Склад	Доза
лізоцим яєчний	20 мг
Кверцетин	5 мг
Інулін	180 мг
желатин харчовий	210 мг
цитрат кальцію	360 мг
композиційні речовини (крохмаль, стеарат кальцію)	10 мг

На антидисбіотичний засіб «Лізоцим-форте» розроблена нормативно-технічна документація (ТУ, ТІ, РЦ) для таблетованої і гелевої форми і отримано дозвіл МОЗ України на застосування в якості профілактичного засобу.

Таблиця 4.2

Характеристика використаних антидисбіотичних засобів

АДЗ	Склад	Нормативно-технічна документація
«Лізоцим-форте»	лізоцим, кверцетин, інулін, желатин, цитрат кальцію	ТУ У 10.8-37420386-004:2016. Висновок МОЗУ № 602-123-20- 2/5734 від 22.12.2016
«Леквін»	лецитин, кверцетин, інулін, цитрат кальцію	ТУ У 10.8-37420386-003:2016. Висновок МОЗУ № 05.03.02-08/8400 від 21.03.2016
«Квертулін»	кверцетин, інулін, цитрат кальцію	ТУ У 10.8-13903778-040:2012. Висновок МОЗУ № 05.03.02-06/44464 від 17.05.2012

Отриманий патент на корисну модель № 136449 Поліфункціональний антидисбіотичний засіб «Лізоцим-форте» [127].

Нами запропоновано антидисбіотичні засоби, які наділені антиоксидантною, протизапальною, мембранопротекторною,

антидисбіотичною та гепатопротекторною дією, а саме «Лізоцим-форте», «Леквін», «Квертулін», склад яких представлено в таблиці 4.2.

З метою вивчення реакції організму експериментальних тварин з ЕСГ на вплив АДЗ «Леквін» та «Лізоцим-форте», оцінювали результати біохімічних показників, отриманих при дослідженні гомогенатів привушних та підщелепових слинних залоз щурів.

Таблиця 4.3

Вплив антидисбіотичних засобів на вміст МДА у гомогенатах великих слинних залоз щурів з експериментальним стеатогепатитом та дисбіозом ($M \pm m$)

№ з/п	Групи	Вміст МДА, ммоль/кг	
		привушна залоза	підщелепова залоза
1	контроль, n=10	95,7±6,0	16,8±0,2
2	ЕСГ, n=10	112,4±6,4 p>0,05	19,4±0,3 p>0,001
3	ЕСГ+ «Леквін», n=10	95,6±4,4 p>0,9 p ₁ <0,05	17,4±0,4 p>0,05 p ₁ <0,05
4	ЕСГ+«Лізоцим-форте», n=10	96,8±5,5 p>0,06 p ₁ >0,05 p ₂ >0,5	18,2±0,5 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05

Примітки: p – показник вірогідності у порівнянні з гр. 1; p₁ – показник вірогідності у порівнянні з гр. 2; p₂ – показник вірогідності у порівнянні з гр. 3.

У таблиці 4.3 наведено дані визначення вмісту МДА у гомогенатах привушних та підщелепових слинних залоз щурів із ЕСГ та дисбіозом, які отримували АДЗ.

У результаті проведених експериментальних досліджень встановили, що при застосуванні АДЗ «Леквін» та «Лізоцим-форте», у гомогенатах привушних слинних залоз піддослідних тварин знижувався вміст МДА – у 1,2 раза, а у гомогенаті підщелепових слинних залоз – у 1,1 раза.

У таблиці 4.4 наведено результати визначення активності еластази у піддослідних тварин з ЕСГ та дисбіозом.

Таблиця 4.4

Вплив антидисбіотичних засобів на активність еластази у гомогенатах великих слинних залоз щурів з експериментальним стеатогепатитом та дисбіозом ($M \pm m$)

№ з/п	Група	Активність еластази, мк-кат/кг	
		привушна залоза	підщелепова залоза
1	контророль, n=10	0,11±0,01	2,57±0,14
2	ЕСГ+дисбіоз, n=10	0,12±0,01 p>0,3	2,52±0,10 p<0,5
3	ЕСГ+дисбіоз +«Леквін», n=10	0,12±0,01 p>0,3 p ₁ =1	2,55±0,16 p>0,7 p ₁ >0,6, p ₂ =1
4	ЕСГ++дисбіоз «Лізоцим-форте» n=10	0,09±0,01 p>0,05, p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	2,55±0,09 p>0,07, p ₁ <0,03 p ₂ =1

Примітки: p – показник вірогідності у порівнянні з гр. 1; p₁ – показник вірогідності у порівнянні з гр. 2; p₂ – показник вірогідності у порівнянні з гр. 3.

Активність еластази в гомогенатах підщелепових залоз у 21 раз перевищує рівень цього ферменту в гомогенатах привушних залоз. Однак, даний показник в обох залозах не змінюється при ЕСГ та при введенні АДЗ. Лише засіб «Лізоцим-форте» знижує активність еластази у гомогенатах привушних залоз щурів на 33,3 %.

У таблиці 4.5 показано зміни активності уреазі при ЕСГ та дисбіозі, а також вплив на активність даного ферменту АДЗ у гомогенатах великих слинних залоз експериментальних тварин. Отже, за умов ЕСГ та дисбіозу активність уреазі зростає у 2–2,5 раза. Також, антидисбіотичний засіб «Лізоцим-форте» знижує активність даного фермента у гомогенатах привушних залоз у 1,3 раза (p<0,05), а у гомогенатах підщелепових залоз – у 2,6 раза (p<0,01), що свідчить про виражену антимікробну дію цього засобу.

Таблиця 4.5

Вплив антидисбіотичних засобів на активність уреазы у гомогенатах великих слинних залоз щурів з експериментальним стеатогепатитом та дисбіозом ($M \pm m$)

№ з/п	Групи	Активність уреазы, мк-кат/кг	
		Привушна залоза	Підщелепова залоза
1	контроль, n=10	0,63±0,10	0,13±0,03
2	ЕСГ+дисбіоз, n=10	1,73±0,13 p<0,001	0,26±0,02 p<0,01
3	ЕСГ+дисбіоз +«Леквін», n=10	1,38±0,15 p<0,01 p ₁ >0,05	0,14±0,02 p>0,5 p ₁ <0,01
4	ЕСГ+дисбіоз +«Лізоцим-форте», n=10	1,33±0,13 p<0,01 p ₁ <0,05 p ₂ >0,5	0,10±0,04 p>0,3 p ₁ <0,01 p ₂ >0,3

Примітки: p – показник вірогідності у порівнянні з гр. 1; p₁ – показник вірогідності у порівнянні з гр. 2; p₂ – показник вірогідності у порівнянні з гр. 3.

У таблиці 4.6 представлено результати визначення в гомогенатах підщелепових залоз активності лізоциму і ступеня дисбіозу у тварин з ЕСГ та дисбіозом, які отримували АДЗ.

При застосуванні засобу «Леквін» активність лізоциму у гомогенатах підщелепових залоз експериментальних тварин зростає у 2,8 раза (p<0,05), за допомогою засобу «Лізоцим-форте» вдалось досягнути збільшення показника даного ферменту у досліджуваних об'єктах у 6,6 раза (p<0,01). Натомість, під впливом АДЗ «Леквін» ступінь дисбіозу знижувалась у 3,6 раза (p<0,01), а під дією АДЗ «Лізоцим-форте» – у 8,6 раза (p<0,01).

Таблиця 4.6

Вплив антидисбіотичних засобів на активність лізоциму і ступінь дисбіозу в гомогенатах підщелепових слинних залоз щурів з експериментальним стеатогепатитом та дисбіозом ($M \pm m$)

№ з/п	Група	Активність лізоциму, од./кг	СД, од.
1	контроль, n=10	54±8	1,0±0,2
2	ЕСГ+дисбіоз, n=10	7±5 p<0,01	21,5±2,1 p<0,001
3	ЕСГ+дисбіоз +«Леквін», n=10	20±1 p<0,01 p ₁ <0,05	6,0±0,8 p<0,01 p ₁ <0,01
4	ЕСГ+дисбіоз +«Лізоцим-форте», n=10	46±14 p>0,3 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01	2,5±0,4 p<0,05 p ₁ <0,01 p ₂ <0,005

Примітки: p – показник вірогідності у порівнянні з гр. 1; p₁ – показник вірогідності у порівнянні з гр. 2; p₂ – показник вірогідності у порівнянні з гр. 3.

4.2 Лікувальна дія АДЗ «Лізоцим-форте» на слизову оболонку травного тракту щурів, які отримували переокислену соняшникову олію

На рисунку 4.1 представлені результати визначення у слизових оболонках порожнини рота, тонкої і товстої кишок активності біохімічного маркера запалення –еластази.

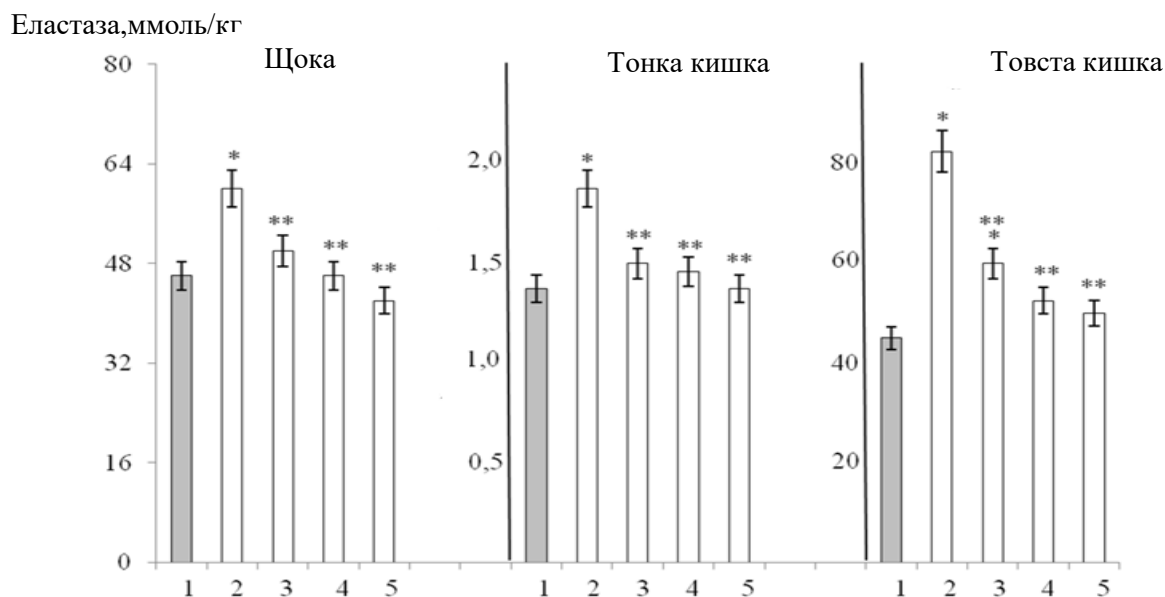


Рис. 4.1 Вплив АДЗ на активність еластази в слизових травного тракту щурів, які отримували ПСО (1 – контроль, 2 – ПСО, 3 – ПСО + «Квертулін», 4 – ПСО + «Леквін», 5 – ПСО + «Лізоцим-форте»)

Із представлених результатів, бачимо, що у всіх досліджених біооб'єктах достовірно підвищується активність еластази: у слизовій щоки на – 30 %, у слизовій тонкій кишки – на 25 % і у слизовій товстій кишки – на 86 %.

Застосування АДЗ («Квертулін», «Леквін» та «Лізоцим-форте») достовірно знижує активність еластази в слизовій щоки на 15–30 %, у слизовій тонкій кишки – на 14–21 % і в слизовій товстій кишки – на 25–31 %. Найвищу антиеластазну активність проявив АДЗ «Лізоцим-форте» (21–31 %).

На рисунку 4.2 представлені результати визначення вмісту МДА в слизових оболонках травного тракту щурів, які отримували переокислену соняшникову олію (ПСО). Аналізуючи результати, бачимо, що під впливом ПСО у всіх досліджених ділянках травного тракту достовірно підвищується вміст МДА: у слизовій щоки на 45 %, у слизовій тонкій кишки – на 41 % і в слизовій товстій кишки – на 54 %.

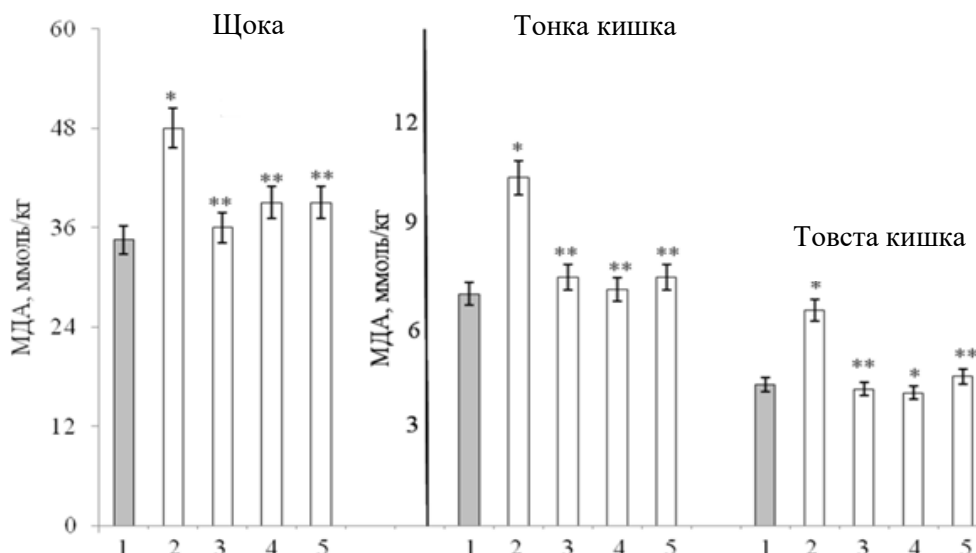


Рис. 4.2 Вплив АДЗ на вміст МДА в слизових травного тракту щурів, які отримували ПСО (1 – 5 – див. рис. 4.1)

Усі три використані у нашому дослідженні АДЗ достовірно і приблизно рівною мірою, практично до рівня особин контрольної групи знижують вміст МДА у всіх досліджених ділянках слизової травного тракту експериментальних тварин.

Ці результати свідчать про те, що при пероксидній інтоксикації активується ендогенне перекисне окислення ліпідів або слабшає ендогенна антиоксидантна система. На користь останнього припущення вказують результати визначення активності антиоксидантного ферменту каталази, представлені на рисунку 4.3. З цих даних видно, що, дійсно, у щурів, які отримували ПСО, достовірно знижується активність каталази: в щоці на 31 %, у тонкій кишці – на 30 % і в товстій – на 29 %. Слід зазначити, що рівень каталази в різних ділянках слизової травного тракту значно відрізняється один від одного, знижуючись досить суттєво в його дистальних відділах. Усі три застосовані нами АДЗ підвищують вірогідно активність каталази в слизовій щоки та товстої кишки. У слизовій тонкої кишки достовірно (до рівня особин контрольної групи) підвищує активність каталази лише засіб «Лізоцим-форте».

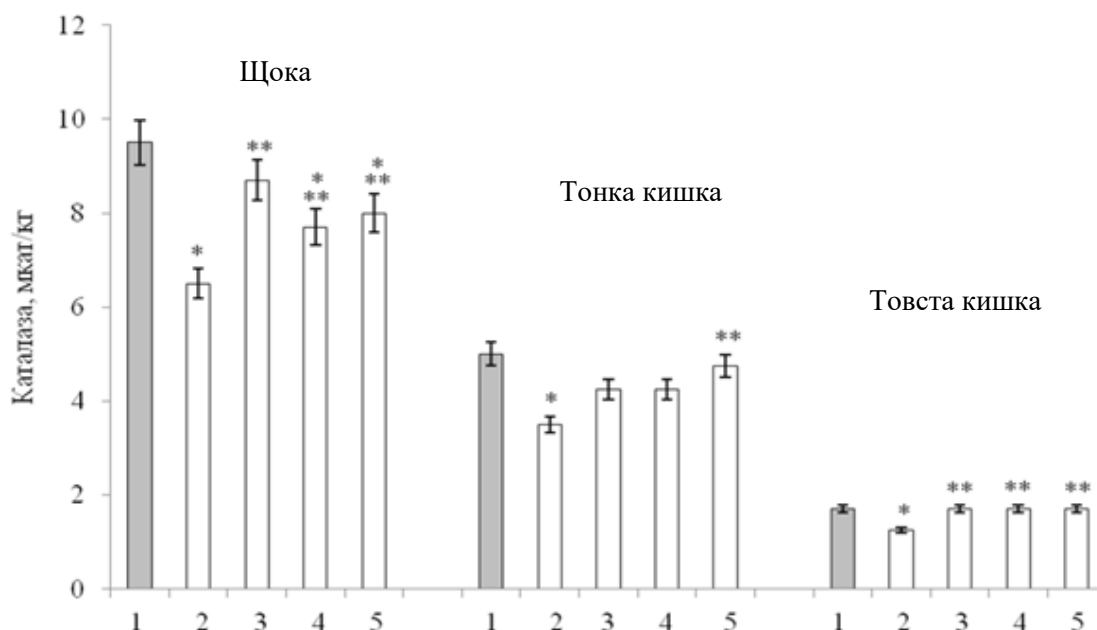


Рис. 4.3 Вплив АДЗ на активність каталази в слизових травного тракту щурів, які отримували ПСО (1–5 – див. рис. 4.1)

У таблиці 4.7 представлені результати визначення індексу АПІ, що відображає баланс антиоксидантних і прооксидантних систем організму. Із результатів дослідження видно, що у щурів, які отримували ПСО, у слизових травного тракту в 2–2,5 рази знижуються показники індексу АПІ, що свідчить про переважання прооксидантних систем над антиоксидантними. Усі АДЗ істотно підвищують результати індексу АПІ в слизових оболонках, причому в щоці більшою мірою «Квертулін», в тонкій кишці – «Лізоцим-форте», а в товстій кишці – усі три АДЗ приблизно в рівною мірою.

Таблиця 4.7

Вплив АДЗ на антиоксидантно-прооксидантний індекс у слизових оболонках травного тракту щурів, які отримували переокислену соняшникову олію ($M \pm m$)

№ з/п	Групи	Щока	Тонка кишка	Товста кишка
1	контроль, n=5	2,71±0,22	7,25±0,37	4,00±0,43
2	ПСО, n=8	1,15±0,13 p<0,01	3,36±0,30 p<0,01	2,06±0,29 p<0,01
3	ПСО + «Квертулін», n=7	2,42±0,19 p>0,3 p ₁ <0,01	6,29±0,51 p>0,05 p ₁ <0,05	3,76±0,34 p>0,3 p ₁ <0,05
4	ПСО + «Леквін», n=7	1,95±0,12 p<0,05 p ₁ <0,05	5,81±0,29 p<0,05 p ₁ <0,05	3,80±0,37 p>0,3 p ₁ <0,05
5	ПСО + «Лізоцим-форте», n=7	2,11±0,20 p>0,05 p ₁ <0,05	7,20±0,48 p>0,5 p ₁ <0,01	3,50±0,30 p>0,3 p ₁ <0,05

Примітки: p – показник вірогідності у порівнянні з гр. 1; p₁ – показник вірогідності у порівнянні з гр. 2.

На рисунку 4.4 представлені результати визначення активності бактеріального ферменту уреазі. Результати експериментальних досліджень свідчать, що у щурів, які отримували ПСО, значно зростає у слизовій травного тракту активність даного ферменту, що підтверджує зростання ступеня мікробного обсіменіння. Відтак, у слизовій щоки активність уреазі збільшується у 1,75 раза, у слизовій тонкій кишці – у 3,5 раза, а в слизовій товстій кишці – у 4 раза.

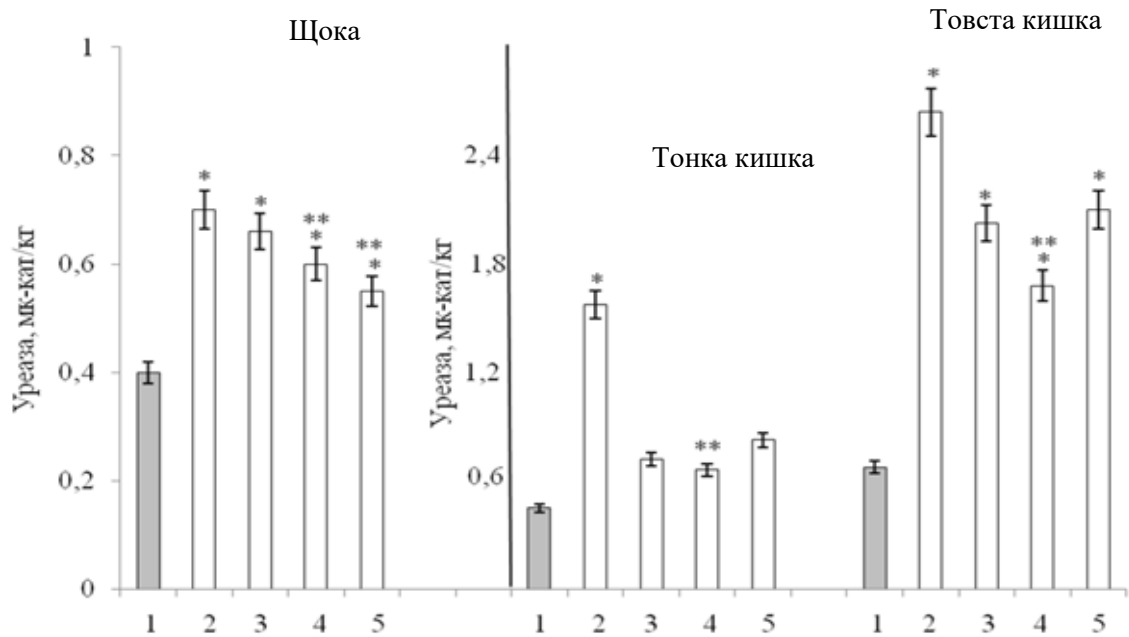


Рис. 4.4 Вплив АДЗ на активність уреазу в слизових травного тракту щурів, які отримували ПСО (1–5 – див. рис. 4.1)

Застосування АДЗ сприяє зниженню активності уреазу, однак лише АДЗ «Леквін» вірогідно зменшує активність уреазу у всіх досліджених тканинах. За допомогою АДЗ «Лізоцим-форте» вдалось суттєво знизити рівень цього ферменту в слизовій щоці.

На відміну від уреазу, активність лізоциму у щурів, які отримували ПСО, достовірно знижується: слизової щоки на 27 %, у слизовій тонкій кишці на 60 % і в слизовій товстій кишці на 41 % (рисунок 4.5).

Зниження активності лізоциму свідчить про ослаблення неспецифічного імунітету. Застосування АДЗ суттєво підвищило активність лізоциму в слизовій щоці після введення «Леквін», у слизовій тонкій кишці всі використані нами АДЗ достовірно підвищили активність лізоциму, проте найбільшою мірою «Лізоцим-форте».

У слизовій товстій кишці вірогідно підвищив активність лізоциму лише АДЗ «Квертулін».

Лізоцим, од/кг

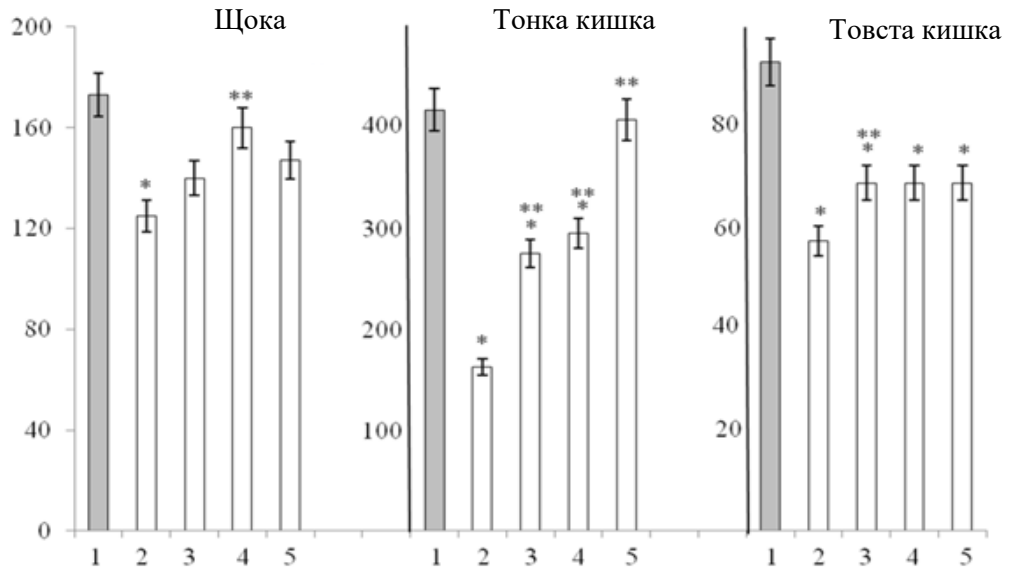


Рис. 4.5 Вплив АДЗ на активність лізоциму в слизових травного тракту щурів, які отримували ПСО (1–5 – див. рис. 4.1)

Розрахований за показниками активності уреазі і лізоциму ступінь дисбіозу слизових оболонок представлений на рисунку 4.6.

Ступінь дисбіозу

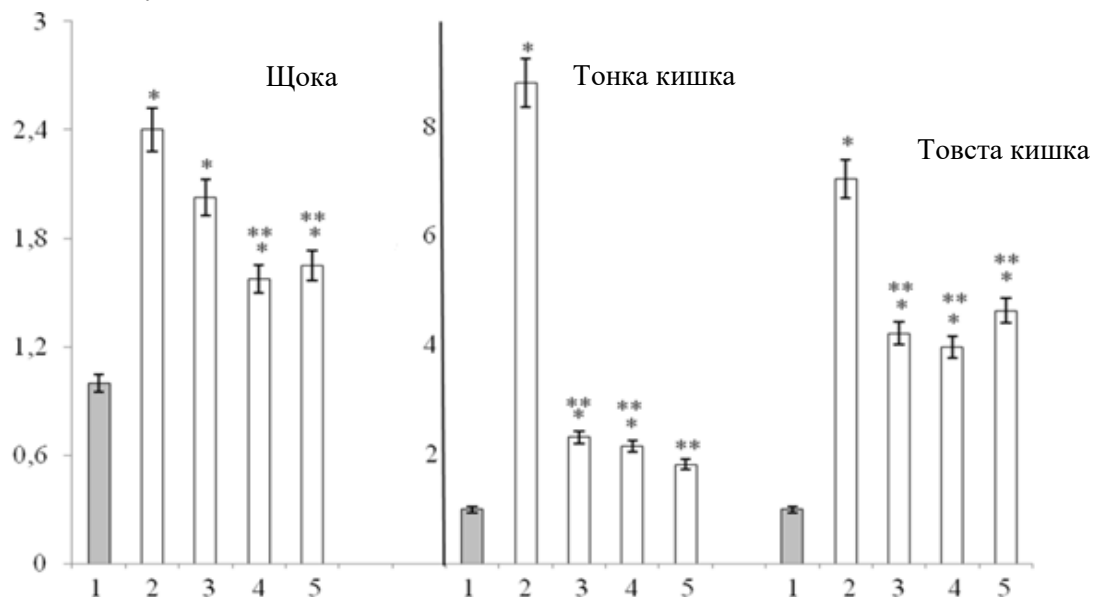


Рис. 4.6 Вплив АДЗ на ступінь дисбіозу в слизових травного тракту щурів, які отримували ПСО (1–5 – див. рис. 4.1)

Видно, що у щурів, які отримували ПСО, у багато разів зростає ступінь дисбіозу: в слизовій щоки – в 2,4 раза, у слизовій тонкої кишки в – 9 разів, у слизовій товстої кишки – у 7 разів. Застосування АДЗ знижує ступінь дисбіозу в слизовій щоки на 31–35 % (при застосуванні АДЗ «Лізоцим-форте»). У слизовій тонкої і товстої кишок усі три, використані у наших експериментальних дослідженнях, АДЗ достовірно і досить значно знижують ступінь дисбіозу, причому найбільше в слизовій тонкої кишки (у 4–5 разів). У цій тканині найвираженішу антидисбіотичну дію проявив АДЗ «Лізоцим-форте».

Резюме до розділу 4.

У результаті проведеної нами низки експериментальних досліджень розроблено нормативно-технічну документацію для таблетованої та гелевої форми поліфункціонального антидисбіотичного засобу «Лізоцим-форте».

У даному розділі наведено результати досліджень впливу засобу «Лізоцим-форте» на стан великих слинних залоз експериментальних тварин та доведена його ефективність. Даний антидисбіотичний засіб знижує маркери запалення (вміст МДА та активність еластази), активність уреаз у гомогенатах привушних та підщелепових слинних залоз тварин. А також, завдяки засобу «Лізоцим-форте» вдалось підвищити активність лізоциму (у 6,6 раза) та знизити ступінь дисбіозу (у 8,6 раза) у гомогенатах підщелепових залоз піддослідних тварин.

Окрім цього, «Лізоцим-форте» виявив найвищу антиеластазну активність у слизових оболонках травного тракту щурів, у слизовій тонкої кишки істотно підвищив активність каталази до рівня контрольної групи, достовірно знизив рівень уреаз у слизовій оболонці щоки, підвищив у слизовій тонкої кишки активність лізоциму та знизив ступінь дисбіозу у цій тканині у порівнянні із дослідженими АДЗ.

Матеріали, викладені у розділі, висвітлені у публікації [102, 127] списку використаних джерел.

РОЗДІЛ 5

КЛІНІКО - ЛАБОРАТОРНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ

АДЗ «ЛІЗОЦИМ- ФОРТЕ» У ХВОРИХ З ЗАХВОРЮВАННЯМИ

СЛИННИХ ЗАЛОЗ У ПОЄДНАННІ ІЗ ПАТОЛОГІЄЮ

ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ

Гепатобіліарна патологія супроводжується такими захворюваннями, як пародонтит, глосит, гіпосалівація, гіперестезія емалі та дентину [87, 89, 89]. Було встановлено, що в патогенезі захворювань органів порожнини рота (твердих тканин зубів, ясен, пародонту, слинних залоз та інших), суттєву роль відіграють системні соматичні патології макроорганізму, що призводить до порушення стоматологічного гомеостазу та структурних уражень зубо-щелепової системи [57]. Великий вплив на стан органів порожнини рота відіграє ГБП [87]. Захворювання печінки та жовчного міхура займають провідне місце в патології людського організму. Взаємозв'язок між захворюваннями ГБП та стоматологічною патологією зумовлений порушенням бар'єрної та антимікробної функції печінки, внаслідок чого відбувається транслокація умовно-патогенних бактерій у органи та тканини організму людини, в тому числі і в порожнину рота [57]. Було доведено, що у хворих із захворюваннями печінки (неалкогольний стеатогепатит, хронічний гепатит, холецистит та інші) виявляли множинний карієс зубів, дистрофічно-запальні процеси в пародонті та слинних залозах, які корелювали з тяжкістю основного захворювання [74, 75, 89]. Також відомо, що стан тканин ротової порожнини значною мірою залежить від функціональної активності слинних залоз [10].

5.1 Біохімічне дослідження сироватки крові та клінічне дослідження стану порожнини рота хворих із сіалоаденітом привушної залози на тлі ГБП

Серед оглянутих пацієнтів з ГБП, зокрема хворих на хронічний холецистит, у 19 осіб діагностовано гострий сіалоаденіт. Супутні хвороби, які виникають при захворюваннях гепатобіліарної системи, послаблюють захисні сили організму та створюють предумови виникнення захворювань різних органів та систем, в тому числі і слинних залоз. Для детального аналізу впливу цих патологій на організм людини, було проведено порівняльну характеристику показників біохімічного дослідження сироватки крові та клінічних індексів порожнини рота.

Показники печінкових маркерів в сироватці крові суттєво підвищені у хворих з ГБП та хворих з ГБП та гострим сіалоаденітом (табл. 5.1).

Вміст ЗБ у хворих з хронічним холециститом, так як і у пацієнтів з гострим сіалоаденітом на тлі хронічного холециститу, суттєво відрізнявся від даних групи контролю у 2,7 рази ($p < 0,01$).

У хворих на хронічний холецистит та хворих на гострий сіалоаденіт у поєднанні з хронічним холециститом активність АсАТ у сироватці крові достовірно ($p < 0,01$) вища у 1,9 рази та 2 рази відповідно, ніж у групі контролю. Таку ж тенденцію до суттєвого зростання активності АлАТ спостерігали у хворих з хронічним холециститом та хворих на гострий сіалоаденіт у поєднанні з хронічним холециститом, а саме 2,5 рази ($p < 0,01$) та 2,3 рази ($p < 0,01$) у порівнянні з показником у групі контролю.

У зразках сироватки крові пацієнтів з сіалоаденітом на тлі хронічного холециститу та хворих з лише хронічним холециститом показники активності ЛФ були достовірно ($p < 0,01$) вищими, ніж у контрольній групі.

Досліджувані показники сироватки крові у хворих з ГБП та ГБП з сіалоаденітом суттєво не відрізнялися

Таблиця 5.1

**Печінкові маркери в сироватці крові хворих на гострий сіалоаденіт
на тлі хронічного холециститу та хворих на хронічний холецистит**

Показники	Контрольна група (n=11)	Хворі на хронічний холецистит (n=10)	Хворі на гострий сіалоаденіт+хронічний холецистит (n=19)
вміст ЗБ, мк-моль/л	29,91±1,70	81,80±4,99**	81,53±4,14**
активність АсАТ, од/л	27,82±1,85	53,60±4,60**	59,05±3,50**
активність АлАТ, од/л	27,82±6,90	68,40±5,30**	65,05±3,59**
активність ЛФ, од/л	198,09±6,47	341,40±16,26**	316,58±10,16**

Примітка: ** – вірогідна різниця ($p<0,01$) з групою контролю.

Поряд з біохімічними дослідженнями було проведено оцінку стану органів та тканин порожнини рота (таблиця 5.2). Встановлено, що дані індексу Гріна-Вермільйона були найгіршими у групі хворих на гострий сіалоаденіт з хронічним холециститом ($2,06\pm0,11$ бала) та перевищували показники у групі контролю ($1,14\pm0,16$ бала при $p<0,01$) та результати хворих на хронічний холецистит ($1,40\pm0,15$ бала при $p<0,01$) (табл. 3.8).

Індекс гігієни Федорова-Володкіної був значно гіршим у хворих на гострий сіалоаденіт із хронічним холециститом ($3,27\pm0,23$ бала) й у 2 рази ($p<0,01$) перевищував дані групи контролю і у 1,3 рази ($p<0,01$) дані пацієнтів з хронічним холециститом.

Ступінь гіпосалівації був найбільше розвинутий у пацієнтів із гострим сіалоаденітом на тлі хронічного холециститу ($84,21\pm8,37$ %) та суттєво ($p<0,01$) різнився з даними групи хворих на хронічний холецистит

(30,00±14,49 %) і осіб групи контролю. Також, у хворих на хронічний холецистит ступінь гіпосалівації був суттєво ($p<0,05$) більшим ніж результат у групі контролю.

Таблиця 5.2

Індекси гігієни порожнини рота та показники слиновиділення у хворих на гострий сіалоаденіт на тлі хронічного холециститу та хворих на хронічний холецистит

Показники	Контрольна група (n=11)	Хворі на хронічний холецистит (n=10)	Хворі на гострий сіалоаденіт + хронічний холецистит (n=19)
ОНІ-S, Бали	1,14±0,16	1,40±0,15	2,06±0,11**##
індекс Федорова-Володкіної, бали	1,62±0,30	2,50±0,23**	3,27±0,23**#
гіпосалівація, %	0,00	30,00±14,49*	84,21±8,37**##
ксеростомія, %	0,00	0,00	16,32±10,10*#

Примітки: * – наявна вірогідна різниця ($p<0,05$) з групою контролю. ** – наявна вірогідна різниця ($p<0,01$) з групою контролю. # – наявна вірогідна різниця ($p<0,05$) з групою хворих на хронічний холецистит. ## – наявна вірогідна різниця ($p<0,01$) з групою хворих на хронічний холецистит.

Виражену ксеростомію спостерігали лише у хворих на гострий сіалоаденіт з хронічним холециститом (16,32±10,10 %), а в інших групах цю патологію не виявляли.

Під час опитування пацієнти найчастіше скаржилися на патологічні прояви, пов'язані із захворюваннями гепатобіліарної системи, а саме: підвищення температури тіла, загальна слабкість, нудота та блювання, у 7 % пацієнтів спостерігали ознаки жовтяниці.

У хворих, в яких діагностовано гострий сіалоаденіт на тлі хронічного холециститу спостерігали симетричну припухлість у ділянці привушних слинних залоз, болісну при пальпації. Оглянуті нами хворі скаржилися на біль за вухом, сухість, неприємний присмак в порожнині рота.

Отже, при клінічному дослідженні виявили, незадовільний рівень гігієни порожнини рота у хворих з гострим сіалоаденітом на тлі хронічного холециститу та у пацієнтів з хронічним холециститом, а також розвиток гіпосалівації та ксеростомії внаслідок чого, мікробний фактор переважає над захисними властивостями зокрема ротової рідини. А також встановили, що стоматологічний статус значно гірший у хворих на гострий сіалоаденіт із хронічним холециститом.

5.2 Зміни біохімічних показників ротової рідини у хворих з аліментарним сіалозом на тлі ГБП під впливом АДЗ «Лізоцим-форте»

Для оцінки результатів впливу АДЗ «Лізоцим-форте» на біохімічні та клінічні параметри було проведено лікування 66 хворих у яких діагностовано аліментарний сіалоз на тлі захворювань гепатобіліарної системи, яких розділили на дві групи: основну групу (36) та групу порівняння (30), а для співставлення результатів використали дані 24 практично здорових осіб. (див. розділ 2).

У таблиці 5.3 представлено результати визначення у ротовій рідині вміст МДА, активність каталази, антиоксидантного захисту (АПІ) у хворих з аліментарним сіалозом слинних залоз на тлі ГБП.

Результати дослідження свідчать, що рівень МДА у ротовій рідині у хворих основної групи та групи порівняння до лікування був суттєво вищим у 2,2 раза ($p < 0,05$) та у 2,1 раза ($p < 0,05$) відповідно, порівняно з показниками групи контролю, що свідчить про збільшення запального процесу у слинних залозах. Одразу після лікування рівень МДА в основній групі вірогідно знизився у 1,9 раза ($p < 0,05$) порівняно з даними до лікування. У групі

порівняння різниця після лікування, також, була значною у 1,2 раза ($p<0,05$), від результату до лікування, однак, достовірно відрізнялася від показника у основній групі у 1,5 раза ($p<0,05$).

Таблиця 5.3

**Динаміка рівня МДА, активності каталази та АПІ у ротовій рідині
хворих із аліментарним сіалозом на тлі ГБП внаслідок дії
АДЗ «Лізоцим-форте» ($M\pm m$)**

Показники	Терміни спостереження	Основна група n=36	Група порівняння n=30	Контрольна група n=24
вміст МДА, ммоль/кг	до лікування	0,41±0,005*	0,40±0,006*	0,19±0,03
	3 тижні після лікування	0,22±0,007#	0,33±0,02*# °	
	6 міс. після лікування	0,21±0,005#	0,34±0,02*# °	
активність каталази, мк-кат/кг	до лікування	0,11±0,03*	0,11±0,02*	0,25±0,006
	3 тижні після лікування	0,23±0,005#	0,16±0,03* °	
	6 міс. після лікування	0,25±0,003#	0,16±0,003* °	
АПІ, од	до лікування	2,45±0,06*	2,46±0,06*	4,08±0,07
	3 тижні після лікування	4,15±0,06#	2,77±0,08*# °	
	6 міс. після лікування	4,16±0,07#	3,29±0,14*# °	

Примітки: * – показник вірогідності ($p<0,05$) порівняно із контрольною групою. # – показник вірогідності ($p<0,05$) у порівнянні з показниками до лікування. ° – показник вірогідності ($p<0,05$) між основною групою та групою порівняння.

Через 6 місяців після лікування рівень МДА у ротовій рідині хворих основної групи суттєво зменшився у 2 раза (з 0,41±0,005 ммоль/кг до 0,21±0,005 ммоль/кг при $p<0,05$), а у хворих групи порівняння значення цього показника хоч і зменшилось у 1,2 раза (з 0,40±0,006 ммоль/кг до 0,34±0,02

ммоль/кг при $p < 0,05$) порівняно з показниками до лікування, проте вірогідно відрізнялося від результату у основній групі. Базове лікування знижує запальний процес в СЗ, проте, у осіб основної групи, у якій використовували окрім основного лікування, препарат «Лізоцим-форте», рівень МДА є більш вірогідно наближеним до показників у групі практично здорових осіб.

Активність каталази у ротовій рідині хворих у обох групах до лікування була значно нижчою (у 2,3 раза ($p < 0,05$)) порівняно з даними групи контролю. Через 3 тижні після проведеної терапії, активність цього ферменту достовірно зросла у основній групі у 2,1 раза (з $0,11 \pm 0,030$ мк-кат/кг до $23 \pm 0,005$ мк-кат/кг при $p < 0,05$), а у групі порівняння у 1,5 раза (з $0,11 \pm 0,02$ мк-кат/кг до $0,16 \pm 0,03$ мк-кат/кг при $p > 0,05$). Через 6 місяців після лікування активність цього ферменту у основній групі збільшилась у 2,3 раза (з $0,11 \pm 0,030$ мк-кат/кг до $23 \pm 0,005$ мк-кат/кг при $p < 0,05$) у порівнянні із значенням до лікування, а у групі порівняння залишалась на цьому ж рівні ($0,16 \pm 0,003$ мк-кат/кг) та вірогідно різнилась з даними основної групи.

Про стан окисно-відновних процесів у порожнині рота свідчать дані АПІ. До лікування у хворих основної групи та групи порівняння показники цього індексу були значно меншими у 1,7 раза ($p < 0,05$) відносно результатів осіб у групі контролю. Одразу після терапії значення АПІ у хворих основної групи зросло у 1,7 ($p < 0,05$) раза та у групі порівняння у 1,1 ($p < 0,05$) раза. Через 6 місяців після лікування дані АПІ у хворих основної групи становили $4,16 \pm 0,07$ од та були суттєво вищими порівняно з результатами до лікування. У пацієнтів групи порівняння через півроку після терапії значення індексу було $3,29 \pm 0,14$ од, що хоч і різнилося від даних отриманих до лікування, однак, вірогідно різнилося ($p < 0,05$) від результатів хворих основної групи та осіб у групі контролю.

Дослідження біохімічних показників, які характеризують СД наведені у таблиці 5.4. Показники активності уреазу у ротовій рідині хворих основної групи та групи порівняння до лікування були збільшеними відносно до даних осіб групи контролю у 3,9 раза ($p < 0,05$) та 3,7 ($p < 0,05$) раза відповідно, що

свідчить про розвиток дисбіозу у порожнині рота. Одразу після лікування активність уреазу у основній групі зменшилась на 87,5 % ($p < 0,05$), а у групі порівняння на 53,8 % ($p < 0,05$). Різниця у показниках активності цього ферменту між хворими вказаних груп становила 33,7 % ($p < 0,05$). Через 6 місяців після проведеної терапії рівень активності уреазу у хворих основної групи знизився у 3,9 раза (від $0,27 \pm 0,004$ мк-кат/кг до $0,07 \pm 0,002$ мк-кат/кг при $p < 0,05$) та наближався до показників осіб групи контролю, а у групі порівняння ця різниця становила 2,7 раза (з $0,26 \pm 0,01$ мк-кат/кг до $0,10 \pm 0,01$ мк-кат/кг при $p < 0,05$) та суттєво відрізнялася від даних пацієнтів основної групи.

При аналізі результатів визначення активності лізоциму у ротовій рідині хворих на аліментарний сіалоз на тлі ГБП та її динаміки при застосуванні АДЗ «Лізоцим-форте» виявили, що активність цього ферменту значно нижча у хворих основної групи (у 3,5 раза ($p < 0,05$)) та групи порівняння (3,6 раза ($p < 0,05$)) порівняно з даними осіб групи контролю, що свідчить про зниження рівня неспецифічного імунітету порожнини рота. Через 3 тижні після лікування показник активності лізоциму у основній групі збільшився у 3,5 раза (від $44,83 \pm 0,60$ од/л до $154,5 \pm 2,01$ од/л при $p < 0,05$) та у групі порівняння у 2,4 раза (з $44,20 \pm 0,92$ од/л до $105,3 \pm 3,01$ од/л при $p < 0,05$), що у 1,1 раза менше від значення у хворих основної групи.

Через півроку активність лізоциму ротової рідини хворих основної групи та групи порівняння зросла, проте у пацієнтів, які отримували АДЗ «Лізоцим-форте» результати суттєво різнилися з даними до лікування та не відрізнялися від показників осіб групи контролю, на відміну від результатів отриманих у пацієнтів групи порівняння.

Визначення СД ротової рідини засвідчило зростання його рівня у хворих основної групи у 6,5 раза ($p < 0,05$) та групи порівняння у 6,3 раза ($p < 0,05$) відносно результату осіб групи контролю.

Таблиця 5.4

**Динаміка активності уреазу, лізоциму та СД у ротовій рідині
хворих із аліментарним сіалозом на тлі ГБП внаслідок дії**

АДЗ «Лізоцим-форте» (M±m)

Показники	Терміни спостереження	Основна група n=36	Група порівняння n=30	Контрольна група n=24
активність уреазу, мк-кат/кг	до лікування	0,27±0,004*	0,26±0,01*	0,07±0,003
	3 тижні після лікування	0,08±0,003#	0,13±0,01*# °	
	6 міс. після лікування	0,07±0,002#	0,10±0,01# °	
активність лізоциму, од/л	до лікування	44,83±0,60*	44,20±0,92*	158,6±1,87
	3 тижні після лікування	154,5±2,01#	105,3±3,01*#°	
	6 міс. після лікування	156,2±1,92#	111,4±2,47*#°	
СД, од	до лікування	7,09±0,05*	6,96±0,06*	1,10±0,03
	3 тижні після лікування	1,83±0,08#*	4,24±0,06*# °	
	6 міс. після лікування	1,81±0,05#*	4,17±0,05*# °	

Примітки: * – показник вірогідності ($p<0,05$) порівняно із контрольною групою. # – показник вірогідності ($p<0,05$) у порівнянні з показниками до лікування. ° – показник вірогідності ($p<0,05$) між основною групою та групою порівняння.

Застосування АДЗ «Лізоцим-форте» у комплексному лікуванні хворих з аліментарним сіалозом на тлі ГБП призвело до зниження СД у ротовій рідині у 3,8 раза (від 7,09±0,05 од до 1,83±0,08 од при $p<0,05$), а у хворих, яким проводили базове лікування – у 1,6 раза (з 6,96±0,06 од до 4,24±0,06 од при $p<0,05$).

Через 6 місяців СД у ротовій рідині хворих основної групи знизився у 4 раза ($p<0,05$) порівняно з показниками до лікування і наближувався до значень осіб групи контролю, а у пацієнтів групи порівняння – у 1,7 раза

($p < 0,05$). Результат СД у хворих групи порівняння після терапії вірогідно різнився з показниками основної групи та даними осіб групи контролю.

Результати проведених досліджень вказують на те, що застосування у комплексній терапії хворих з аліментарним сіалозом на тлі патології гепатобіліарної системи АДЗ «Лізоцим-форте» достовірно знижує рівень МДА та підвищує активність каталази у ротовій рідині та як наслідок веде до зростання антиоксидантно-прооксидантної рівноваги, визначенням, якої є АПІ. Також, використання цього засобу значно підвищує рівень лізоциму та знижує активність уреаз, що позитивно впливає на СД ротової рідини хворих.

5.3 Динаміка печінкових маркерів у сироватці крові хворих з аліментарним сіалозом на тлі ГБП при застосуванні АДЗ «Лізоцим-форте»

Згідно класифікації А.М. Солнцева і співавторів (1991), розрізняють наступні види сіалозів: ендокрині, нейрогені, пов'язані з порушеннями харчування (аліментарні), змішені та нез'ясованої етіології.

Аліментарні сіалози досить часто зустрічаються при захворюваннях шлунково-кишкового тракту (гепатитах, цирозах печінки).

У таблиці 5.5 представлені результати визначення печінкових маркерів: активність АЛАТ, АсАТ, ЛФ та вміст ЗБ в сироватці крові хворих з аліментарним сіалозом на тлі ГБП та їх зміни при застосуванні АДЗ «Лізоцим-форте» у різні терміни спостереження.

До лікування рівень ЗБ у сироватці крові хворих обох груп значно збільшений (в основній групі у 2,5 раза ($p < 0,05$) та у групі порівняння у 2,4 раза ($p < 0,05$)) порівняно з даними групи контролю. Одразу після пройденого лікування вміст ЗБ в основній групі зменшився у 2,3 ($p < 0,05$) раза, а у групі порівняння – у 1,4 раза ($p < 0,05$) відносно показників до лікування. Дані групи

порівняння вірогідно відрізнялися від значень основної групи у 1,6 раза ($p<0,05$) та групи контролю у 1,7 раза ($p<0,05$).

Таблиця 5.5

Динаміка печінкових маркерів у сироватці крові хворих з аліментарним сіалозом на тлі ГБП ($M\pm m$)

Показники	Терміни спостереження	Основна група (n=36)	Група порівняння (n=30)	Контрольна група (n=24)
вміст ЗБ, мкмоль/л	до лікування	40,94±0,52*	39,93±0,59*	16,96±0,27
	3 тижні після лікування	17,37±0,31#	28,89±0,08*#°	
	6 міс. після лікування	17,17±0,24#	27,19±0,72*# °	
активність АЛАТ, од/л	до лікування	37,08±0,44*	36,70±0,51*	24,21±0,25
	3 тижні після лікування	24,53±0,19#	29,30±0,47*# °	
	6 міс. після лікування	24,33±0,17#	27,60±0,46*#°	
активність АсАТ, од/л	до лікування	57,10±1,45*	57,10±1,45*	24,29±0,24
	3 тижні після лікування	24,67±0,19#	32,80±0,50*#°	
	6 міс. після лікування	24,22±0,16#	31,33±0,70*#°	
активність ЛФ, од/л	до лікування	69,50±1,004*	67,97±1,50*	31,88±0,71
	3 тижні після лікування	32,08±0,33#	47,83±0,59*#°	
	6 міс. після лікування	31,92±0,34#	44,60±1,23*#°	

Примітки: * – показник вірогідності ($p<0,05$) порівняно із контрольною групою. # – показник вірогідності ($p<0,05$) у порівнянні з показниками до лікування. ° – показник вірогідності ($p<0,05$) між основною групою та групою порівняння.

Через півроку після терапії показник ЗБ у хворих, які приймали АДЗ «Лізоцим-форте» зменшився у 2,4 раза (з 40,94±0,52 мкмоль/л до 17,17±0,24 мкмоль/л при $p<0,05$) та наближався до даних групи контролю. У пацієнтів

групи порівняння через 6 місяців після лікування вміст ЗБ зменшився у 1,5 раза (з $39,93 \pm 0,59$ мкмоль/л до $27,19 \pm 0,72$ мкмоль/л при $p < 0,05$), однак, отриманий результат суттєво різнився від значень хворих у основній та контрольній групах.

Активність АлАТ сироватки крові пацієнтів у основній групі та групі порівняння була значно вища відносно даних осіб групи контролю (у 1,6 раза та 1,7 раза відповідно). Через 3 тижні після лікування активність цього ферменту у сироватці крові хворих основної групи знизилася у 1,5 раза ($p < 0,05$) та у хворих групи порівняння – у 1,2 раза ($p < 0,05$). Через 6 місяців після проведеної терапії активність АлАТ у хворих основної групи наближалася до даних осіб групи контролю та вірогідно різнилася з результатами отриманих у пацієнтів групи порівняння ($24,33 \pm 0,17$ од/л проти $27,60 \pm 0,46$ од/л при $p < 0,05$).

Результати визначення активності АсАТ в сироватці крові хворих вказують на її вірогідне зростання у хворих основної групи ($57,10 \pm 1,45$ од/л) та групи порівняння ($57,10 \pm 1,45$ од/л). Через 3 тижні після проведеного лікування у пацієнтів основної групи активність ферменту зменшилась у 2,3 раза ($p < 0,05$), а у групі порівняння у 1,7 раза ($p < 0,05$). Через 6 місяців активність АсАт у сироватці крові хворих, які приймали АДЗ «Лізоцим-форте» становила $24,22 \pm 0,16$ од/л й наблизилась до значень осіб групи контролю ($24,29 \pm 0,24$ од/л) та суттєво різнилася з показником хворих, які отримували тільки базову терапію ($31,33 \pm 0,70$ од/л).

У хворих активність ЛФ у сироватці крові була збільшена в 2,2 раза ($p < 0,05$) у основній групі та 2,1 раза ($p < 0,05$) у групі порівняння. Одразу після лікування активність ЛФ у основній групі знизилася у 2,1 раза ($p < 0,05$), а у групі порівняння у 1,4 раза ($p < 0,05$). Через півроку після проведеної терапії активність ферменту у сироватці крові пацієнтів основної групи та групи порівняння суттєво різнилася з даними до лікування, проте, відзначали суттєву відмінність між результатами цих двох груп.

Отримані результати досліджень свідчать про те, що включення АДЗ «Лізоцим-форте» до комплексного лікування хворих з захворюванням СЗ на тлі ГБП має значно позитивніші результати порівняно з застосуванням тільки базової терапії.

5.4 Вплив АДЗ «Лізоцим-форте» на фізичні властивості ротової рідини хворих з аліментарними сіалозом на тлі ГБП

Про функціональний стан СЗ свідчать швидкість слиновиділення та рН ротової рідини, що є надважливим питанням при дослідженні хворих з аліментарними сіалозом на тлі ГБП. Одним з визначальних чинників, що сприяє порушенню місцевих механізмів захисту порожнини рота в осіб із ГБП є зниження слиновиділення, спричинене впливом фонового захворювання, що безпосередньо впливає на виникнення та інтенсивність запальних та дистрофічних явищ у слинних залозах.

Слина має значний вплив на підтримку гомеостазу органів порожнини рота. Соматичні захворювання, медикаментозні середники, несприятливі впливи навколишнього середовища, екстремальні ситуації, характер харчування можуть змінювати склад і властивості ротової рідини, що призводить до погіршення самоочищення органів порожнини рота, впливає на активність ферментів і мікрофлори, сприяє посиленому утворенню зубних відкладень. При гіпосалівації, знижується очисна здатність слини, її протимікробна, буферна та ремінералізуюча функції.

Результати вивчення швидкості слиновиділення та рН ротової рідини, у хворих з аліментарним сіалозом на тлі ГБП наведені у таблиці 5.6. Отримані дані засвідчують, що у пацієнтів обох груп до лікування, швидкість слиновиділення була значно знижена порівняно до даних осіб групи контролю.

Таблиця 5.6

Динаміка фізичних критеріїв ротової рідини хворих з аліментарним сіалозом на тлі ГБП під впливом АДЗ «Лізоцим-форте» ($M \pm m$)

Показники	Терміни спостереження	Основна група (n=36)	Група порівняння (n=30)	Контрольна група (n=24)
швидкість салівації, мл/хв	до лікування	$0,41 \pm 0,002^*$	$0,43 \pm 0,002^*$	$0,62 \pm 0,04$
	через 3 тижні після лікування	$0,60 \pm 0,03^\#$	$0,50 \pm 0,02^{*\#^\circ}$	
	6 міс. після лікування	$0,61 \pm 0,02^\#$	$0,49 \pm 0,02^{*\#^\circ}$	
рН ротової рідини	до лікування	$5,42 \pm 0,015^*$	$5,43 \pm 0,17^*$	$6,70 \pm 0,02$
	через 3 тижні після лікування	$6,68 \pm 0,02^\#$	$6,18 \pm 0,02^{*\#^\circ}$	
	6 міс. після лікування	$6,69 \pm 0,02^\#$	$6,21 \pm 0,02^{*\#^\circ}$	

Примітки: * – показник вірогідності ($p < 0,05$) порівняно із контрольною групою. # – показник вірогідності ($p < 0,05$) у порівнянні з показниками до лікування. ° – показник вірогідності ($p < 0,05$) між основною групою та групою порівняння.

Через 3 тижні після проведеного лікування у хворих основної групи швидкість салівації зросла до $0,60 \pm 0,03$ мл/хв, а через 6 місяців значення цього показника сягнуло позначки $0,61 \pm 0,02$ мл/хв, що наближало його до даних осіб групи контролю ($0,62 \pm 0,04$ мл/хв) та суттєво різнилося з показником до лікування. Результат проведеної терапії у пацієнтів групи порівняння також мав позитивну динаміку, проте, значно менше виражену. Дані хворих, які отримували тільки базову терапію суттєво різнилися у 1,2 раза від показників пацієнтів у комплексному лікуванні яких, застосовували АДЗ «Лізоцим-форте».

Результати дослідження рН ротової рідини у обстежуваних осіб вказали на зниження рН ротової рідини у обох групах у 1,2 раза ($p < 0,05$) порівняно з даними групи контролю.

Показник визначення рН ротової рідини у хворих основної групи одразу після лікування значно зріс у 1,2 раза (від $5,42 \pm 0,015$ до $6,68 \pm 0,02$ при, $p < 0,05$) і через півроку результат залишався стійким ($6,69 \pm 0,02$). У групі порівняння значення рН через 3 тижні ($6,18 \pm 0,02$) та через 6 місяців ($6,18 \pm 0,02$) після терапії також зросло, однак вони все, ще суттєво різнилися з даними осіб групи контролю ($6,70 \pm 0,02$; $p < 0,05$) та хворих основної групи.

Проведені дослідження демонструють нам стоматопротекторну ефективність АДЗ «Лізоцим-форте», при порушенні функціонального стану СЗ.

Матеріали, викладені у розділі, висвітлені у публікації [32] списку використаних джерел.

Резюме до розділу 5

Захворювання гепатобіліарної системи є значним обтяжуючим фактором, який впливає на перебіг захворювання СЗ. Результати досліджень вказують на те, що у хворих з сіалoadенітом та аліментарним сіалозом на тлі ГБП у сироватці крові та ротовій рідині суттєво зростають маркери, які характерні при розвитку запального процесу, зміщуються у негативну сторону фізико-хімічні характеристики ротової рідини. Для цієї групи хворих характерне порушення антиоксидантно-прооксидантної рівноваги, що відображається у погіршенні значень АПІ та зростання СД.

Застосування у комплексній терапії захворювань СЗ, зокрема аліментарного сіалозу на тлі ГБП, АДЗ «Лізоцим-форте» позитивно вплинуло на фізико-хімічні показники ротової рідини та сироватки крові. Отриманий виражений позитивний результат вдалося зберегти тривалий термін, що суттєво відрізнялося від результатів отриманих у групі хворих, де застосовували лише базову терапію.

РОЗДІЛ 6

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ АДЗ «ЛІЗОЦИМ-ФОРТЕ» У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ІЗ АЛІМЕНТАРНИМ СІАЛОЗОМ СЛИННИХ ЗАЛОЗ НА ТЛІ ГБП

За даними експериментальних та клініко-лабораторних методів дослідження (розділ 3 та 4) найбільш ефективним АДЗ виявився препарат «Лізоцим-форте».

Ефективність терапії ґрунтується на результатах досліджень стоматологічних індексів, даних УЗД слинних залоз до та після лікування хворих основної групи та групи порівняння, що характеризують стан здоров'я пацієнта на різних етапах його обстеження після проведення комплексного лікування ГБП. Найближчі результати дослідження оцінювали через 3 тижні після початку лікування ГБП.

У результаті визначення рівня лізоциму у великих (привушної та підщелепової) слинних залозах ми спостерігали зниження в них його активності, збільшення рівня уреаз (мікробного обсіменіння) і ступеню дисбіозу. В результаті цього, стає зрозумілою необхідність усунення дефіциту лізоциму в слинних залозах для того, щоб забезпечити достатній рівень тканинного імунітету.

В якості компенсації дефіциту лізоциму в слинних залозах та як наслідок усунення орального дисбіозу, покращення стоматологічного статусу, відновлення орального гомеостазу органів порожнини рота у хворих на тлі ГБП нами було запропоновано використовувати антидисбіотичний «Лізоцим-форте», який захищений від патогенної дії протеаз.

Таблетований «Лізоцим-форте» дозволений Міністерством охорони здоров'я. Додаток дієтичний «Лізоцим-форте». Технічні умови. ТУ У 10.8-37420386-004:2016. Висновок МОЗУ № 602-123-202/5734 від 22.12.2016 р.

Приймаючи АДЗ «Лізоцим-форте» перорально по 2 таблетки тричі на добу впродовж 14 днів, не спостерігалось ніяких патологічних та алергічних

реакцій в організмі, що підтверджено дослідями у експериментальних та клінічних дослідженнях.

У даному розділі роботи представлено результати клінічних досліджень терапевтичної ефективності даного препарату у хворих на дистрофічні захворювання слинних залоз, які розвинулись на тлі зниженого імунного захисту у хворих з різними нозологіями гепатобіліарного тракту.

6.1 Клінічна ефективність АДЗ «Лізоцим-форте» при лікуванні хворих на дистрофічні захворювання слинних залоз

Для оцінки клінічної ефективності антидисбіотичного засобу «Лізоцим-форте» додослідження було залучено 66 осіб, з аліментарним сіалозом привушної та підщелепової СЗ на тлі ГБП. Для порівняння отриманих даних були обстежені 24 практично здорові особи.

Перед початком лікування в обох групах провели санацію порожнини рота. Усім пацієнтам було визначено стоматологічні індекси (ОНІ-S, РМА та РВІ), проведено професійну гігієну порожнини рота, здійснено стоматологічне лікування за показами та дано рекомендації по догляду за зубами та пародонтом.

Хворим, які знаходились на стаціонарному лікуванні було проведено комплексне лікування (антибіотикотерапію, дезінтоксикацію організму, призначено протизапальну та загальнозміцнюючу терапії) (розділ 2).

У результаті опитування у пацієнтів найчастіше були скарги, пов'язані із захворюваннями гепатобіліарної системи (підвищення температури тіла, загальна слабкість, біль у правому підребер'ї, відсутність апетиту, скарги на печію. У 7 % пацієнтів спостерігався розвиток жовтяниці, майже у всіх проявлялися нудота та блювання).

Клінічні симптоми у хворих з сіалозом слинних залоз

Симптом	Кількість хворих (n=66)	
	Абс.	%
Гіпосалівація	47	71,21
хронічна тріщина нижньої губи	11	16,67
асиметрія обличчя	39	59,09
гіперемія устя вивідної протоки привушної слинної залози	19	28,79
Ксеростомія	5	7,58
утруднене вживання їжі	25	37,88

При зовнішньоротовому стоматологічному обстеженні даних пацієнтів, які страждали від поєднання ГБП з сіалозом СЗ було виявлено порушення симетричності обличчя внаслідок двостороннього безболісного збільшення привушної слинної залози, згладженість носогубних складок.

При внутрішньоротовому обстеженні спостерігалось почервоніння вічка вивідної протоки слинної залози, зниження салівації, майже у всіх хворих була підвищена в'язкість слини, що, у свою чергу, знижує її функціональну активність. Слизова оболонка порожнини рота гіперміювана, поганого зволоження. Язик вкритий білим нальотом, червона облямівка губ покрита кірочками, у 16,67 % хворих наявна хронічна тріщина нижньої губи, погане зволоження органів порожнини рота.

При проведенні клініко-інструментального дослідження стану порожнини рота очевидно, що гігієнічні індекси в обстежуваних вказують на дуже низький рівень гігієни ротової порожнини.

За допомогою проведених клініко-лабораторних досліджень ми переконались, що при гіпосалівації збільшується ймовірність виникнення стоматологічних захворювань. У результаті зменшення об'єму слини знижується її кількість у ротовій порожнині, як наслідок, мікробний фактор

переважає над захисними властивостями порожнини рота. Також за експериментальними даними ми побачили, що кількість слиновиділення прямо залежить від стану гепатобіліарної системи.

Клінічна ефективність стоматопротекторної дії АДЗ «Лізоцим-форте» ґрунтувалась за результатами визначення стоматологічних індексів (РМА, РВІ та ОНІ-S), які визначались до лікування, відразу (через 3 тижні) та через 6 місяців після медикаментозної терапії.

У таблиці 6.2 представлені результати визначення стоматологічних індексів.

Нами проведений порівняльний аналіз динаміки показників стоматологічних індексів трьох груп обстежених осіб – основної, порівняльної та групи контролю до лікування, через 3 тижні та 6-ть місяців після лікування. Порівняльний аналіз показників стоматологічних індексів обстежених трьох груп проводили між пацієнтами відповідної підгрупи. Вірогідність різниць між обстеженими відповідних груп ($p > 0,05$).

Зворотній розвиток патологічного процесу у хворих після проведеного курсу лікування знайшов своє відображення в нормалізації показників клінічних та додаткових методів дослідження. Пацієнти основної групи, які додатково до основного лікування приймали «Лізоцим-форте» відзначали покращення загального самопочуття, зникнення неприємних відчуттів у порожнині рота: сухості, болю та кровоточивості ясен, неприємного запаху з рота, слизова оболонка ясен набула блідо-рожевого кольору, ущільнювалася, устя вивідної протоки привушної слинної залози без ознак патології, нормального кольору та зволоження.

Клінічна ефективність комплексного лікування хворих із хворобами слинних залоз та ГБП була підтверджена математичною оцінкою вірогідності отриманих результатів.

Як видно з даних таблиці 6.2 (через 3 тижні) від початку проведеного лікування значення індексу РВІ достовірно знизились у основній та порівняльній групах. Порівняння індексів РВІ між пацієнтами основної групи

та групи порівняння відразу після лікування показало найбільше зниження індексів РВІ, у порівнянні із значеннями до лікування, серед пацієнтів основної групи.

Таблиця 6.2

Динаміка клінічних індексів у хворих з захворюваннями слинних залоз та гепатобіліарної системи до та відразу після лікування ($M \pm m$)

	Терміни виконання	Основна група (n=36)	Група порівняння (n=30)	Контрольна група (n=24)
ОHI-S, бали	до лікування	$1,61 \pm 0,04^*$	$1,58 \pm 0,03^*$	$0,44 \pm 0,07$
	3 тижні після лікування	$0,15 \pm 0,02^{* \#}$	$0,36 \pm 0,04^{\# \circ}$	
РМА, %	до лікування	$47,19 \pm 1,93^*$	$46,36 \pm 1,91^*$	0
	3 тижні після лікування	$5,18 \pm 0,19^{* \#}$	$7,59 \pm 0,75^{* \# \circ}$	
РВІ, бали	до лікування	$1,79 \pm 0,04^*$	$1,83 \pm 0,03^*$	0
	3 тижні після лікування	$0,17 \pm 0,01^{* \#}$	$0,34 \pm 0,03^{* \# \circ}$	

Примітки: * – показник вірогідності ($p < 0,05$) порівняно із контрольною групою. # – показник вірогідності ($p < 0,05$) у порівнянні з показниками до лікування. # – показник вірогідності ($p < 0,05$) між основною групою та групою порівняння.

Результат дослідження: індекса ОHI-S у обох групах до лікування достовірно був збільшений, а саме у основній групі він підріс у 3,7 ($p < 0,05$) та групі порівняння у 3,6 ($p < 0,05$) рази, що свідчить про погану гігієну порожнини рота у даних людей. Відразу після закінчення медикаментозної терапії даний показник гігієни рота значно знизився у 10,7 ($p < 0,05$) рази у основній та у 4,4 ($p < 0,05$) у порівняльній групах та становив $0,15 \pm 0,02$ бала та $0,36 \pm 0,04$ бала відповідно (рисунок 6.1).

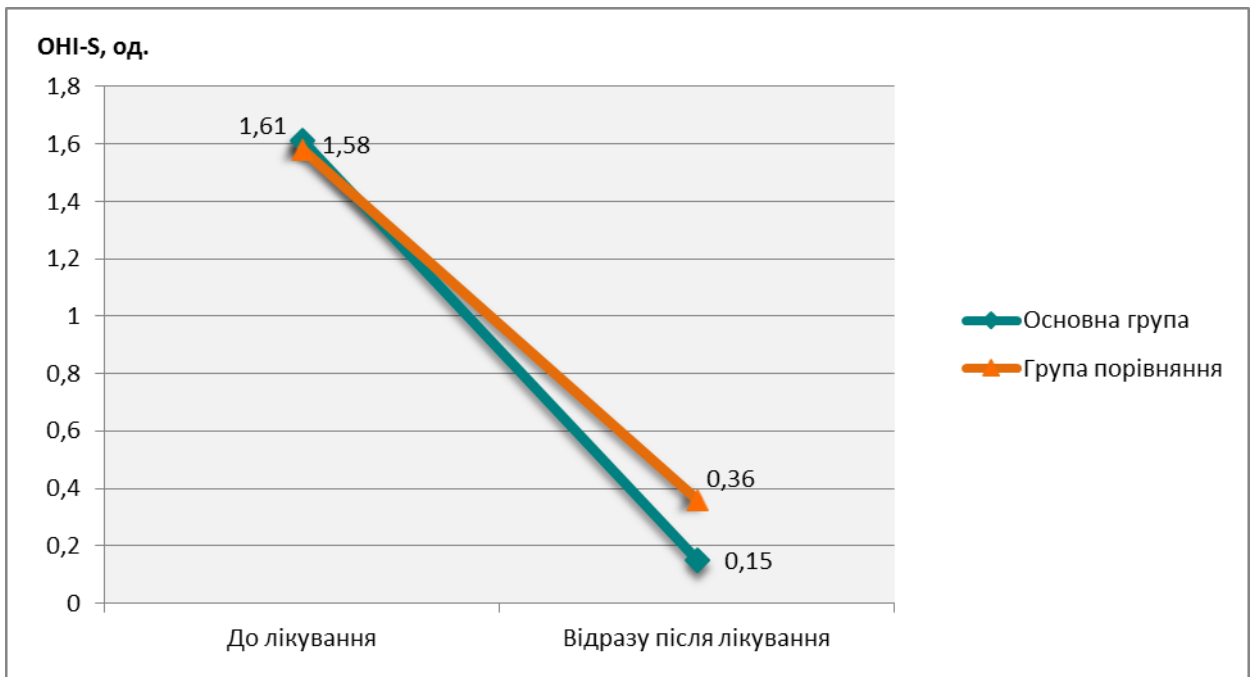


Рис. 6.1 Динаміка клінічного індексу ONI-S у хворих з захворюваннями слинних залоз та гепатобіліарної системи до та відразу після лікування

Індекс РМА у результаті досліджень був збільшений у двох групах у 47 ($p < 0,05$) та 46 ($p < 0,05$) разів. Після лікування рівень РМА у основній групі знизився у 9 ($p > 0,05$) разів та становив $5,18 \pm 0,19 \%$, у групі порівняння показник становив $7,59 \pm 0,75 \%$, що у 7,6 ($p < 0,05$) разів менше, ніж до лікування та на 68 % > основної групи (рисунок 6.2.)

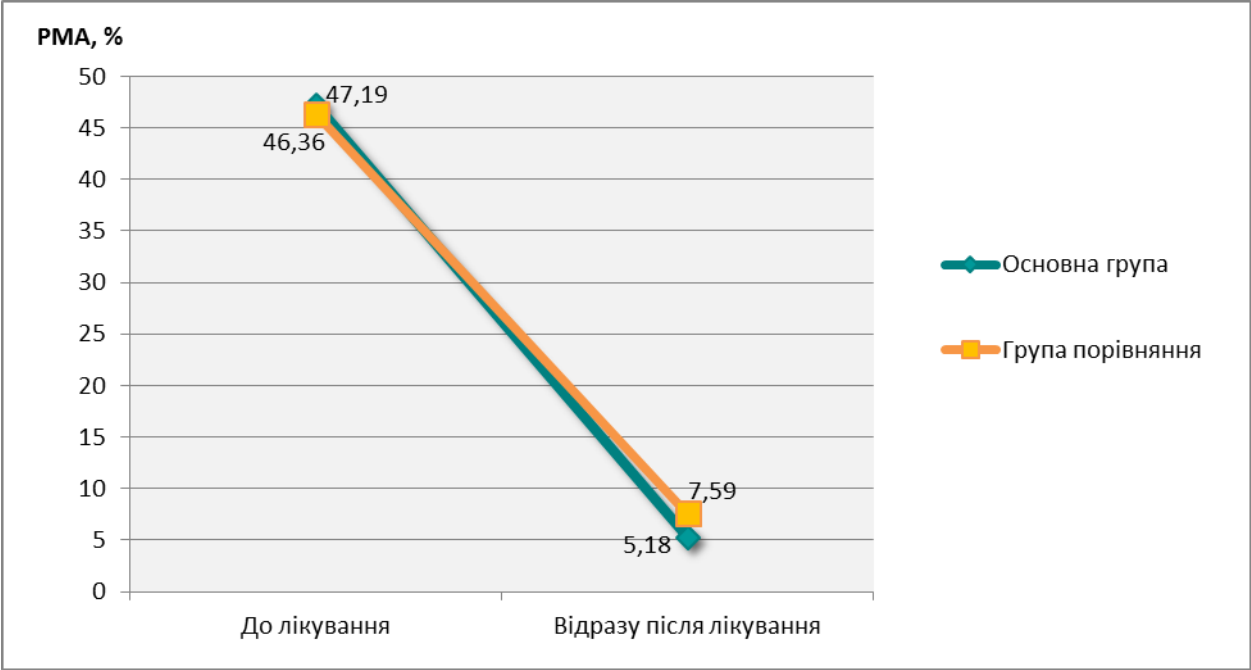


Рис. 6.2 Динаміка клінічного індексу PMA у хворих з захворюваннями слинних залоз та гепатобіліарної системи до та відразу після лікування

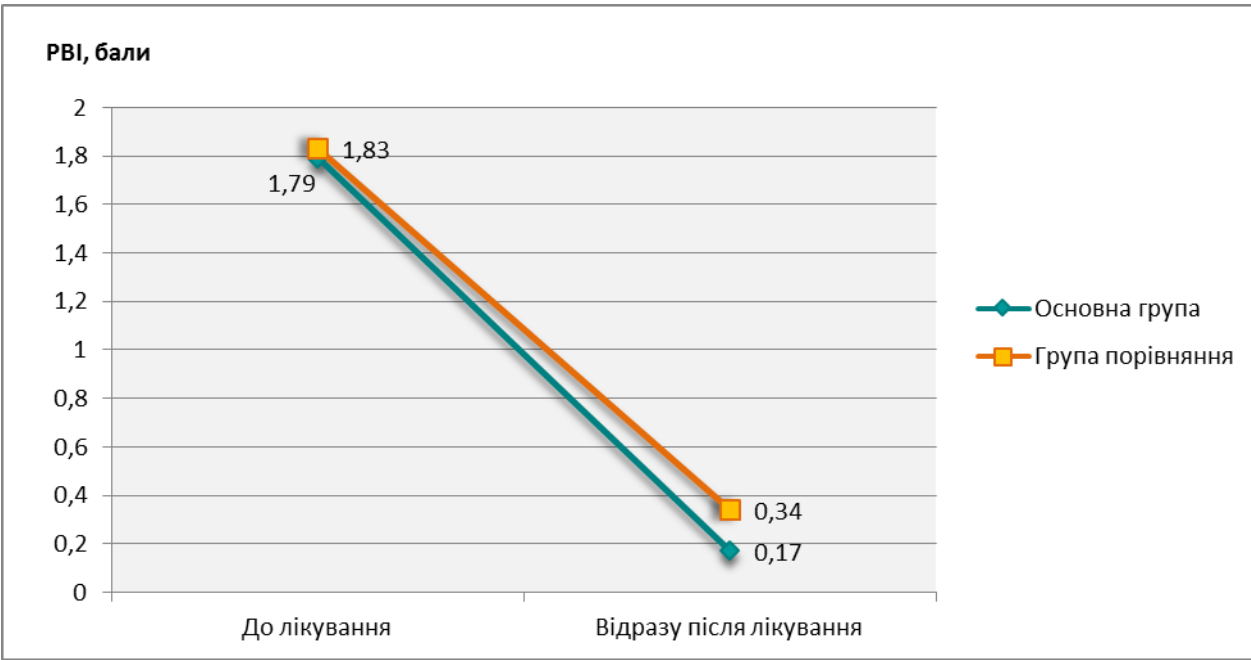


Рис 6.3 Динаміка клінічного індексу PBI у хворих з захворюваннями слинних залоз та гепатобіліарної системи до та відразу після лікування

До лікування величини індексу РВІ свідчили про наявність середнього ступеня кровоточивості ясен у хворих на ГБП та аліментарним сіалозом СЗ. Клінічна ефективність комплексного лікування хворих із хворобами пародонта та слинних залоз була підтверджена математичною оцінкою вірогідності отриманих результатів. Як видно з даних таблиці 6.1, через (3 тижні) після проведеного лікування значення індексу РВІ вірогідно знизились у двох групах. Найбільші показники зниження індексів РВІ були зареєстровані у пацієнтів основної групи, які знизились у 10,5 ($p < 0,05$) разів та становили $0,17 \pm 0,01$ бала. У групі порівняння рівень індексу кровоточивості зменшився у 5,4 ($p < 0,05$) разів, порівняно із показниками до лікування і становив $0,34 \pm 0,03$ бала (рисунок 6.3).

6.2 Віддалені результати спостереження стоматопротекторної ефективності АДЗ «Лізоцим-форте» у відновленні функціональної активності слинних залоз у хворих із захворюваннями гепатобіліарної системи

Стоматопротекторну дію препарату можна вважати у випадку зняття запального процесу, відсутності суб'єктивних ознак захворювання. Грунтуючись на лікувально-профілактичних властивостях АДЗ «Лізоцим-форте», що висвітлені в огляді літератури, а також опираючись на результати власних експериментальних досліджень (розділ 3, 4), можна стверджувати про високу ефективність АДЗ «Лізоцим-форте».

Суб'єктивно пацієнти відзначали відсутність неприємних відчуттів, печіння та набряку слизової оболонки ротової порожнини та неприємного запаху з порожнини рота. Об'єктивно: обличчя симетричне, пропорційне. Ясна мали блідо-рожевий колір, були щільні, не кровоточили при механічному подразненні. Слизова оболонка добре зволожена, вічка вивідної протоки привушної залози без видимої патології, з виділенням чистої слини без домішок слизу та поганого запаху.

Через 6 місяців після лікування (рисунок 6.4.) індекс ОНІ-S становив $0,21 \pm 0,02$ бала у основній та $0,42 \pm 0,03$ бала у групі порівняння.

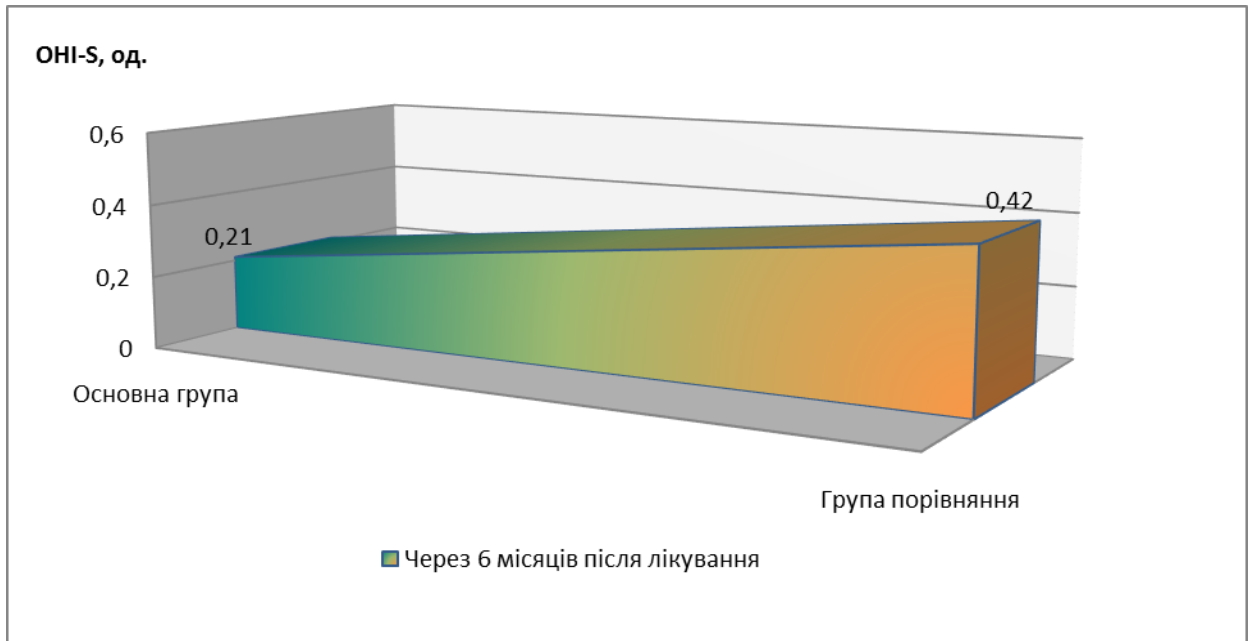


Рис. 6.4 Динаміка клінічного індексу ОНІ-S через 6-ть місяців після лікування

Індекс РМА (рисунок 6.5) у результаті досліджень був збільшений у двох групах у 4,7 ($p < 0,05$) та 4,6 ($p < 0,05$) рази. Через 6-ть місяців він становив 6 % та 9,39 % ($p < 0,05$) відповідно.

Індекс РВІ у віддалені терміни спостереження становив $0,26 \pm 0,03$ бала та $0,56 \pm 0,01$ бала (рисунок 6.6).

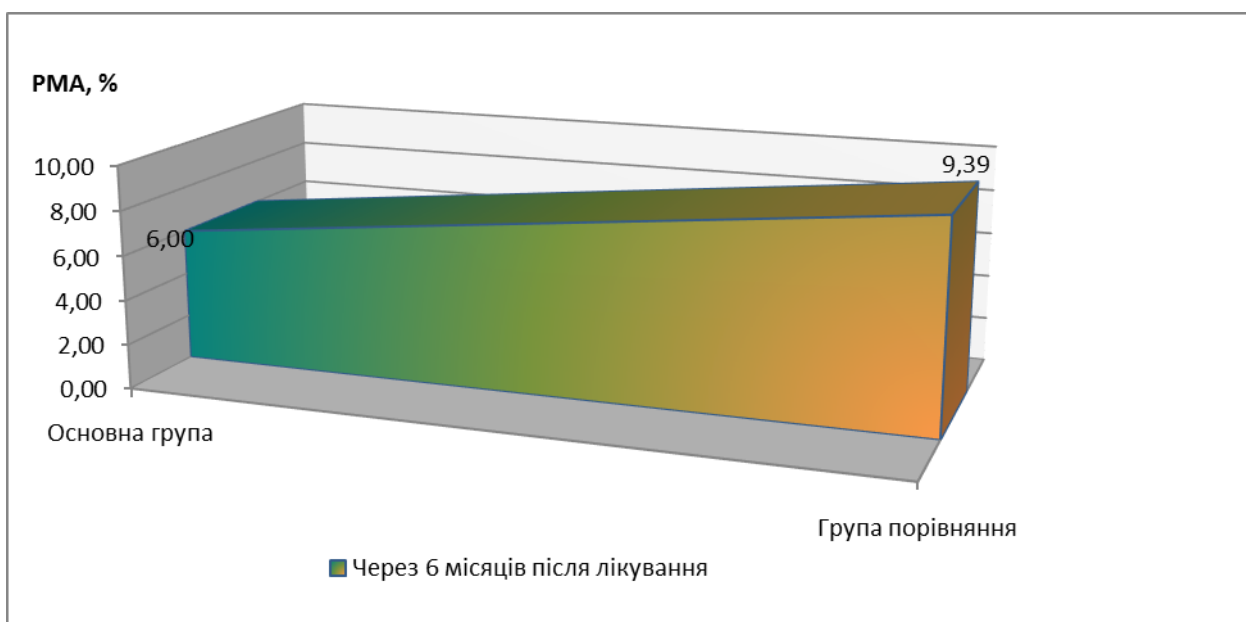


Рис. 6.5 Динаміка клінічного індексу RMA через 6-ть місяців після лікування

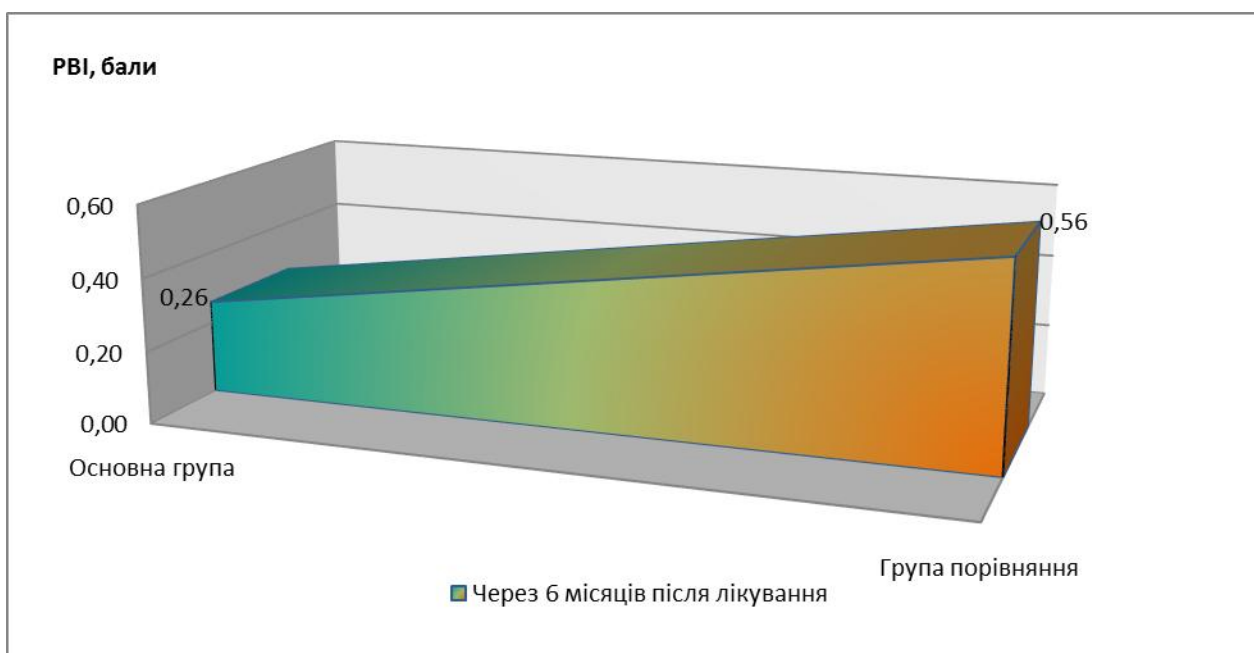


Рис. 6.6 Динаміка клінічного індексу RVI через 6-ть місяців після лікування

Таблиця 6.3

Динаміка клінічних індексів у хворих з захворюваннями слинних залоз та гепатобіліарної системи через 6 місяців після лікування ($M \pm m$)

	Основна група (n=36)	Група порівняння (n=30)	Контрольна група (n=24)
ОHI-S, бали	$0,21 \pm 0,02\#$	$0,42 \pm 0,03\#^{\circ}$	$0,44 \pm 0,07$
РМА, %	$6,00 \pm 0,29*\#$	$9,39 \pm 0,91*\#^{\circ}$	0
PBI, бали	$0,26 \pm 0,03*\#$	$0,56 \pm 0,01*\#^{\circ}$	0

Примітки: * – показник вірогідності ($p < 0,05$) порівняно із контрольною групою. # – показник вірогідності ($p < 0,05$) у порівнянні з показниками до лікування. # – показник вірогідності ($p < 0,05$) між основною групою та групою порівняння.

Дані результати проведеного обстеження (таблиця 6.3) показують високу стоматопротекторну ефективність АДЗ «Лізоцим-форте» на стан слинних залоз та тканин порожнини рота.

Клінічна ефективність комплексного лікування хворих із хворобами пародонта та слинних залоз була підтверджена математичною оцінкою вірогідності отриманих результатів.

За результатами УЗД слинних залоз та за клініко-лабораторними дослідженнями можна стверджувати, що використання препарату «Лізоцим-форте», як підтримуюча терапія значною мірою призупиняє розвиток патологічного процесу в слинних залозах і як наслідок органів порожнини рота і тим самим підвищує ефективність реабілітації хворих з ГБП.

6.3 Результати клінічної ефективності впливу АДЗ «Лізоцим-форте» на стан слинних залоз за даними УЗД

Виписка з історії хвороби №2583.

Хвора Л., 24 років, звернулась зі скаргами на сухість у порожнині рота, незначну припухлість у підщелеповій ділянці.

Об'єктивно: слизова в ділянці ясен та твердого піднебіння набрякла, гіперемійована, поганого зволоження. Вершини міжзубних сосочків згладжені. При зондуванні ясна кровоточать. Наявність зубних відкладень. Значення ясенних індексів: РМА – 25 %; РВІ – 1,9 бала; ГІ Гріна-Вермільйона – 1,9 бала. Заповнена карта стоматологічного хворого № 043. При зовнішньоротовому обстеженні – припухлість у підщелеповій ділянці, не болюча при пальпації, не змінена в кольорі.

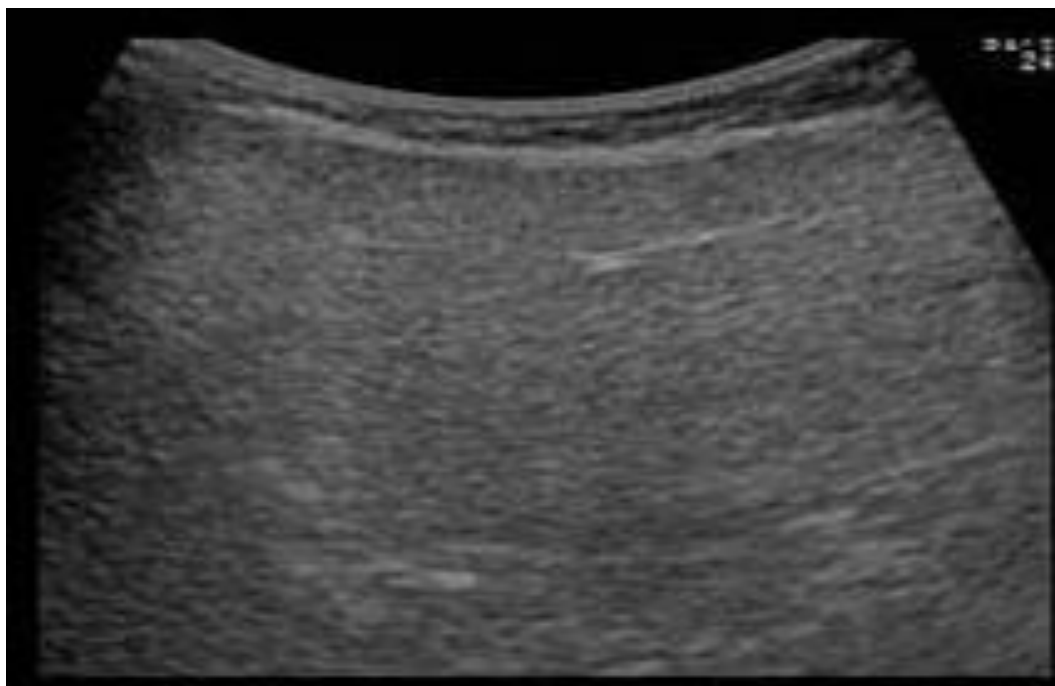


Рис. 6.7 Фото хворої Л., 24 роки. № 2583. Ds: аліментарний сіалоз лівої підщелепової залози. Стан до лікування

Проведено УЗД слинної залози. На знімку: патологічні зміни в паренхімі слинної залози (рисунок 6.7).

Діагноз: аліментарний сіалоз підщелепної слинної залози.

Лікування: санація порожнини рота; навчання правилам гігієни та догляду за зубами, професійна гігієна порожнини рота.

Консервативна терапія включала:

- лікування основного захворювання, яке викликало розвиток дистрофічних процесів у СЗ (лікування здійснювалось у стаціонарі терапевтичного відділення ЦРЛ м. Золочева);
- збільшення слиновиділення;
- електрофорез новокаїну, йоду;
- вітамінотерапія (вітаміни групи E);
- АДЗ «Лізоцим-форте» по 2 таблетки 3 рази на добу за 30 хв. до прийому їжі на протязі 14 днів.

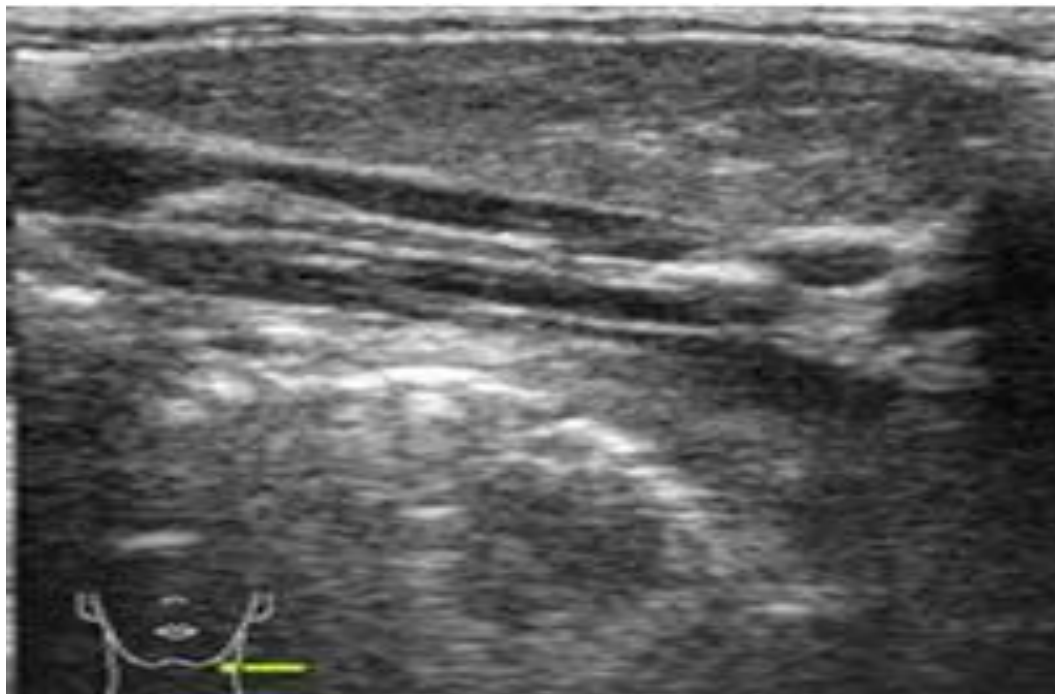


Рис. 6.8 Фото хворої Л., 24 роки. № 2583. Ds: аліментарний сіалоз лівої підщелепної слинної залози. Стан після лікування

Через два тижні – скарги відсутні. Об'єктивно: слизова оболонка ясен, твердого піднебіння блідо-рожевого кольору, доброго зволоження, ясенні сосочки – правильної конфігурації, відсутня гіперемія, пастозність. Значення ясенних індексів: РМА – 5 %; РВІ – 1,0 бала, індекс Гріна-Вермільйона – 0,9 бала. Зовнішньо – відсутність набряку, пропорційність обличчя.

Через 6 місяців – повторне обстеження. Скарги відсутні. Об'єктивно: ясна, слизова щільні, блідо-рожевого кольору. Кровоточивість і болючість відсутні (рисунок 6.8).

Виписка з історії хвороби №1321.

Хвора М., 29 років, звернулась зі скаргами на сухість в порожнині рота, припухлість у завушній ділянці.

Об'єктивно: слизова в ділянці ясен та твердого піднебіння набрякла, гіперемійована, поганого зволоження. Вершини міжзубних сосочків згладжені. При зондуванні ясна кровоточать. Наявність зубних відкладень. Значення ясенних індексів: РМА – 30 %; РВІ – 1,3 бала ; індекс Гріна-Вермільйона – 1,2 бала. Заповнена карта стоматологічного хворого № 043. Вічко вивідної протоки привушної залози не гіперемійоване, не болюче при пальпації, з поганим виділенням слини. При зовнішньоротовому обстеженні – припухлість завушної ділянки, болюча при пальпації, змінена в кольорі.

Проведено УЗД слинної залози. На знімку: патологічні зміни в паренхімі привушної слинної залози (рисунок 6.9).

Лікування: санація порожнини рота; навчання правилам гігієни та догляду за зубами, професійна гігієна порожнини рота.

Консервативна терапія включала:

- лікування основного захворювання, яке викликало розвиток дистрофічних процесів у СЗ (лікування здійснювалось у стаціонарі терапевтичного відділення ЦРЛ м. Золочева);

- збільшення слиновиділення;
- електрофорез новокаїну, йоду;

- вітамінотерапія (вітаміни групи E);
- АДЗ «Лізоцим-форте» по 2 таблетки 3 рази на добу за 30 хв. до прийому їжі на протязі 14 днів.

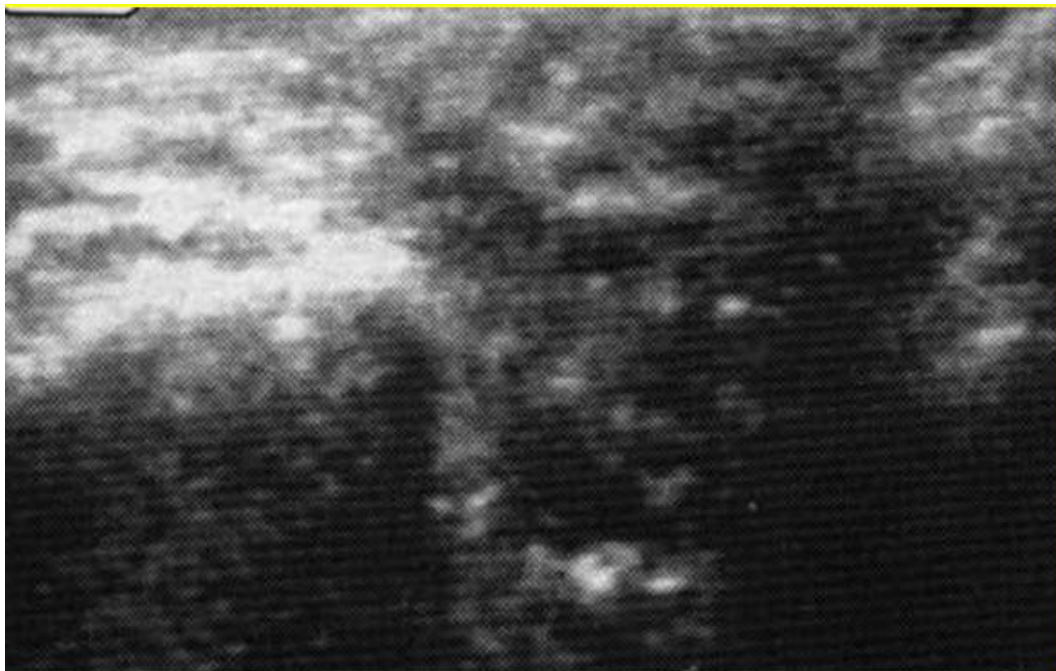


Рис. 6.9 Фото хворої М., 29 років. №1321. Ds: аліментарний сіалоз лівої привушної залози. Залоза неоднорідної структури за рахунок фіброзних змін в товщі залози. Стан до лікування.

Через два тижні – скарги відсутні. Об’єктивно: слизова оболонка ясен, твердого піднебіння блідо-рожевого кольору, доброго зволоження, ясенні сосочки – правильної конфігурації, відсутня гіперемія, пастозність. Значення ясенних індексів: РМА – 5,7 % ; кровоточивість – 1,0 бала, індекс Гріна-Вермільйона – 0,9 бала. При масажуванні вічка вивідної протоки привушної слинної залози – виділення прозорої слини в помірній кількості. Зовнішньо – відсутність набряку, обличчя пропорційне.

Через 6 місяців після лікування – повторне обстеження. Скарги відсутні. Об’єктивно: ясна, слизова щільні, блідо-рожевого кольору. Кровоточивість і болючість відсутні, помірна саливація (рисунки 6.10).

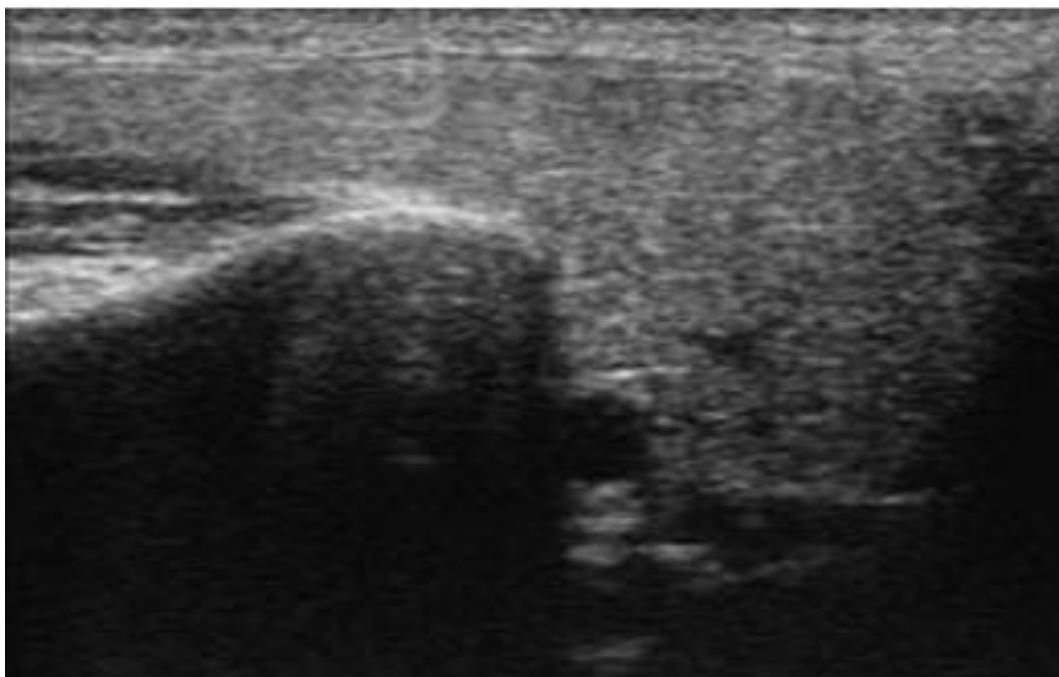


Рис. 6.10 Фото хворої М., 29 років. № 1321. Ds: аліментарний сіалоз лівої привушної залози. Стан після лікування

Виписка з історії хвороби № 127.

Хворий І., 39 років, звернувся зі скаргами на сухість в порожнині рота, припухлість у заушній ділянці, болючій при пальпації, поганий запах з рота.

Об'єктивно: слизова в ділянці ясен та твердого піднебіння набрякла, гіпермійована, поганого зволоження. Вершини міжзубних сосочків згладжені. При зондуванні ясна кровоточать. Наявність зубних відкладень. Значення ясенних індексів: РМА – 25 %; РВІ – 1,5 бала; індекс Гріна-Вермільйона – 2,0 бала. Заповнена карта стоматологічного хворого № 043. Вічко вивідної протоки привушної залози не гіпермійоване, не болюче при пальпації, з виділенням слини, рідко з домішками гнійного ексудату. При зовнішньоротовому обстеженні – припухлість заушної ділянки, не болюча при пальпації, не змінена в кольорі.

Проведено УЗД слинної залози. На знімку: патологічні зміни в паренхімі привушної слинної залози (рисунок 6.11).

Діагноз: аліментарний сіалоз правої привушної залози.

Лікування: санація порожнини рота; навчання правилам гігієни та догляду за зубами, професійна гігієна порожнини рота.

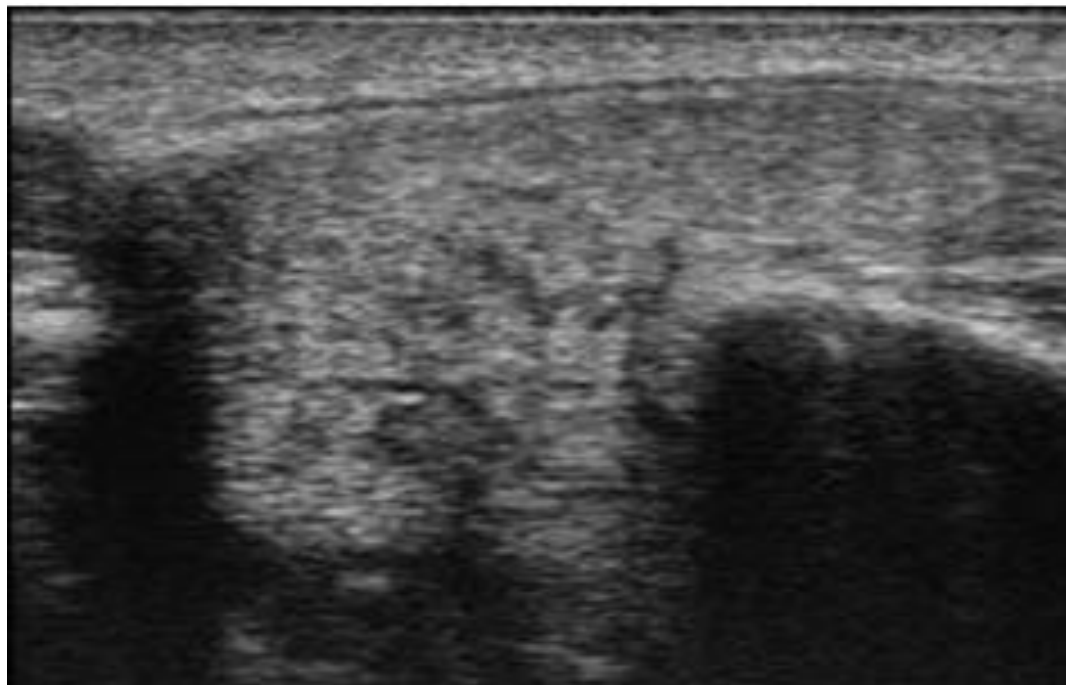


Рис. 6.11 Фото хворого І., 39 років. № 127. Ds: аліментарний сіалоз правої привушної залози (набряк залози). Стан до лікування

Консервативна терапія включала:

- лікування основного захворювання, яке викликало розвиток дистрофічних процесів у СЗ (лікування здійснювалось у стаціонарі терапевтичного відділення ЦРЛ м. Золочева);
- збільшення слиновиділення;
- електрофорез новокаїну, йоду;
- вітамінотерапія (вітаміни групи Е);
- АДЗ «Лізоцим-форте» по 2 таблетки 3 рази на добу за 30 хв. до прийому їжі на протязі 14 днів.

Через три тижні – скарги відсутні. Об'єктивно: слизова оболонка ясен, твердого піднебіння блідо-рожевого кольору, доброго зволоження, ясенні

сосочки – правильної конфігурації, відсутня гіперемія, пастозність. Значення ясенних індексів: РМА – 10,0 %; кровоточивість – 1,0. ГІ Гріна-Вермільйона – 1,0. При масажуванні вічка вивідної протоки привушної слинної залози – виділення прозорої слини в помірній кількості. Зовнішньо – відсутність набряку, пропорційність обличчя.

Через 6 місяців – повторне обстеження. Скарги відсутні. Об'єктивно: ясна, слизова щільні, блідо-рожевого кольору. Кровоточивість і болючість відсутні, помірна салівація (рисунок 6.12).

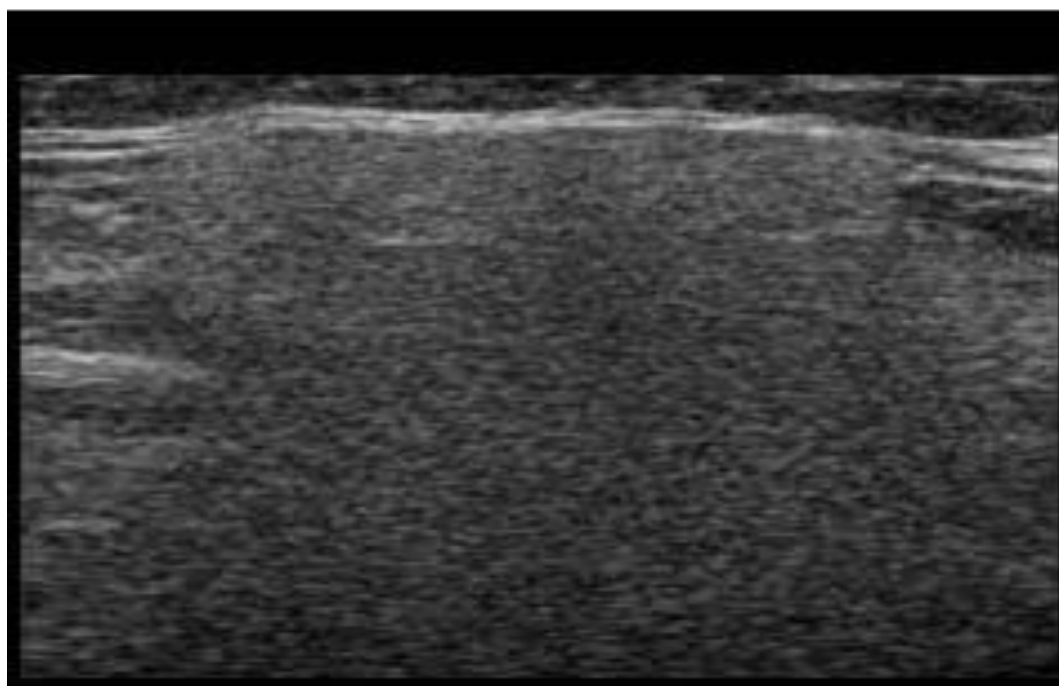


Рис. 6.12 Фото хворого І., 39 років. № 127. Ds : аліментарний сіалоз правої привушної залози (набряк залози). Стан після лікування

Виписка з історії хвороби №4307.

Хворий К., 47 років, звернувся зі скаргами на сухість в порожнині рота, незначну припухлість у завушній ділянці.

Об'єктивно: слизова в ділянці ясен та твердого піднебіння набрякла, гіпермійована, поганого зволоження. Вершини міжзубних сосочків згладжені. При зондуванні ясна кровоточать. Наявність зубних відкладень.

Значення ясенних індексів: РМА – 35 %; РВІ – 2,0 бала; індекс Гріна-Вермільйона – 3,1 бала. Заповнена карта стоматологічного хворого № 043. Вічко вивідної протоки привушної залози не гіперміюване, не болюче при пальпації, з поганим виділенням слини. При зовнішньоротовому обстеженні – двостороння припухлість заушної ділянки, не болюча при пальпації, не змінена в кольорі.

Проведено УЗД слинної залози. На знімку: патологічні зміни в паренхімі привушної слинної залози.

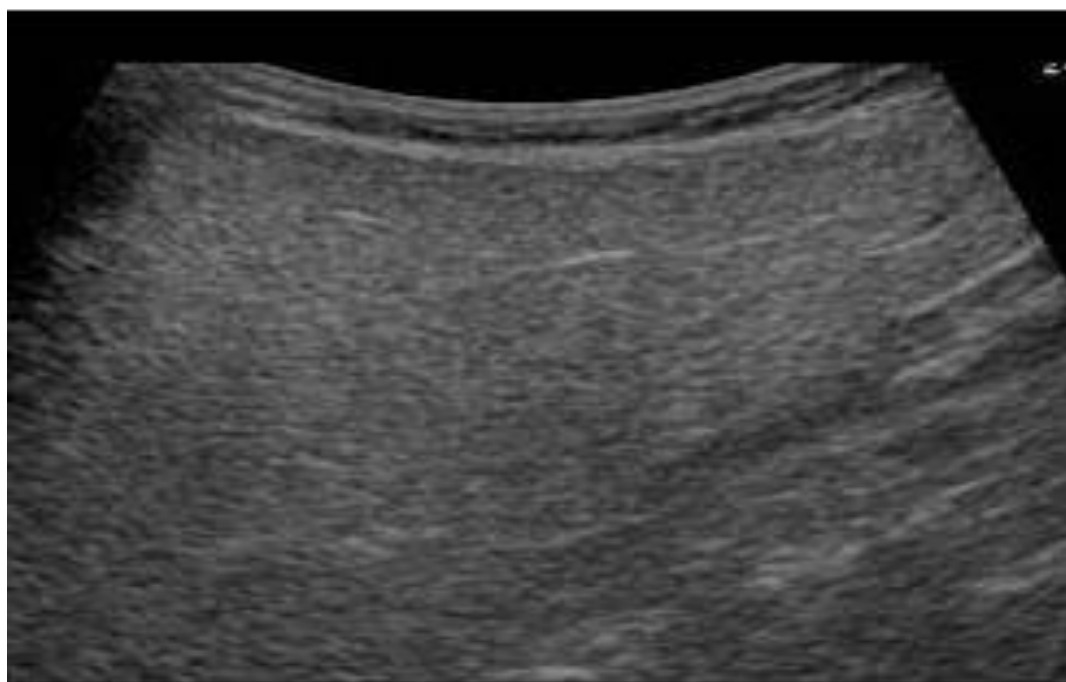


Рис. 6.13 Фото хворого К., 47 років. № 4307. Ds: аліментарний сіалоз привушної слинної залози. Стан до лікування

Діагноз: двосторонній аліментарний сіалоз привушної слинної залози.

Лікування: санація порожнини рота; навчання правилам гігієни та догляду за зубами, професійна гігієна порожнини рота.

Консервативна терапія включала:

- лікування основного захворювання, яке викликало розвиток дистрофічних процесів у СЗ (лікування здійснювалось у стаціонарі терапевтичного відділення ЦРЛ м. Золочева);
- збільшення слиновиділення;
- електрофорез новокаїну, йоду;
- вітамінотерапія (вітаміни групи E);
- АДЗ «Лізоцим-форте» по 2 таблетки 3 рази на добу за 30 хв. до прийому їжі на протязі 14 днів.

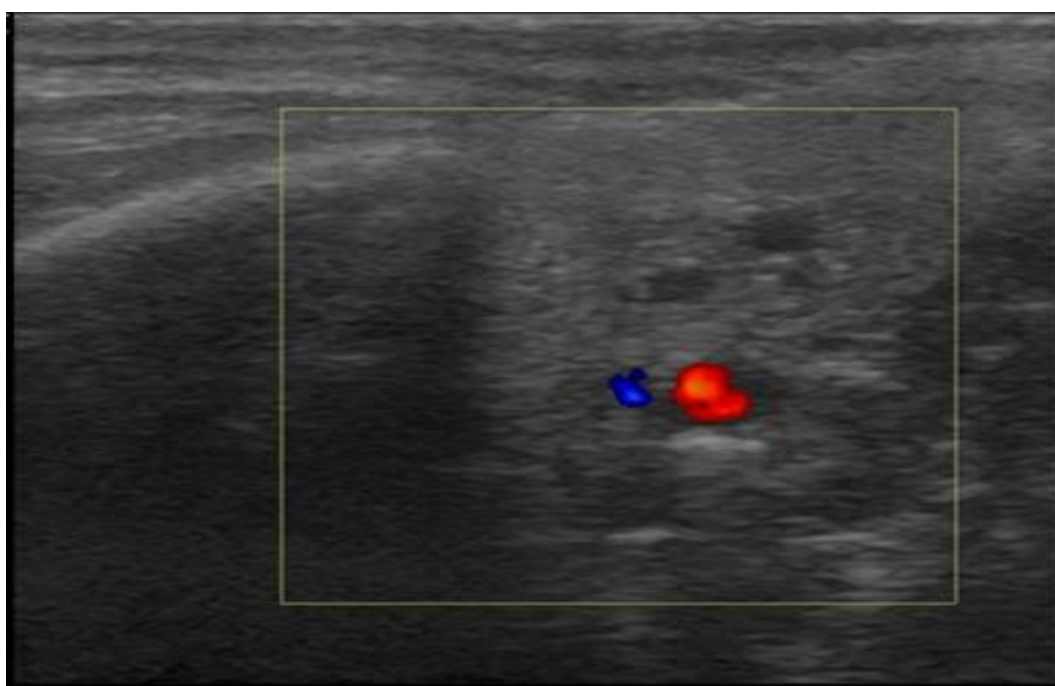


Рис. 6.14 Фото хворого К., 47 років. № 4307. Ds: аліментарний сіалоз привушної слинної залози. Стан після лікування

Через три тижні – скарги відсутні. Об'єктивно: слизова оболонка ясен, твердого піднебіння блідо-рожевого кольору, доброго зволоження, ясенні сосочки – правильної конфігурації, відсутня гіперемія, пастозність. Значення ясенних індексів: РМА – 12,9 %; РВІ – 1,0 бала, індекс Гріна-Вермільйона – 1,9 бала. При масажуванні вічка вивідної протоки привушної слинної залози

–виділення прозорої слини в помірній кількості. Зовнішньо – відсутність набряку, пропорційність обличчя.

Через 6 місяців – повторне обстеження. Скарги відсутні. Об’єктивно: ясна, слизова щільні, блідо-рожевого кольору. Кровоточивість і болючість відсутні, помірна саливація (рисунок 6.14).

Виписка з історії хвороби №3191.

Хворий А., 46 років, звернувся зі скаргами на неприємні відчуття в порожнині рота сухість, почервоніння та печії слизової оболонки, незначну припухлість у заушній ділянці, відчуття важкості при нахилі голови вниз, при жуванні.

Об’єктивно: слизова в ділянці ясен та твердого піднебіння набрякла, гіперміювана, поганого зволоження. Вершини міжзубних сосочків згладжені. При зондуванні ясна кровоточать. Наявність надясенних зубних відкладень. Значення ясенних індексів: РМА – 25,7 %; РВІ – 2,0 бала; індекс Гріна-Вермільйона – 2 бала. Заповнена карта стоматологічного хворого № 043. Вічко вивідної протоки привушної залози не гіперміюване, не болюче при пальпації, з незначним виділенням слини з домішками слизу. При зовнішньоротовому обстеженні – двостороння припухлість заушної ділянки, не болюча при пальпації, не змінена в кольорі.

Проведено УЗД слинної залози. На знімку: патологічні зміни в паренхімі привушної слинної залози (рисунок 6.15).

Діагноз: аліментарний сіалоз привушної слинної залози, викликаний зниженням загального імунітету хворого на тлі суміжної патології ГБС.

Сіалоз привушних залоз. Ліва залоза збільшена в розмірах, в обох залозах визначається затухання ультразвукових променів в глибоких відділах залоз, що є патогномічною ультразвуковою ознакою сіалозу. Сіалоз великих слинних залоз у одного пацієнта (показана системність процесу): збільшені як привушні так і підщелепові слинні залози. Визначається підвищення

ехогенність усіх залоз, а також затухання ультразвукових хвиль в процесі сканування.

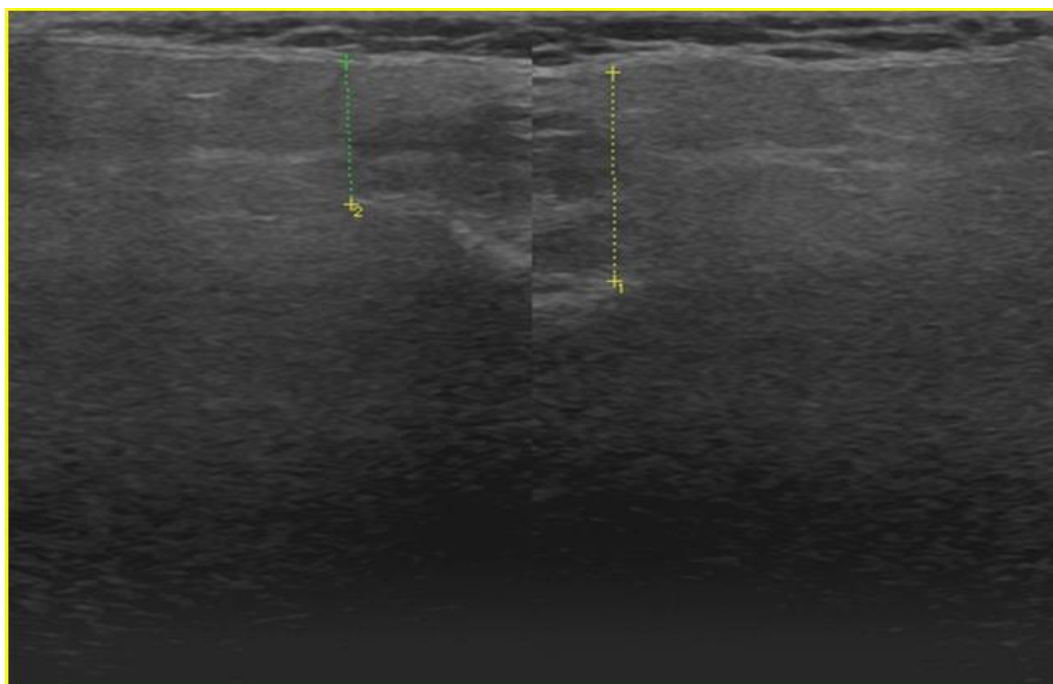


Рис. 6.15 Фото хворого А., 46 років. № 3191. Ds: аліментарний сіалоз привушних залоз. Стан до лікування

Лікування: санація порожнини рота; навчання правилам гігієни та догляду за зубами, професійна гігієна порожнини рота.

Консервативна терапія включала:

- лікування основного захворювання, яке викликало розвиток дистрофічних процесів (лікування здійснювалось у стаціонарі терапевтичного відділення ЦРЛ м. Золочева);
- збільшення слиновиділення;
- електрофорез новокаїну, йоду;
- вітамінотерапія (вітаміни групи E);
- АДЗ «Лізоцим-форте» по 2 таблетки 3 рази на добу за 30 хв. до прийому їжі на протязі 14 днів.

Через 10 днів – скарги відсутні. Об'єктивно: слизова оболонка ясен, твердого піднебіння блідо-рожевого кольору, доброго зволоження, ясенні

сосочки – правильної конфігурації, відсутня гіперемія, пастозність. Значення ясенних індексів: РМА – 10 %; кровоточивість – 0,5. ГІ Гріна-Вермільйона – 1,1. При масажуванні вічка вивідної протоки привушної слинної залози – виділення прозорої слини в помірній кількості. Зовнішньо – відсутність набряку, пропорційність обличчя.

Через 6 місяців – повторне обстеження. Скарги відсутні. Об'єктивно: ясна, слизова щільні, блідо-рожевого кольору. Кровоточивість і болючість відсутні, помірна салівація (рисунок 6.16).

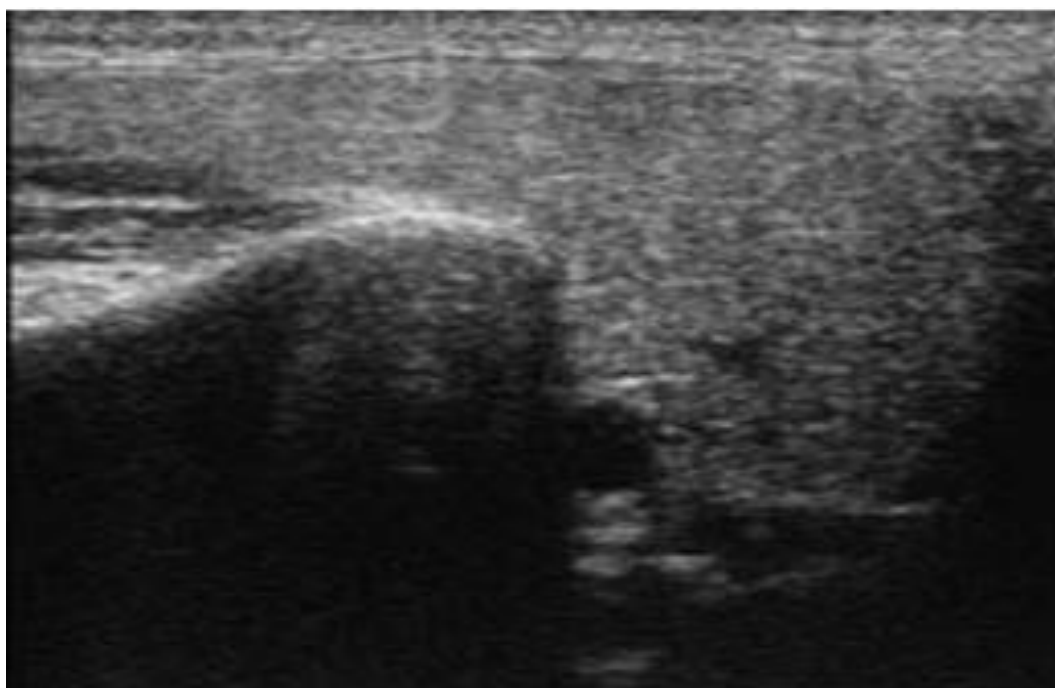


Рис. 6.16 Фото хворого А., 46 років. № 3191. Ds: аліментарний сіалоз привушних слинних залоз. Стан після лікування

Виписка з історії хвороби №3432.

Хвора М., 37 років, звернулася зі скаргами біль у заушній ділянці, неможливість прийому їжі, порушення загального самопочуття, зменшення слиновиділення. припухлість у заушній ділянці, відчуття важкості при нахилі голови вниз, головну біль.

Об'єктивно: слизова в ділянці ясен та твердого піднебіння набрякла, гіпермійована, поганого зволоження. Вершини міжзубних сосочків згладжені. При зондуванні ясна кровоточать. Наявність над'ясенних зубних відкладень. Значення ясенних індексів: РМА – 30,17 %; РВІ – 1,5 бала; індекс Гріна-Вермільйона – 2,1 бала. Заповнена карта стоматологічного хворого № 043. При зовнішньоротовому обстеженні – двостороння припухлість заушної ділянки, не болюча при пальпації.

Проведено УЗД слинної залози. На знімку: сіалоз, ускладнений загостренням хронічного калькульозного сіалоаденіту привушної слинної залози (рисунок 6.17).

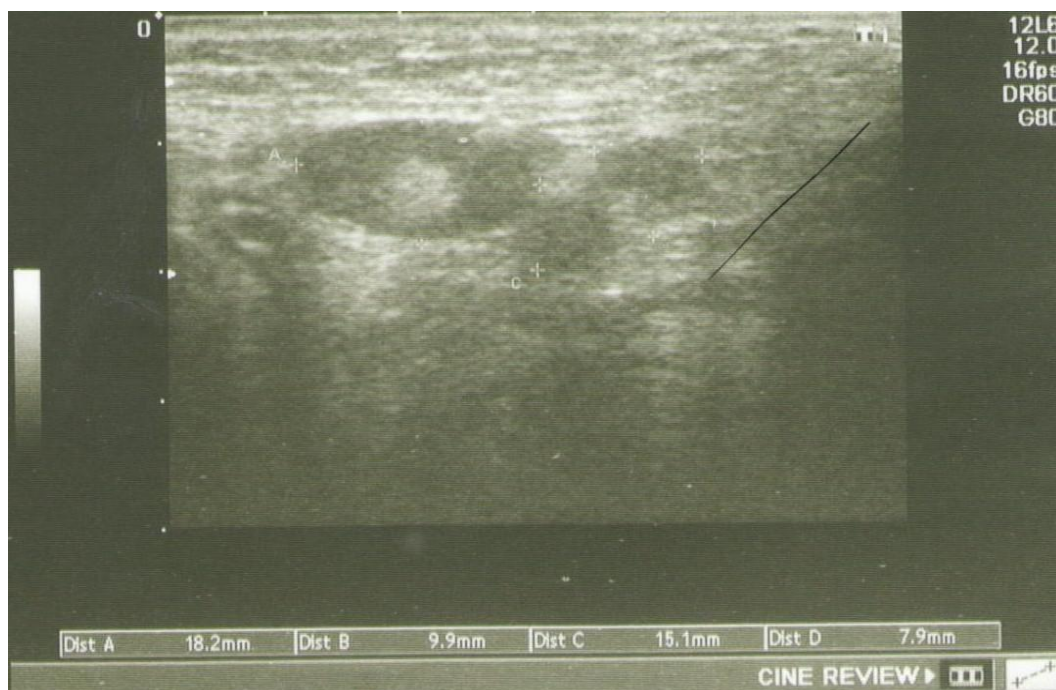


Рис. 6.17 Фото хворої М., 37 років. № 3432. Ds: сіалозаденіт привушної слинної залози. Стан до лікування

Діагноз: сіалоз, ускладнений загостренням хронічного калькульозного сіалоаденіту привушної слинної залози.

Лікування: санація порожнини рота; навчання правилам гігієни та догляду за зубами, професійна гігієна порожнини рота (2 відвідування).

Видалення конкрементів у відділенні ЩЛХ м. Львів.

Консервативна терапія включала:

- лікування основного захворювання, яке викликало розвиток дистрофічних процесів (лікування здійснювалось у стаціонарі терапевтичного відділення ЦРЛ м. Золочева);
- електрофорезновокаїну, йоду;
- вітамінотерапія (вітаміни групи E);
- протизапальна терапія (ібупрофен);
- АДЗ «Лізоцим-форте» по 2 таблетки 3 рази на добу за 30 хв. до прийому їжі на протязі 14 днів.

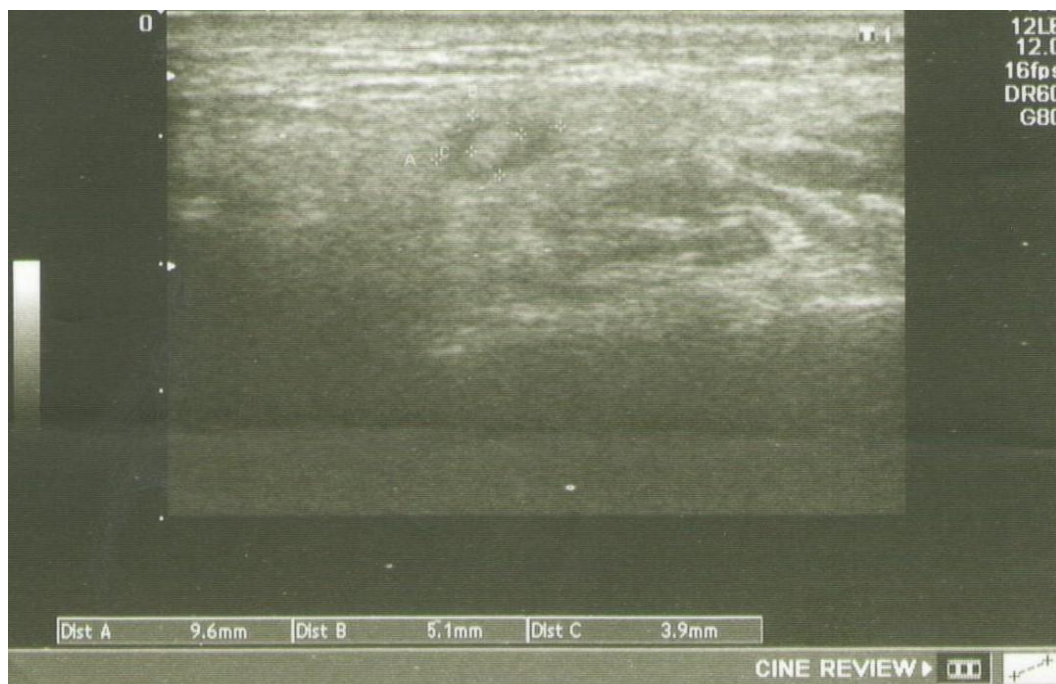


Рис. 6.18 Фото хворої М., 37 років. № 3432. Ds: сіалозаденіт привушної слинної залози. Стан після лікування

Через 21 день – скарги відсутні. Об’єктивно: слизова оболонка ясен, твердого піднебіння блідо-рожевого кольору, доброго зволоження, ясенні сосочки – правильної конфігурації, відсутня гіперемія, пастозність. Значення ясенних індексів: РМА – 4,45 %; РВІ – 0,4 бала, індекс Гріна-Вермільйона –

1,0 бала. При масажуванні вічка вивідної протоки привушної слинної залози – виділення прозорої слини в помірній кількості. Зовнішньо – відсутність набряку, пропорційність обличчя.

Через 6 місяців – повторне обстеження. Скарги відсутні. Об'єктивно: ясна, слизова щільні, блідо-рожевого кольору. Кровоточивість і болючість відсутні, помірна саливація (рисунок 6.18).

Виписка з історії хвороби №3655.

Хвора К., 30 років, звернулася зі скаргами на біль у заушній ділянці, неможливість прийому їжі, порушення загального самопочуття, головний біль, відсутність слиновиділення, почервоніння та печію слизової оболонки в ділянці щоки, припухлість у заушній ділянці, відчуття важкості при нахилі голови вниз.

Об'єктивно: слизова в ділянці ясен та твердого піднебіння набрякла, гіперміювана, поганого зволоження. Вершини міжзубних сосочків згладжені. При зондуванні ясна кровоточать. Наявність над'ясенних зубних відкладень. Значення ясенних індексів: РМА – 40 %; РВІ – 1,5 бала; індекс Грін-Вермільйона – 2,9 бала. Заповнена карта стоматологічного хворого. Вічко вивідної протоки привушної залози гіперміюване, болюче при пальпації, з незначним виділенням слини. При зовнішньоротовому обстеженні – двостороння припухлість заушної ділянки, болюча при пальпації.

Проведено УЗД слинної залози. На знімку: сіалоз, кістозний утвір привушної слинної залози (рисунок 6.19).

Діагноз: сіалоз, ускладнений кістозним утвором привушної слинної залози.

Лікування: санація порожнини рота; навчання правилам гігієни та догляду за зубами, професійна гігієна порожнини рота.

Направлена на консультацію у відділення ЩЛХ м.Львів.

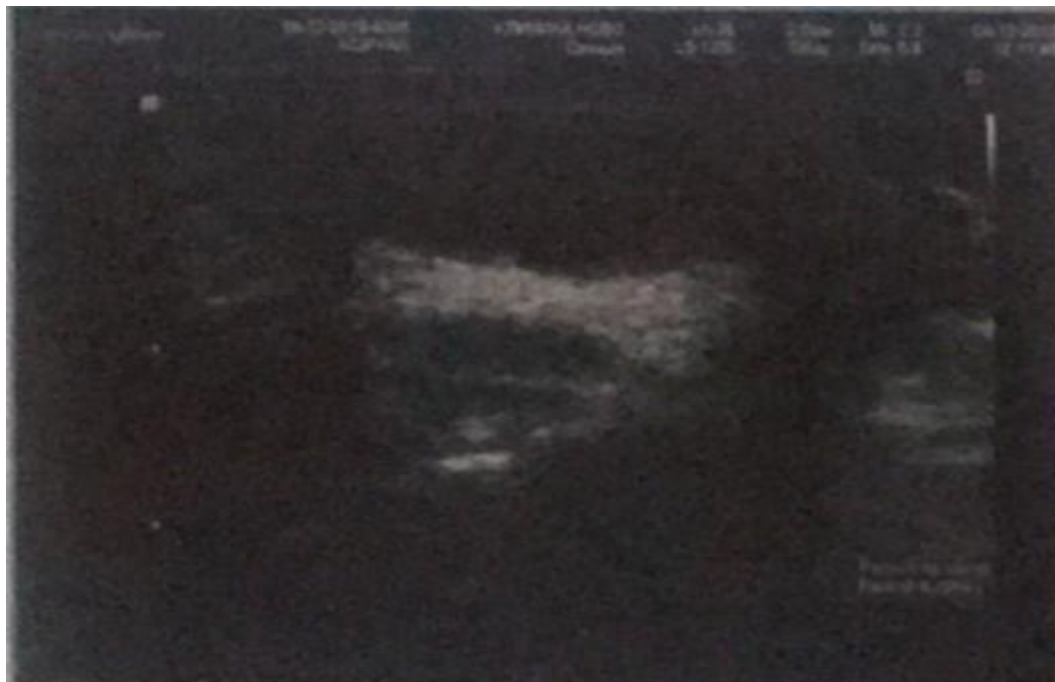


Рис. 6.19 Фото хворої К., 30 років. № 3655. Ds: сіалоз привушної залози, ускладнений кістозним утвором. Стан до лікування

Консервативна терапія включала:

- лікування основного захворювання, яке викликало розвиток дистрофічних процесів (лікування здійснювалось у стаціонарі терапевтичного відділення ЦРЛ м. Золочева);
- електрофорез новокаїну, йоду;
- вітамінотерапія (вітаміни групи E);
- протизапальна терапія (ібупрофен);
- АДЗ «Лізоцим-форте» по 2 таблетки 3 рази на добу за 30 хв. до прийому їжі на протязі 14 днів.

Через 28 днів – скарги відсутні. Об'єктивно: слизова оболонка ясен, твердого та м'якого піднебіння блідо-рожевого кольору, доброго зволоження, ясенні сосочки – правильної конфігурації, відсутня гіперемія, пастозність. Значення ясенних індексів: РМА – 5,10 %; РВІ – 0,9 бала, індекс Грін-Вермільйона –1,0 бала. При масажуванні вічка вивідної протоки

привушної слинної залози –виділення прозорої слини в помірній кількості. Зовнішньо – відсутність набряку, пропорційність обличчя.



Рис. 6.20 Фото хворої К., 30 років. № 3655. Ds: сіалоз привушної залози, ускладнений кістозним утвором. Стан після лікування

Через 6 місяців – повторне обстеження. Скарги відсутні. Об’єктивно: ясна, слизова щільні, блідо-рожевого кольору. Кровоточивість і болючість відсутні, помірна саливація (рисунок 6.20).

Резюме до розділу 6.

За допомогою проведених клініко-лабораторних методів та УЗД дослідження встановлено, що ГБП посилює розвиток захворювань СЗ та органів порожнини рота. АДЗ «Лізоцим-форте» володіє гепатопротекторною, стоматопротекторною та антидисбіотичною діями, що дає підстави рекомендувати його для застосування у комплексному лікуванні та профілактиці захворювань СЗ у хворих на ГБП.

Матеріали, викладені у розділі, висвітлені у публікації [32] списку використаних джерел.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обґрунтуванням мети дисертаційної роботи стала велика частота захворювань слинних залоз, які доволі часто виникають при патології різних органів та систем організму. Ці зміни можуть бути як дистрофічного так і запального характеру та проявлятися у вигляді сіалозів, сіалоаденітів. Сіалози – патологічні процеси слинних залоз неzapального характеру, які виникають при змінах в організмі людини як фізіологічного так і патологічного характеру. Запальні зміни в слинних залозах розглядаються як вторинні, котрі розвиваються при проникненні інфекції в слинну залозу.

Згідно класифікацією Солнцева А. М. та співавторів сіалози та сіалоаденіти можуть виникати при захворюваннях шлунково-кишкового тракту.

Водночас у літературі дуже мало наукових праць, які свідчать про зв'язок захворювань гепатобіліарної системи різної етіології з слинними залозами. Проведенні клінічні та експериментальні дослідження вказують на необхідність комплексного обстеження та проведення профілактики захворювань слинних залоз у хворих на гепатит (Деркач Н.В., 2007). У таких хворих не тільки зменшується швидкість виділення ротової рідини, але і змінюється концентрація білка та ферментний її спектр.

Саме тому, методи лікування та профілактики захворювань слинних залоз, які при цьому виникають потребують комплексного підходу з метою впливу на різні системи організму.

При виконанні роботи були проведені експериментальні та клінічні дослідження.

У результаті проведення експериментальних досліджень показано, що активність лізоциму в тканинах ротової порожнини, в ротовій рідині і в сироватці крові суттєво знижується при дії різних патогенних чинників, в тому числі і за умов токсичного гепатиту [90]. Ця обставина дала нам можливість висунути гіпотезу щодо можливого механізму антилізоцимної дії

цих патогенів. Суть її полягає в тому, що різні патогенні чинники викликають в організмі загибель умовно патогенних грам-негативних бактерій. [95, 98, 99]. Схема участі мікробів в розвитку запалення зображено на рисунку 7.1.

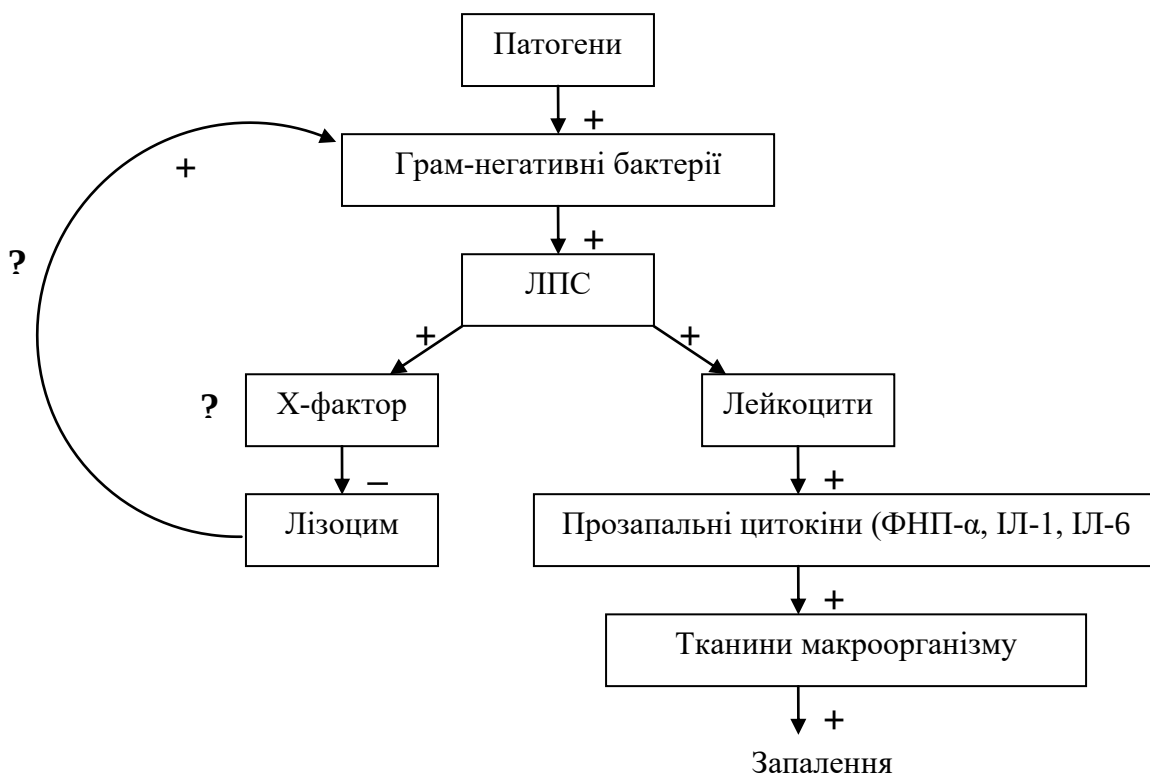


Рис. 7.1 Схема участі мікробів в розвитку запалення

Як видно з представленої схеми, існує невідомий фактор (Х-фактор), який пригнічує (інактивує) лізоцимну активність у тканинах макроорганізму. Як відомо, ендотоксин знаходиться в мембрані грам-негативних бактерій і його вихід в середовище можливий лише після лізису бактеріальної мембрани, що здійснює лізоцим. Можливо, зниження активності лізоциму є захисною реакцією, яка виникає внаслідок утворення надлишку ЛПС. Проте, ця гіпотеза потребує додаткових досліджень.

А. П. Левицький та С. О. Дем'яненко [89] показали, що в механізмі гепато-орального синдрому лежить розвиток дисбіозу і ендотоксинемії, які обумовлені суттєвим зниженням антимікробної функції печінки [87].

Причинами зниження антимікробної функції печінки можуть бути різні гепатотоксиканти (CCl_4 , гідразин, кадмій, антибіотики, етанол і багато інших сполук), а також мікробні токсини, кількість яких значно зростає при кишковому дисбіозі. Мікробні токсини, які потрапляють у значній кількості з кишечника по системі v. porta в печінку, не можуть в умовах зниження рівня антимікробної функції бути повністю знешкодженими.

Як видно з результатів проведених нами досліджень головним джерелом антимікробного ферменту лізоциму у експериментальних тварин є великі слинні залози (привушна та підщелепова).

Нами було встановлено, що при токсичному гепатиті та дисбіозі зростають усі «печінкові» маркери у сироватці крові щурів, відтак вміст ЗБ зріс на 40 % (1,4 раза), активність АлАТ на 85 % (1,8 раза) та активність ЛФ в 4 рази порівняно з показниками особин групи контролю. Отримані дані є критеріями, які свідчать про розвиток гепатиту.

Маркери запалення у гомогенатах привушних СЗ також збільшені, а саме: вміст МДА зріс на 36 % і активність еластази у 1,9 раза. Водночас спостерігали зменшення активності каталази у щурів з токсичним гепатитом та дисбіозом, що все ж таки вплинуло на зниження показника АПІ у особин цієї групи на 32 % ($p < 0,01$). Також у 2,3 раза зросла активність уреазі у гомогенатах тварин з токсичним гепатитом на тлі дисбіозу.

Водночас виявили зниження активності каталази та показника АПІ у гомогенатах привушних та підщелепових залоз при моделюванні ЕСГ. Результати дослідження вмісту МДА у гомогенатах великих СЗ щурів, показують, що даний показник є вищим від показників контрольної групи на 17,4 % ($p > 0,05$), а у гомогенаті підщелепової залози він перевищує показник норми на 15,5 % ($p > 0,001$). Слід зазначити, що рівень МДА у гомогенатах привушних залоз майже у 6 разів перевищує показник у гомогенатах

підщелепових залоз. Результати визначення другого маркера запалення – активності еластази у гомогенатах великих СЗ засвідчили його суттєве зростання у підщелепових залозах, що значно перевищує (у 25 разів) активність цього ферменту в гомогенатах привушних залоз.

Проведені дослідження визначення активності уреазу у гомогенатах привушних СЗ піддослідних тварин, показали, що за умов ЕСГ та дисбіозу даний фермент зростає у 2,7 раза ($p < 0,01$), а у гомогенатах підщелепових залоз – у 2,0 раза ($p < 0,01$). Активність лізоциму у гомогенатах підщелепових залоз піддослідних тварин зменшилася у 7,7 раза ($p < 0,01$), що у свою чергу спровокувало суттєве зростання ступеню дисбіозу – у 21,5 раза. У результаті проведеної нами низки експериментальних досліджень було запропоновано використовувати АДЗ, який має антиоксидантну, протизапальну, мембранопротекторну, антидисбіотичну та гепатопротекторну дію, а саме «Лізоцим-форте». На АДЗ «Лізоцим-форте» розроблена нормативно-технічна документація (ТУ, ТІ, РЦ) для таблетованої та гелевої форми і отримано дозвіл МОЗ України на застосування в якості профілактичного засобу. Отриманий патент на корисну модель № 136449 «Поліфункціональний антидисбіотичний засіб «Лізоцим-форте».

З метою вивчення реакції організму експериментальних тварин з ЕСГ на вплив АДЗ «Леквін» та «Лізоцим-форте», оцінювали результати біохімічних показників, отриманих при дослідженні гомогенатів привушних та підщелепових слинних залоз щурів.

Активність еластази в гомогенатах підщелепових залоз у 21 разів перевищує рівень цього ферменту в гомогенатах привушних залоз. Однак, даний показник в обох залозах не змінюється при ЕСГ та при введенні АДЗ. Лише засіб «Лізоцим-форте» знижує активність еластази у гомогенатах привушних залоз щурів на 33,3 %.

Також показано зміни активності уреазу при ЕСГ та дисбіозі та вплив на активність даного ферменту АДЗ у гомогенатах СЗ експериментальних тварин. Отже, за умов ЕСГ та дисбіозу активність уреазу зростає у 2–2,5 раза.

Також, АДЗ «Лізоцим-форте» знижує активність даного ферменту у гомогенатах привушних залоз у 1,3 раза ($p<0,05$), а у гомогенатах підщелепових залоз – у 2,6 раза ($p<0,01$), що свідчить про виражену антимікробну дію цього засобу.

При ЕСГ знижується активність лізоциму у гомогенатах СЗ експериментальних тварин. АДЗ «Леквін» підвищує активність лізоциму у гомогенатах підщелепових залоз експериментальних тварин у 2,8 раза ($p<0,05$), а за допомогою засобу «Лізоцим-форте» вдалось досягнути збільшення показника даного ферменту у досліджуваних об'єктах у 6,6 раза ($p<0,01$). Ступінь дисбіозу знизився під впливом АДЗ «Леквін» у 3,6 раз, а під дією АДЗ «Лізоцим-форте» – у 8,6 раза ($p<0,01$).

Саме це стало підґрунтям для подальшого вивчення та спостереження його лікувально-профілактичної дії у клінічних дослідженнях.

Отже, експериментальне моделювання токсичного гепатиту та дисбіозу підвищує рівень печінкових маркерів у сироватці крові щурів. У гомогенатах привушних слинних залоз експериментальних тварин зростає вміст МДА, активність еластази та уреаз, натомість знижується активність каталази та показник індексу АПІ у гомогенатах підщелепових слинних залоз.

При відтворенні експериментального стеатогепатиту та дисбіозу у гомогенатах великих слинних залоз піддослідних тварин зростають маркери запалення, збільшується активність уреаз, а у гомогенатах підщелепових слинних залоз знижується активність лізоциму та зростає ступінь дисбіозу.

У результаті проведеної нами низки експериментальних досліджень ми побачили, що найефективнішу протизапальну, гепатопротекторну, антидисбіотичну та антиоксидантну дію проявив АДЗ «Лізоцим-форте», за допомогою якого вдалось нівелювати негативні зміни, як у слизових оболонках травного тракту щурів, так і в гомогенатах великих слинних залоз тварин в умовах моделювання експериментального стеатогепатиту та дисбіозу. Саме це стало підґрунтям для вивчення та спостереження його лікувально-профілактичної дії у подальших дослідженнях.

Динаміку біохімічних показників (МДА, активність каталази, АПІ, активність уреазы та лізоциму, СД) ротової рідини та клінічних виявів, внаслідок застосування АДЗ «Лізоцим-форте» було вивчено при лікуванні 66 хворих з аліментарним сіалозом на тлі захворювань ГБС. У залежності від проведеної терапії, пацієнтів розділили на дві групи: основну групу (36 пацієнтів) та групу порівняння (30 пацієнтів), а для співставлення результатів використали дані 24 практично здорових осіб. Обстеження проводили до лікування, через 3 тижні та через 6 місяців після медикаментозної терапії.

Результати дослідження свідчать, що рівень МДА у ротовій рідині у хворих основної групи та групи порівняння до лікування був суттєво вищим у 2,2 ($p < 0,05$) та у 2,1 рази ($p < 0,05$) відповідно, порівняно з показниками групи контролю. Одразу після лікування рівень МДА в основній групі вірогідно знизився у 1,9 разів ($p < 0,05$) порівняно з даними до лікування. У групі порівняння даний показник знизився у 1,2 рази ($p < 0,05$), однак, істотно відрізнявся від показника у основній групі у 1,5 раз ($p < 0,05$). Через 6 місяців після лікування рівень МДА у ротовій рідині хворих основної групи суттєво зменшився у 2 рази ($p < 0,05$), а у хворих групи порівняння значення цього показника хоч і зменшилось у 1,2 рази ($p < 0,05$) порівняно з показниками до лікування, проте вірогідно відрізнялося від результату у основній групі. Базове лікування знижує запальний процес в СЗ, проте, у осіб основної групи, у якій використовували окрім основного лікування, АДЗ «Лізоцим-форте», рівень МДА є більш вірогідно наближеним до показників у групі практично здорових осіб.

Активність каталази у ротовій рідині хворих у обох групах до лікування була значно нижчою у 2,3 рази ($p < 0,05$) порівняно з даними групи контролю. Через 3 тижні після проведеної терапії, активність цього ферменту вірогідно зросла у основній групі у 2,1 рази, а у групі порівняння у 1,5 рази ($p > 0,05$). Через 6 місяців після лікування активність цього ферменту у основній групі збільшилась у 2,3 рази ($p < 0,05$) у порівнянні із значенням до лікування, а у групі порівняння залишалась на цьому ж рівні.

Про стан окисно-відновних процесів у порожнині рота свідчать дані АПІ. До лікування у хворих основної групи та групи порівняння показники цього індексу були значно меншими у 1,7 раза ($p < 0,05$) відносно результатів осіб у групі контролю. Одразу після терапії значення АПІ у хворих основної групи зросло у 1,7 раза ($p < 0,05$) та у групі порівняння у 1,1 раза ($p < 0,05$). Через 6 місяців дані АПІ у хворих основної групи були 1,2 раза ($p < 0,05$) вищими порівняно з результатами до лікування. У пацієнтів групи порівняння через пів року значення індексу було у 0,9 раза ($p < 0,05$) вищим від даних отриманих до лікування, однак, вірогідно різнилося від результатів хворих основної групи та осіб у групі контролю.

Показники активності уреаз у ротовій рідині хворих основної групи та групи порівняння до лікування були збільшеними відносно до даних осіб групи контролю у 3,9 раза ($p < 0,05$) та 3,7 раза ($p < 0,05$) відповідно, що свідчить про розвиток дисбіозу у порожнині рота. Одразу після лікування активність уреаз у основній групі зменшилась на 87,5 % ($p < 0,05$), а у групі порівняння на 53,8 % ($p < 0,05$). Різниця у показниках між хворими вказаних груп становила 33,7 % ($p < 0,05$). Через 6 місяців активність уреаз у хворих основної групи знизилась у 3,9 раз ($p < 0,05$) та наближалася до показників осіб групи контролю, а у групі порівняння знизилась у 2,7 раза ($p < 0,05$) та суттєво відрізнялася від даних пацієнтів основної групи.

При аналізі результатів визначення активності лізоциму у ротовій рідині хворих на аліментарний сіалоз на тлі ГБП та його динаміки при застосуванні АДЗ «Лізоцим-форте» виявили, що активність цього ферменту значно нижча у хворих основної групи у 3,5 раза ($p < 0,05$) та групи порівняння у 3,6 раз ($p < 0,05$) порівняно з даними осіб групи контролю, що свідчить про зниження рівня неспецифічного імунітету порожнини рота. Через 3 тижні після лікування показник активності лізоциму у основній групі зріс у 3,5 раза ($p < 0,05$) та у групі порівняння у 2,4 раза ($p < 0,05$), що у 1,1 раза менше від значення у хворих основної групи.

Через півроку активність лізоциму ротової рідини хворих основної групи та групи порівняння зросла, проте у пацієнтів, які отримували АДЗ «Лізоцим-форте» результати суттєво різнилися з даними до лікування та не відрізнялися від показників осіб групи контролю, на відміну від результатів отриманих у пацієнтів групи порівняння.

Визначення СД ротової рідини засвідчило зростання його рівня у хворих основної групи у 6,5 раза ($p < 0,05$) та групи порівняння у 6,3 раза ($p < 0,05$) відносно результату осіб групи контролю. Застосування АДЗ «Лізоцим-форте» у комплексному лікуванні хворих з аліментарним сіалозом на тлі ГБП призвело до зниження СД у ротовій рідині від $7,09 \pm 0,05$ од до $1,83 \pm 0,08$ од при $p < 0,05$, а у хворих, яким проводили базове лікування – з $6,96 \pm 0,06$ од до $4,24 \pm 0,06$ од при ($p < 0,05$).

Через 6 місяців СД у ротовій рідині хворих основної групи знизився у 4 раза ($p < 0,05$) порівняно з показниками до лікування і наближувався до значень осіб групи контролю, а у пацієнтів групи порівняння – у 1,7 раза ($p < 0,05$).

У хворих обох груп, також досліджували зміну показників сироватки крові до та після проведення комплексної терапії з застосуванням АДЗ «Лізоцим-форте». До лікування рівень ЗБ у сироватці крові хворих обох груп був значно збільшений порівняно з даними групи контролю. Одразу після проведеного лікування вміст ЗБ в основній групі зменшився у 2,3 раза ($p < 0,05$), а у групі порівняння – у 1,4 раза ($p < 0,05$) відносно показників до лікування. Дані групи порівняння вірогідно відрізнялися від значень основної групи у 1,6 раз ($p < 0,05$) та групи контролю у 1,7 раза ($p < 0,05$). Через півроку після терапії показник вмісту ЗБ у хворих, які приймали АДЗ «Лізоцим-форте» наближався до даних групи контролю. У пацієнтів групи порівняння через 6 місяців вміст ЗБ суттєво різнився від значень хворих у основній та контрольній групах.

Активність АЛАТ сироватки крові пацієнтів у основній групі та групі порівняння була значно вищою відносно даних осіб групи контролю (у 1,6

раза та 1,7 раза відповідно). Через 3 тижні після лікування активність цього ферменту у сироватці крові хворих основної групи знизилася у 1,5 раза ($p < 0,05$) та у хворих групи порівняння – у 1,2 раза ($p < 0,05$). Через 6 місяців активність АлАТ у хворих основної групи наближалася до даних осіб групи контролю.

Результати визначення активності АсАТ у сироватці крові хворих вказують на її вірогідне зростання у хворих основної групи та групи порівняння. Через 3 тижні після проведеного лікування у пацієнтів основної групи активність ферменту зменшилась у 2,3 раза ($p < 0,05$), а у групі порівняння у 1,7 раз ($p < 0,05$). Через 6 місяців активність АсАТ у сироватці крові хворих, які приймали АДЗ «Лізоцим-форте» наблизилась до значень осіб групи контролю та суттєво різнилася з показником хворих, які отримували тільки базову терапію.

Активність ЛФ була збільшена в 2,2 раза у основній групі та 2,1 раза ($p < 0,05$) у групі порівняння. Одразу після лікування активність ЛФ у основній групі знизилася у 2,1 раза ($p < 0,05$), а у групі порівняння у 1,4 раз ($p < 0,05$). Через півроку активність ферменту у сироватці крові пацієнтів основної групи та групи порівняння суттєво різнилися з даними до лікування, проте, відзначали суттєву відмінність між результатами цих двох груп. Отримані результати досліджень свідчать про те, що включення АДЗ «Лізоцим-форте» до комплексного лікування хворих з захворюванням СЗ на тлі ГБП має значно позитивніші результати порівняно з застосуванням тільки базової терапії.

Результати вивчення швидкості слиновиділення та рН ротової рідини у хворих з аліментарним сіалозом на тлі ГБП засвідчують, що у пацієнтів обох груп до лікування, швидкість слиновиділення була значно знижена порівняно із даними осіб групи контролю. Через 3 тижні після проведеного лікування у хворих основної групи швидкість саливації зросла і через 6 місяців значення цього показника наближалось до даних осіб групи контролю та суттєво різнилося з показником до лікування. Результат проведеної терапії у

пацієнтів групи порівняння також мав позитивну динаміку, проте, значно менше виражену.

Результати дослідження рН ротової рідини у обстежуваних осіб вказали на низьке значення цього критерію до лікування у обох групах та зростання його одразу після проведеної терапії у хворих основної групи у 1,2 раза ($p < 0,05$) і через півроку результат залишався стійким. У групі порівняння значення рН через 3 тижні та через 6 місяців після терапії також зросло, однак вони все, ще суттєво різнилися з даними осіб групи контролю та хворих основної групи.

Отже, застосування у комплексній терапії захворювань СЗ, зокрема аліментарного сіалозу на тлі ГБП, АДЗ «Лізоцим-форте» позитивно вплинуло на фізико-хімічні показники ротової рідини та сироватки крові хворих, а отриманий позитивний результат зберігався тривалий час.

При зовнішньоротовому стоматологічному обстеженні хворих на аліментарний сіалоз СЗ на тлі ГБП було виявлено порушення симетричності обличчя внаслідок двостороннього безболісного збільшення привушної слинної залози, згладженість носогубних складок. Внутрішньоротове обстеження засвідчило почервоніння вічка вивідної протоки привушної слинної залози, зниження салівації, підвищення в'язкості слини. Слизова оболонка порожнини рота гіперміювана, поганого зволоження. Язик вкритий білим нальотом, червона облямівка губ вкрита кірочками.

Для оцінки результатів стоматопротекторної дії АДЗ «Лізоцим-форте» усім пацієнтам було визначено стоматологічні індекси (ОНІ-S, РМА та РВІ), проведено професійну гігієну порожнини рота, здійснено стоматологічне лікування за показами та дано рекомендації по догляду за зубами та пародонтом.

Одразу після проведеного лікування значення індексу РВІ вірогідно знизилось у обох групах. У пацієнтів основної групи показники індексу РВІ після терапії знизились у 10,5 ($p < 0,05$) раза та становили $0,17 \pm 0,01$ бала. У

групі порівняння рівень індексу кровоточивості зменшився у 5,4 раза ($p < 0,05$), порівняно із показниками до лікування.

Результат дослідження індексу ОНІ-S у обох групах до лікування був вірогідно більший, а саме у основній групі – у 3,7 раза ($p < 0,05$) та у групі порівняння у 3,6 раза ($p < 0,05$), у порівнянні з контрольною групою, що свідчить про погану гігієну порожнини рота у даних людей. Відразу після проведення комплексної терапії даний показник гігієни порожнини рота значно знизився у основній групі до $0,15 \pm 0,02$ бала та до $0,36 \pm 0,04$ бала у порівняльній групі, а через 6 місяців індекс ОНІ-S становив $0,21 \pm 0,02$ бала у основній та $0,42 \pm 0,03$ бала у групі порівняння.

До лікування індекс РМА у обох групах був вищим у 47,0 разів ($p < 0,05$) та 46,0 раза ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою. Після лікування показник РМА у основній групі знизився та становив $5,18 \pm 0,19$ %, а у групі порівняння становив $7,59 \pm 0,75$ %. Через пів року після проведеної терапії значення цього індексу дорівнювало 6 % та 9,39 % ($p < 0,05$) відповідно.

Таким чином, результати клінічних досліджень збігаються з даними біохімічних досліджень ротової рідини та сироватки крові хворих на аліментарний сіалоз на тлі ГБП, у комплексну терапію яких включили АДЗ «Лізоцим-форте». Запропонований препарат володіє вираженою гепатопротекторною, стоматопротекторною та антидисбіотичною діями, що дає підстави рекомендувати його для застосування у комплексному лікуванні та профілактиці захворювань СЗ у хворих на ГБП.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуального наукового завдання стоматології, а саме підвищення ефективності профілактики та лікування захворювань слинних залоз у хворих з гепатобіліарною патологією на основі вивчення патогенезу їх уражень та обґрунтування використання комплексної терапії, що володіє протизапальними, антиоксидантними, імуномодельюючими та гепатопротекторними властивостями.

1. Показано, що експериментальне моделювання токсичного гепатиту та дисбіозу підвищує рівень печінкових маркерів у сироватці крові щурів: вміст загального білірубіну на 40 %, активність АлаТ-на 85 %, активність ЛФ – у 4,0 раза. У гомогенатах привушних слинних залоз експериментальних тварин зростає вміст МДА – на 36 %, активність еластази – у 1,9 раза, активність уреазы – у 2,3 раза, натомість знижується активність каталази та показник індексу АПІ – на 32 %.

2. Доведено, що експериментальний стеатогепатит та дисбіоз, також, сприяє зростанню маркерів запалення (вміст МДА – на 15,5-17,4 % та активність еластази – на 9,1 %), збільшується показник мікробного обсіменіння (активність уреазы – у 2,0-2,7 раза) у гомогенатах великих слинних залоз піддослідних тварин. Натомість, у гомогенатах підщелепових слинних залоз знижується активність лізоциму у 7,7 раза і, як наслідок, зростає ступінь дисбіозу – у 21,5 раза.

3. Показана здатність поліфункціонального засобу «Лізоцим-форте» нівелювати негативні зміни, як у слизових оболонках травного тракту щурів (суттєве зниження активності еластази та уреазы та зростання активності каталази), так і в гомогенатах великих слинних залоз тварин в умовах моделювання експериментального стеатогепатиту та дисбіозу про що свідчить зниження вмісту МДА – у 1,2 раза, активності еластази на 33,3%, активності

уреази – у 1,3-2,6 раз. У гомогенатах підщелепових залоз підвищувалась активність лізоциму – у 6,6 раз та знижувався СД – у 8,6 раз.

4. Встановлено, що активність ферментів АсАТ, АлАТ, ЛФ та вміст ЗБ у сироватці крові хворих з захворюванням СЗ на тлі ГБП значно вищі, так само, як і параметри ротової рідини, які свідчать про розвиток запалення у СЗ та органах порожнини рота (зниження АПІ та зростання СД), порівняно з даними осіб без соматичних захворювань. Застосування АДЗ «Лізоцим-форте» у комплексному лікуванні хворих з аліментарним сіалозом на тлі ГБП, дозволило суттєво та на тривалий час покращити вказані показники, а саме: знизити активність АлАТ – у 1,5 раз, АсАТ – у 2,4 раз, ЛФ – у 2,2 раз, вміст ЗБ – у 2,4 раз, СД – у 3,9 раз та підвищити АПІ у 1,7 раз.

5. Клінічні показники стану порожнини рота у хворих з захворюванням СЗ обтяжених ГБП були суттєво гірші порівняно з особами без соматичної патології, а застосування у комплексному лікуванні таких хворих АДЗ «Лізоцим-форте» сприяло вагомому покращенню клінічних показників та отриманню вираженого позитивного ефекту. Зокрема, індекс гігієни ОНІ–S знизився у 7,7 раз, індекс РМА у 7,9 раз та індекс РВІ у 6,9 раз, також, суттєво покращилась салівація та позитивно змінилося значення рН ротової рідини.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Запропоновано для діагностики важкості гепато-орального синдрому визначати в ротовій рідині хворих активність еластази, лізоциму і вміст МДА.

2. Рекомендовано для профілактики гепато-орального синдрому застосовувати поліфункціональні антидисбіотичні гепатопротектори, зокрема «Лізоцим-форте» дозою 3,6 г (по 2 таблетки) 3 рази на день на протязі 14 днів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абрагамович М. О. Клінічні маркери синтропічних коморбідних уражень системи кровообігу у хворих на цироз печінки / М. О. Абрагамович., М. Л. Фармага // Lviv Clinical Bulletin. – 2018. – № 1(21)-2(22). С. 30-40.
2. Абрагамович М. О. Характеристика синтропічних коморбідних позапечінкових уражень у хворих на цироз печінки залежно від ступеня важкості портальної гіпертензії / М. О. Абрагамович, М. Р. Ферко // Львівський клінічний вісник. – 2016. – №2(14)-3 (15). С. 30-40.
3. Авдєєв О. В. Ступінь активності фосфатаз при експериментальному пародонтиті та за його корекції / О. В. Авдєєв // Клінічна стоматологія – 2013. №3-4. – С. 13-17.
4. Активность лизоцима в печени и дисбиоз толстой кишки после экспериментальной антибиотикотерапии / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, А. В. Майкова [и др.] // Scientific Journal “Science Rise: Biological Science”. – 2017. – № 5 (8). – Р. 7-11.
5. Аліментарні та дисбіотичні аспекти патогенезу і профілактики стоматологічних захворювань / А. П. Левицький, О. А. Макаренко, Г. З. Борис [та ін.] // VII науково-практична конференція «Інноваційні технології в стоматології». Експериментальні дослідження. м.Тернопіль, 2015: тези допов. – Клінічна стоматологія. – 2015. – № 3-4. – С. 94.
6. Амелина Н. В. Сравнительное изучение профилактической эффективности лецитиновых препаратов на фоне сочетанной патологии печени и кариеса зубов у крыс / Н. В. Амелина, А. П. Левицкий // Вісник стоматології. – 2008. – № 2. – С. 2-7.
7. Анатомические и стереоморфологические особенности слёзных и малых слюнных желез человека: монографія / О. А. Шерстюк, А. В.

- Пилюгин, Т. Ф. Дейнега, В. А. Пилюгин, Н. Л. Свинцицкая. – Полтава: ВГУЗУ УМСА, 2017. – 148 с.
8. Антидисбиотическая профилактика экспериментальных гепатопатий / В. Л. Васюк, А. И. Гоженко, А. П. Левицкий [и др.] // Бюллетень XVII чтений им. В. В. Подвысоцкого: материалы научн. конференции (г. Одесса, 24-25 мая 2018г.). Одесса: Укр НИИИ медицины транспорта, – 2018, С. 59-60.
 9. Афанасьев В. В. Состояние слюнных желез и слизистой оболочки рта у больных хроническим активным гепатитом / В. В. Афанасьев, А. В. Муромцев, Н. В. Деркач // Стоматология. – 2008. – № 2. – С. 31-33.
 10. Афанасьев В.В. Значение поднижнечелюстных слюнных желез для организма / В.В. Афанасьев, М.А. Полякова, Р.С. Степаненко // Стоматология. – 2011. – № 3. – С.70-71.
 11. Афанасьев Ю. И. Гистология : учебник / Ю. И. Афанасьев, Н. А. Юрина, Е. Ф. Котовский и др.; под ред. Ю. И. Афанасьева, Н. А. Юриной. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2002. – С. 536 - 537.
 12. Ахтемійчук Ю. Т. Клініко-морфологічні аспекти дослідження великих слинних залоз / Ю. Т. Ахтемійчук, І. Ю. Олійник // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2009. – Т. 8, № 3. – С. 76-80.
 13. Бабий В. П. Реакции слюнных желез на повреждения в разных отделах пищеварительной системы / В. П. Бабий, Л. Г. Коваленко // Бюллетень XVII чтений им. В. В. Подвысоцкого, 24-25 мая 2018 г., г. Одесса. – С. 42-43.
 14. Базарнова М. А. Клиническое исследование крови / М. А. Базарнова, Т. Л. Сакун // В кн.: Руководство по клинической лабораторной диагностике. Ч. 2 (под ред. М. А. Базарновой). – К.: Вища школа, 1982. – С. 35-52.

- 15.Базилевич А. Я. Неалкогольний стеатогепатит як новий фактор розвитку ішемічної хвороби серця / А.Я. Базилевич // ScientificJScienceRise. –2015. – №10. С. 171-175.
- 16.Бандрівський Ю. Л. Стан органів порожнини рота при деструктивно-запальних захворюваннях гастродуодинальної зони (огляд літератури) / Ю. Л. Бандрівський, О. О. Бандрівська, Н. Н. Бандрівський // Клінічна стоматологія. – 2014. – № 2. – С. 12-16.
- 17.Банченко Г. В. Анатомо-физиологическая характеристика малых слюнных желез слизистой оболочки полости рта / Г. В. Банченко, И. М. Рабинович, Н.В. Терехова [та ін.] // Стоматология. – 1991. – №. 2. – С. 90-93.
- 18.Беденюк О. А., Особливості топографії та кровопостачання великих слинних залоз у щурів у нормі / О. А. Беденюк, В. В. Магльона, І. Є. Герасимюк // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2015. – Т. 4, № 1 (51). – С. 29-33.
- 19.Бессмертный А. А. Уровень гигиены полости рта у лиц с различным состоянием тканей пародонту / А. А. Бессмертный, Ю. Ю. Яров // Укр. стоматол. альманах. – 2013. – №6. – С. 14-17.
- 20.Биофлавоноидные гепатопротекторы. А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, Е. М. Левченко [и др.] // Одесса: КП ОГТ, 2014. – 86 с.
- 21.Биохимические маркеры воспаления и дисбиоза в слюне больных холециститом / А. П. Левицкий, С. А. Демьяненко, П. И. Пустовойт [и др.] // Вісник стоматології. – 2011. – № 1. – С. 21-23.
- 22.Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: методические рекомендации / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко [и др.]. – Одесса: КП ОГТ, 2010. – 16 с.
- 23.Биохимические механизмы лечебно-профилактических эффектов биофлавоноидов / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, Л. Н. Хромагина [и др.] // Український біохімічний журнал. – 2014. – V. 86, № 5. – Р. 18-19.

24. Білецький Д. П. Морфофункціональні зміни привушної слинної залози в умовах загальної дегідратації у віковому аспекті : дис. канд. мед наук : 14.03.01. / Білецький Денис Павлович. – Суми: СумДУ, 2019. – 193 с.
25. Біохімічні показники запалення і дисбіозу в ротовій рідині (слині) хворих на гепато-біліарну патологію / В. М. Зубачик, Г. З. Борис, А. І. Фурдичко [та ін.] // Вісник стоматології. – 2017. – Т. 25, № 3 (100). – С. 11-15.
26. Богату С. І. Поєднана патологія: захворювання пародонта та гастродуоденальної зони (огляд літератури) / С.І.Богату // Інновації в стоматології. – 2017. – №3-4. – С.40-46.
27. Богату С. І. Стан тканин ротової порожнини у хворих на гастродуоденіт / С. І.Богату, І. І.Яременко, О. А.Любченко [та ін.] // Вісник стоматології. – 2018. – №1. – С. 28-31.
28. Богату С. І. Стоматопротекторна дія антидисбіотичних засобів у хворих на гастродуоденіт / С. І. Богату, І. І. Яременко, О. А. Любченко [та ін.] // Одеський медичний журнал. – № 1 (171). – 2019. С. 34-38.
29. Бойко В. О. Морфологічні перетворення слинних залоз в умовах впливу техногенних мікроелементозів організму : дис. канд. мед наук : 14.03.01. / Бойко Володимир Олександрович. – Суми: СумДУ, 2017. – 232 с.
30. Бойцанюк С. І. Особливості клінічного перебігу захворювань пародонта у хворих із різною супутньою патологією / С. І.Бойцанюк, М. С.Залізняк, Н. В.Чорній [та ін.] // Клінічна стоматологія. – 2016. – №2. – С.14-19.
31. Борис Г. З. Вплив антидисбіотичних засобів на біохімічні показники слинних залоз щурів за умов неалкогольного стеатогепатиту / Г. З. Борис, І. О. Селіванська, А. П. Левицький // Одеський медичний журнал. – 2016. – №3. – С. 5-9.
32. Борис Г. З. Клінічне обґрунтування використання антидисбіотичного засобу «Лізоцим-форте» у комплексному лікуванні хворих із

- захворюванням слинних залоз на тлі гепатобіліарної патології / Г. З. Борис, А. І. Фурдичко // Інновації в стоматології. – 2019. – №1. – С. 12-17.
33. Вавилова Т. П. Биохимия тканей и жидкостей полости рта / Т. П. Вавилова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 257 с.
34. Васильева Л. С. Половые отличия в изменчивости поднижнечелюстной железы в онтогенезе человека / Л. С. Васильева, О. В. Куваева // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – № 8. – С. 39-42.
35. Васюк В. Л. Влияние антидисбиотических препаратов на состояние печени крыс с экспериментальным стеатогепатитом / В. Л. Васюк, Е. М. Левченко, С. А. Демьяненко // Вісник морської медицини. – 2015. – №3(68). – С. 103-109.
36. Васюк В. Л. Порівняльна гепатопротекторна ефективність флаванвмісних антидисбіотичних засобів у щурів з токсичним гепатитом / В. Л. Васюк, А. І. Фурдичко // Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2017. – №2(48). – С. 60-65.
37. Влияние фитоадаптогенов на состояние печени при экспериментальном гепатите на фоне дисбиоза / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, С. А. Демьяненко [и др.] // Фітотерапія. Часопис. – 2009. – № 3. – С. 35-39.
38. Вплив флаванвмісних гепатопротекторів на стан слинних залоз щурів з токсичним гепатитом / Г. З. Борис., А. І. Фурдичко., А. П. Левицький [та ін.]. // Вісник стоматології. – 2016. – № 2 (95). – С. 6-10.
39. Гаврикова Л. М. Уреазная активность ротовой жидкости у больных с острой и одонтогенной инфекцией челюстно-лицевой области / Л. М. Гаврикова, И. Т. Сегень // Стоматология. – 1996. – Спецвыпуск. – С. 49-50.
40. Гавриленко Д. И. Острое повреждение почек у пациентов с циррозом печени: ретроспективный анализ стационарных и лабораторных случаев / Д. И. Гавриленко // Лечебное дело. – 2015. – №2. С. 41-46.

41. Гарник К. В. Вплив фітозасобів на вільно радикальне окислення ліпідів та систему антиоксидантного захисту організму при хронічних стеатогепатитах / К. В. Гарник // Ліки України. – 2003. – №3. – С. 16-20.
42. Гафуров Г. А. Оценка состояния общесоматического здоровья больных пародонтитом / Г. А. Гафуров // Ин-т стоматологии. – 2016. – №4. – С. 94-95.
43. Гевкалюк Н. О. Оцінка функціональної активності слинних залоз у дітей при грипі та інших респіраторних вірусних інфекціях / Н. О. Гевкалюк // Інфекційні хвороби. – 2016. – №2 (84). – С.15-17.
44. Гири́н С. В. Модификация метода определения активности каталазы в биологических субстратах / С. В. Гири́н // Лабораторная диагностика. – 1999. – № 4. – С. 45-46.
45. Гістологія, цитологія та ембріологія. Спеціальна гістологія та ембріологія внутрішніх органів / Е. Ф. Барінов, Ю. Б. Чайковський, О.М. Сулаєва та ін.; ред. Е. Ф. Барінов, Ю. Б. Чайковський. – К. : Медицина, 2013. – 471 с.
46. Годованець О. І., Мороз А. В., Попеску Д. Г. Застосування пробіотиків у стоматології // Клінічна та експериментальна патологія. 2016. Т. 15, №2. С. 206–209.
47. Горячковский А. М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике / А. М. Горячковский. – 3-е изд. – Одесса: Экология, 2005. – 616 с.
48. Давыдова Т. Р. К проблеме дисбиоза в стоматологической практике / Т. Р. Давыдова, Я. Н. Карасенков, Е. Ю. Хавкина // Стоматология. – 2001. – № 1. – С. 23-24.
49. Демкович А. Є. Особливості формування мікробіоценозу в розвитку запальних захворювань пародонта / А. Є. Демкович // Інфекційні хвороби. – 2015. – №1. С. 87-92.
50. Демьяненко С. А. Влияние антидисбиотических средств на состояние пародонта у крыс с сахарным диабетом после ортодонтических

- операцій / С. А. Дем'яненко, А. Л. Морозов, А. П. Левицький // Пародонтологія. – 2018. – Т. 24, № 3 (88). – С. 40-43.
51. Дем'яненко С. А. Применение лецитиновых гепатопротекторов в стоматологии / С. А. Дем'яненко. – Симферополь: Тарпан, 2010. – 50 с.
52. Дем'яненко С. А. Стоматологическое обоснование гепатопротекторного действия биофлаваноидных гепатопротекторов при гепато-оральном синдроме / С. А. Дем'яненко // Укр. стомат. альманах. – 2013. – №4. С. 5-9.
53. Денисов А. Б. Слюна и слюнные железы / А. Б. Денисов. – М.: РАМН, 2006. – 372 с.
54. Деньга О. В., Шуміліна К. С., Макаренко О. А. Порівняльна оцінка лікувальнопрофілактичної дії оральних мукозопротекторів "капосол" і "квертулін" / О. В. Деньга, К. С. Шуміліна, О. А. Макаренко // Вісник стоматології. – 2013. – №1. С. 29-31.
55. Дзигал О. Ф. Розвиток системних дисфункцій органів і регуляторних механізмів у хворих на цироз печінки із супровідним асцитом / О. Ф. Дзигал, Ю. В. Грубнік // Одеський медичний журнал. – 2017. – №1(159). – С. 45-50.
56. Дисбиотические и воспалительные явления в полости рта у лиц с циррозом печени / С. А. Дем'яненко, С. В. Гончарук, О. И. Аншукова [и др.] // Вісник стоматології. – 2011. – № 2 (75). – С. 27-30.
57. Дисбіотичні аспекти патогенезу і профілактики гепато-орального синдрому / А. П. Левицький, С. О. Дем'яненко, Г. З. Борис [та ін.] // Національний конгрес патолофізіологів України, Харків, 5-7 жовтня 2016 : тези допов. – С. 138.
58. Добавка дієтична «Лекасил». Технічні умови. ТУ У 10.8-37420386-005:2017. Висновок МОЗУ № 602-123-202/12102 від 25.04.2017 р.
59. Добавка дієтична «Леквін». Технічні умови. ТУ У 10.8-37420386-003:2016. Висновок МОЗУ № 05.03.02-06/8400 від 21.03.2016 р.

60. Доклінічне вивчення засобів для лікування та профілактики захворювань слизової оболонки порожнини рота: методичні рекомендації / К. М. Косенко, В. Я. Скиба, А. П. Левицький [та ін.]. – К.: ДФЦ, 2002. – 19 с.
61. Дычко Е.Н. Оценка характера слюноотделения при глоссалгии / Е. Н. Дычко, И.В. Ковач, А.В. Самойленко [та ін.] // Український стоматологічний альманах. – 2010. – № 6. – С. 8-10.
62. Ефективність детоксикаційної терапії у хворих з цирозами печінки при застосуванні сучасного кремнеземного ентеросорбенту / В. А. Туманов, Т. П. Гарник, В. М. Фролов [та ін.] // Фітотерапія. Часопис. 2012. №4. С. 4–10.
63. Єрошенко Г. А. Структурно-функціональні особливості слинних залоз змішаної секреції / Г. А. Єрошенко, К. В. Шевченко, Д. Р. Крамаренко, С. М. Білаш, О. М. Проніна, А. І. Ячмінь // Вісник проблем біології і медицини. – 2019 – № 1, том 2. – С. 149.
64. Жаркова М. С. Современный взгляд на бактериальные осложнения при циррозе печени / М. С. Жаркова, М. В. Маевская, В. Т. Ивашкин // РЖГГК. – 2010. – № 6. – С. 61-69.
65. Заздравнов А. А. Саліваторні порушення у хворих на анкілозивний спондилоартрит – підґрунтя для виникнення гастроєзофагеальної рефлюктури / А. А. Заздравнов // Одеський медичний журнал. – 2011. – № 3 (125). – С. 27-29.
66. Звягинцева Т. Д., Современные принципы диагностики и лечения неалкогольного стеатогепатита / Т. Д. Звягинцева, С. В. Глущенко // Здоров'я України. Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія. – 2015. – №4. – С. 11-13.
67. Иванова Л. А. Частота встречаемости неблагоприятных факторов и стоматологический статус у пациентов с дисбиозом полости рта / Л. А. Иванова, Т. Л. Рядинова, А. Б. Чередникова // Институт стоматологии. – 2009. – № 1. – С. 74-75.

- 68.Изучение взаимосвязи состава микробиома пародонта и кишечника в норме и при патологии методами глубокого секвенирования / Н. Б. Петрухина, О. А. Зорина, Е. В. Ших [и др.] // Стоматология. – 2016. – №2. – С. 8-13.
- 69.Исследование метаболических и морфологических изменений в слизистой оболочке полости рта при экспериментальном холестазе / В. Е. Скляр, В. Я. Скиба, А. П. Левицкий [и др.] // В кн. Шнайдер С. А., Скиба В. Я. «Структурно-метаболические нарушения в тканях полости рта при экспериментальной патологии». – 2017. – С. 57-66.
- 70.Ільчишин М. П. Оптимізація комплексного лікування захворювань тканин пародонту у курців: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.02. / М. П. Ільчишин – Львів, 2019. 20 с.
- 71.Калликреины и неспецифические протеазы в слюне больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки / А. П. Левицкий, В. М. Коновец, И. Ф. Львов [и др.] // Вопросы медицинской химии. – 1973. – т. 19, № 6. – С. 633-638.
- 72.Каськова Л. Ф. Вплив профілактичних заходів на показники структурно-функціональної кислотостійкості емалі та мікрокристалізації ротової рідини в дітей із дисбактеріозом кишківника / Л. Ф. Каськова, Г. О. Акжитова // Профілактична та дитяча стоматологія. – 2015. – № 1 (12). – С. 5-7.
- 73.Кашівська Р. С. Стан тканин пародонта у хворих на генералізований пародонти при захворюваннях гепатобіліарної системи та обґрунтування медикаментозної корекції виявлених порушень: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.22. / Р. С. Кашівська – Івано-Франківськ, 2016. – 17 с.
- 74.Кашівська Р. С., Рожко М. М., Мельничук Г. М. Зміни рівня загального білка у сироватці крові та ротовій рідині хворих при лікуванні генералізованого пародонтиту, поєданого із хронічними хворобами печінки // Український стоматологічний альманах. 2015. №5. С. 14–17.

- 75.Квертулин. Витамин Р, пребиотик, гепатопротектор / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.]. – Одесса: КП ОГТ, 2012. – 20 с.
- 76.Кильмухаметова Ю.Х. Заболевания пародонта на фоне соматических патологий / Ю.Х.Кильмухаметова, В.М.Батиг, И.И.Абрамчук // Молодой учёный. – 2017. – №26 (100). – С.57-62.
- 77.Клініка та лікування сіалоаденітів / Л. Д. Чулак, А. П. Левицький, В. А. Залевська [та ін.]. – Чернівці: Медакадемія, 2006. – 114 с.
- 78.Клітинська О.В. Особливості стоматологічного статусу дітей із хронічною гастродуоденальною патологією (огляд літератури) / О. В. Клітинська, Ю. О. Мочалов, Н. В. Пупена // Проблеми клінічної педіатрії. – 2014. – №1 (23). – С. 53-59.
- 79.Комарова Л. Г. Новые представления о функции слюнных желез в организме (клинико–биохимический аспект). / Л. Г. Комарова, О. П. Алексеева // Нижний Новгород, 1994. – 96 с.
- 80.Косенко К.Н. Секреторная активность слюнных желез у пациентов со съёмными зубными протезами, страдающими грибковым стоматитом / К.Н. Косенко, И.А. Паненко, Т.П. Терешина // Вісник стоматології. – 2006. – № 1. –С. 51-53.
- 81.Коцюбняк Л. А., Можливості фітотерапії кишкової патології у хворих з гепатобіліарною патологією / Л. А. Коцюбняк, В. М. Канчій, А. Ю. Довбак, М. М. Семаль, Л. Д. Данюк // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». – 2011. – № 2 (41). – С. 318-319.
- 82.Кочурова Е. В. Диагностические возможности слюны / Е. В. Кочурова, С. В. Козлов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – № 1. – С. 13-16.
- 83.Крамарєв С. О. Епідемія грипу в Україні / С. О. Крамарєв // Зтурботою про дитину. – 2010. – № 1. – С. 9.
- 84.Кулигіна В. М. Оцінка функціональної активності малих слинних залоз слизової оболонки нижньої губи у здорових дітей та хворих на

- атопічний хейліт у різні вікові періоди / В. М. Кулігіна, М. В. Стремчук // Biomedical and biosocial anthropology. – 2014. – №23. – С.147-151.
85. Кулігіна В. М. Показники дослідження фізико-хімічних властивостей ротової рідини при ураженні тканин пародонта у хворих з дисбактеріозом кишечника / В. М. Кулігіна, О. В. Поліщук // Вісник стоматології. – 2011. – № 2 (75). – С. 30-32.
86. Куцевляк В. Ф. Індексна оцінка пародонтального статусу: навчальний посібник, 2-е вид. / В. Ф. Куцевляк, Ю. В. Суми: Видавничо-виробниче підприємство „Мрія”; 2015. 104 с.
87. Левицкий А. П. Антимикробная функция печени / А. П. Левицкий, С. А. Демьяненко, Ю. В. Цисельский. – Одесса: КП ОГТ, 2011. – 141 с.
88. Левицкий А. П. Взаимосвязь дисбактериоза и стоматологических заболеваний у детей (обзор литературы) / А. П. Левицкий, О. Э. Рейзвих // East European Scientific Journal (Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe). – 2016. – V. 1, № 5 (9). – Р. 99-103.
89. Левицкий А. П. Гепато-оральный синдром / А. П. Левицкий, С. А. Демьяненко. – Симферополь, 2012. – 140 с.
90. Левицкий А. П. Лизоцим вместо антибиотиков / А. П. Левицкий. – Одесса: КП ОГТ, 2005. – 74 с.
91. Левицкий А. П. Методы определения активности эластазы и ее ингибиторов: методические рекомендации / А. П. Левицкий, А. В. Стефанов. – К.: ГФЦ, 2002. – 15 с.
92. Левицкий А. П. Методы экспериментальной стоматологии: учебно-методическое пособие / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, С. А. Демьяненко. – Симферополь: Тарпан, 2018. – 78 с.
93. Левицкий А. П. Применение антидисбиотических средств в стоматологии / А. П. Левицкий // Вісник стоматології. – 2014. – № 4 (89). – С. 89-92.

94. Левицкий А. П. Роль печени в патогенезе и лечении стоматологических заболеваний / А. П. Левицкий, С. А. Демьяненко // Вісник стоматології. – 2008. – № 5-6. – С. 124-128.
95. Левицкий А. П. Саливация у здоровых лиц разного возраста и у стоматологических больных / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, Л. Н. Россаханова // Вісник стоматології. – 2005. – Спецвыпуск № 2. – С. 7-8.
96. Левицкий А. П. Структура, свойства и применение биофлавоноидных гепатопротекторов / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская // Вісник стоматології. – 2016. – №9(96). С. 30.
97. Левицкий А. П. Физиологическая микробная система полости рта / А. П. Левицкий // Вісник стоматології. – 2007. – № 1. – С. 6-11.
98. Левицкий А. П. Вплив дисбіозу на розвиток експериментального стоматиту у щурів / А. П. Левицький, С. О. Дем'яненко, Ю. Г. Романова // Одеський медичний журнал. – 2009. – № 2 (112). – С. 15-17.
99. Левицький А. П. Клініко-лабораторне обґрунтування впливу слинних залоз на стоматологічний статус у хворих з гепато-біліарною патологією / А. П. Левицький, Г. З. Борис, А. І. Фурдичко // Вісник наукових досліджень. 2017. – № 1. – С. 99-101.
100. Левицький А. П. Обґрунтування патогенетичної ролі дисбіотичних умов порожнини рота у виникненні гінгівіту в експерименті / А. П. Левицький, М. В. Ліснічук, В. М. Зубачик // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2008. – № 2 (42). – С. 28-36.
101. Левків М. О. Морфологічна оцінка структурних змін внутрішньочасточкових проток та артерій привушної слинної залози при механічній жовтяниці / М. О. Левків, А. Г. Шульгай // Медична хімія. – 2013. – Т. 15, № 1 (54). – С. 100-105.
102. Лечебное действие антидисбиотических средств на слизистую оболочку пищеварительного тракта крыс, получавших перекисленное подсолнечное масло / А. П. Левицкий, А. И. Гоженко, А. В. Бочаров,

- Г. З. Борис [и др.] // Journal of Education, Health and Sport. – 2017. – № 1. – С. 778-788.
103. Лечебно-профилактические зубные эликсиры / под ред. А. П. Левицкого. Одесса: КП ОГТ, 2010. 246 с.
104. Любченко О. В. Біохімічні показники ротової рідини дітей раннього віку з захворюваннями дихальної системи / О. В. Любченко, Л. В. Северин // Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science». – 2019. – № 2 (29). – С. 41-44.
105. Мазепа М. А. Сучасні уявлення про етіологію та патогенез хвороби Шегрена / М. А. Мазепа, Г. П. Рузін, О. І. Челій // Український стоматологічний альманах. – 2009. – № 1. – С. 18-21.
106. Макаренко О. А. Сравнительная гепатопротекторная эффективность биофлавоноидов / О. А. Макаренко, И. В. Ходаков, Е. М. Левченко // Вісник стоматології. – 2014. – №8(89). – С. 20-23.
107. Маковка І. Л. Стан органів ротової порожнини та його корекція у дітей з хронічними гастродуоденітами: автореф. дис. кан. мед. наук : 14.01.22 / Інна Львівна Маковка. – Полтава : УМСА, 2001. – 160 с.
108. Маслова І. М. Вікова морфофункціональна характеристика великих слинних залоз щурів в постнатальному періоді в нормі та після внутрішньоутробної антигенної дії: дис. канд. мед наук : 14.03.01. / Маслова Ірина Миколаївна. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2015. – 163 с.
109. Матвійчук Х. Б. Стан тканин пародонту у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки та її ускладнення / Х. Б. Матвійчук // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія „Медицина”. – 2015. – №1. – С. 206-209.
110. Механизмы транслокации бактерий при генерализованном хроническом пародонтите / О. В. Бухарин, Б. Я. Усвятцов, Н. Б. Дорошина [и др.] // Стоматология. – 2011. – Т. 90, № 4. – С. 16-18.
111. Мікробіоценоз кишки при гепатогенній виразці та можливості його медикаментозної корекції дуфалаком / Е. Й. Архій, О. М. Москаль,

- Л. А. Коцюбняк [та ін.] // Наук. вісник Ужгородського ун-ту, серія „Медицина”. – 2007. – № 31. С. 3-5.
112. Могильная Г. М. Гастроинтестинальный защитный барьер / Г. М. Могильная, В. Л. Могильная // Морфология. – 2007. – Т. 132, № 6. – С. 9-16.
 113. Мойбенко А. А. (ред.) Биофлавоноиды как органопротекторы. Кверцетин, корвитин, квертин / А. А. Мойбенко (ред.). – К.: Наукова думка, 2012. – 274 с.
 114. Мороз К. А. Роль пероксидної оксидзації ліпідів у розвитку патології пародонта / К. А. Мороз // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2004. – № 2. – С. 91-101.
 115. Мудра В. М. Ефективність імуноактивного препарату нуклеінату при лікуванні хворих генералізованим пародонтитом на тлі хронічної патології гепато-біліарної системи / В. М. Мудра // Український медичний альманах. – 2008. – Т. 11, № 2. – С. 102-104.
 116. Мукозопротекторное действие на кишечник крыс фитопрепарата «Леквин» при неалкогольном стеатогепатите / А. П. Левицкий, А. В. Бочаров, О. А. Макаренко [и др.] // Фітотерапія. Часопис. – 2016. – № 1. – С. 30-33.
 117. Назарян Р. С. Порухення місцевого імунітету ротової порожнини у дітей, хворих на муковісцидоз / Р. С. Назарян, М. В. Ткаченко, Н. І. Коваленко // Журнал клінічних та експериментальних досліджень. – 2017. – Т. 5, № 1. – С. 614-623.
 118. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та робота з ними / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко [та ін.]. – К.: Авіцена, 2002. – 156 с.
 119. Никитин И. Г. Гепатопротекторы: мифы и реальные возможности // Фарматека. 2007. №13. С. 14–18.

120. Носков В. Б. Слюна в клинической лабораторной диагностике (обзор литературы) / В. Б. Носков // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 6. – С. 14-17.
121. Особливості мікробіоценозу ротової порожнини пацієнтів із стоматологічними захворюваннями з порушеннями в системі місцевого імунітету / У. Р. Никифорчин, Н. О. Гевкалюк, М. М. Рожко [та ін.] // Мікробіологічний журнал. – 2004. – Т. 61, № 1. – С. 57-61.
122. Очерки иммунобиологии слизистой оболочки полости рта / [И.П. Кайдашев, В.И. Шинкевич, Д.М. Король и др.]; под ред. И.П. Кайдашева. – Полтава: Полимет, 2008. – 216 с.
123. Пародонтопротекторна ефективність антидисбіотичного гепатопротектора «Леквін» у хворих на гепато-біліарну патологію / В. М. Зубачик, А. І. Фурдичко, Г. З. Борис [та ін.] // Вісник стоматології. – 2017. – № 4 (101). – С. 26-29.
124. Патент на корисну модель, Україна 117930, МПК (2014.01) А61К 39/00. Мукозо-адгезивний фітогель з пробіотиками / Левицький А. П., Воронкова Г.В., Деньга О. В. [та ін.]. – Опубл. 25.04.2014, Бюл. № 8.
125. Патент на корисну модель, Україна 31012, МПК (2006) А61Р 31/00. Спосіб моделювання дисбіозу (дисбактеріозу) / Левицький А. П., Селіванська І. О., Цисельський Ю. В. [та ін.]. – Опубл. 25.03.2008. Бюл. № 6.
126. Патент на корисну модель, Україна 43140, МПК (2009) G01N 33/48. Спосіб оцінки ступеня дисбіозу (дисбактеріозу) органів і тканин / Левицький А. П., Деньга О. В., Селіванська І. О. [та ін.]. – Опубл. 10.08.2009, Бюл. № 15.
127. Патент на корисну модель, Україна № 136449, МПК.- А61К 31/00, А61Р 1/00. Поліфункціональний антидисбіотичний засіб «Лізоцим-форте» / А. П.Левицький, І. І.Романовська, С. С.Декіна, М. О.Остафійчук, А. І.Фурдичко, О. А.Петренко, Г. З.Борис.- № u201900028. –Заявл. 02.01.2019: Опубл. 27.08.2019.- Бюл. № 16.

128. Патогенетичні аспекти гепаторенального синдрому (огляд літертури) / М. І. Куліцька, Д. Б. Миронюк, І. Я. Криницька [та ін.] // Медична хімія. – 2015. – Т. 17, № 1 (62). – С. 114-120.
129. Печеночная энцефалопатия при хронических заболеваниях печени (практические рекомендации Европейской ассоциации по изучению печени и Американской ассоциации) // Сучасна гастроентерологія. – 2015. – № 2 (82). – С. 124-135.
130. Поліщук С. С. Патогенетичне обґрунтування комплексного лікування хворих з травмами щелепно-лицевої ділянки на фоні патології гепатобіліарної системи (експериментально-клінічне дослідження): дис... д-ра. мед. наук: 14.01.22. / С.С. Поліщук. – Вінниця, 2019. – 345 с.
131. Полторац Д. Ю. Общие сведения о секреции слюны / Д. Ю. Полторац, М. М. Пожарицкая, А. Б. Денисова [и др.] // Стоматология нового тысячелетия: сборник тезисов Российского научного форума с международным участием. – Москва, 2002. – С. 187-188.
132. Применение мукозального фитогеля с пробиотиками в стоматологии: методические рекомендации / А. П.Левицкий, А. В. Воропаева, О. А. Макаренко [и др.]. – Одесса: КП ОГТ, 2013. – 16 с.
133. Присяжнюк В. П. Результати комплексного лікування хворих на хронічний гепатит невірусного походження з використанням І-карнітину / В. П. Присяжнюк // Буковинський медичний вісник. – 2017. – Т.21. – № 2(82). – С. 61-67.
134. Профілактика стоматиту і гінгівіту з використанням лізоцима-форте / М. О. Остафійчук, Г. З. Борис, А. І. Фурдичко [та ін.] // Вісник стоматології. – 2017. – № 2 (100). – С. 6-11.
135. Пустовойт П. И. Клинико-экспериментальное обоснование применения ингибиторов протеаз при заболеваниях желчевыводящих путей: автореф. дис. ... канд. мед. н. / П. И. Пустовойт. – Львов, 1983. – 22 с.

136. Раевнева Т. Г. Легочные сосудистые осложнения цирроза печени // Здоровоохранение (Минск). 2010. №2. С. 37-41.
137. Реактивно-дистрофические процессы слюнных желез (сиалоаденозы), протекающие на фоне метаболического синдрома / В. В. Афанасьев, Р. И. Стрюк, С. Э. Арутюнян [и др.] // Стоматология. – 2011. – т. 90, № 4. – С. 49-53.
138. Рейзвіх О. Е. Наукове обґрунтування стратегії антидисбіотичної профілактики основних стоматологічних захворювань у дітей: дис... д-ра. мед. наук: 14.01.22. / О. Е. Рейзвіх. – Одеса, 2018. – 372 с.
139. Роль микрофлоры в патологии слизистой оболочки рта / И. М. Рабинович, Г. В. Банченко, О. Ф. Рабинович [и др.] // Стоматология. – 2002. – Т. 81, № 5. – С. 48-50.
140. Рябиченко Е. В. Роль кишечной бактериальной аутофлоры и ее эндотоксина в патологии человека / Е. В. Рябиченко, В. М. Бондаренко // ЖМЭИ. – 2007. – № 3. – С. 103-111.
141. Рябушко Н. О. Основні етіологічні фактори виникнення ксеростомії / Н. О. Рябушко, В. М. Дворник // Український стоматологічний альманах. – 2018. – № 4. – С.78-81.
142. Семенченко Г.И. Клиника и лечение воспалительных и воспалительно-дистрофических заболеваний слюнных желез / Г.И. Семенченко, А.Ф. Коваленко, А.П. Левицкий // Методические рекомендации. – Киев, - 1997.- 17 с.
143. Семенюк Г. Д. Клініко-лабораторне обґрунтування застосування синбіотиків у комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит: авторефер. дис. канд. мед. наук: 14.01.22. / Г. Д. Семенюк. – Івано-Франківськ, – 2016. 23с.
144. Сенчакович Ю. В. Сучасні погляди на причини дисфункції слинних залоз / Ю. В.Сенчакович, К. С. Казакова, Г. А. Єрошенко // Світ медицини та біології. – 2013. – № 4. – С. 112-116.

145. Сікора В. З. Мікроскопічні зміни структури піднижньощелепної слинної залози за умов впливу техногенних мікроелементозів / В. З. Сікора, В. О. Бойко // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2013. – № 3 (7.) – Т. 1. – С. 363-369.
146. Січкоріз Х. А. Клінічно-лабораторне обґрунтування комплексного лікування та профілактики захворювань пародонта у хворих із хронічним гепатитом С: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.22. / Х.А. Січкоріз. – Львів, 2016. – 212 с.
147. Скрипник І. М. Взаємозв'язок морфофункціональних змін в органах системи травлення за умов стресорних впливів / І. М. Скрипник, К. С. Непорада, Л. М. Тарасенко // Фахове видання наукових праць II Національного конгресу анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів України «Актуальні питання морфології». – Луганськ, 1998. – С. 121.
148. Солнцев А. чиМ. Заболевания слюнных желез / А. М. Солнцев, В. С. Колесов, Н. А. Колесова. – К.: Здоровье, 1991. – С.66-84.
149. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили / В кн.: Современные методы в биохимии (под ред. Ореховича В. Н.) – М.: Медицина, 1977. – С. 66-68.
150. Стоматологический статус больных с хроническими диффузными заболеваниями печени / А. Ю. Васильев, Л. М. Шевченко, Н. А. Постнова [та ін.] // Стоматологія. – 2004. – №3. – С. 64-67.
151. Стоматологічне обстеження. Основні методи (посібник ВООЗ). Вісник стоматології. – 2000. – №3. – С. 39-60.
152. Сторожева М. В. Характер микрофлоры при острых гнойно-воспалительных процессах полости рта / М. В. Сторожева, Г. П. Рузин, В. П. Зиньковская // Украинский стоматологический альманах. – 2007. – № 3. – С. 47-50.

153. Ступак Е. П. Влияние пребиотиков на биохимические маркеры воспаления и антиоксидантной защиты в десне крыс с экспериментальным сахарным диабетом 2 типа / Е. П. Ступак // Украинский стоматологический альманах. – 2012. – № 4. – С. 10-14.
154. Сукманский О. И. Биологически активные вещества слюнных желез / О. И. Сукманский. – К.: Здоров'я, 1991. – 112 с.
155. Суніна І. І. Особливості функціональної активності слинних залоз за даними сіалометрії у хворих на рак молочної залози / І. С. Суніна, І. І. Соколова // Український стоматологічний альманах. – 2012. – № 4. – С. 60-63.
156. Тепла Т. О. Особливості перебігу, лікування і профілактики захворювань тканин пародонта у пацієнтів з ураженням міжхребцевих дисків шийного відділу: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.22. / Т.О. Тепла. – Вінниця, –2017. 21 с.
157. Терехова Т. Н. Состав, структура и свойства ротовой жидкости человека / Т. Н. Терехова // Современная стоматология. – 2005. – № 1. – С. 14-18.
158. Терешина Т. П. Ксеростомия. Этиология и патогенез в свете современных представлений / Т. П. Терешина // Дентальные технологии. – 2006. – № 3-6. – С. 6-11.
159. Тимофеев А. А. Секреторная функция больших и малых слюнных желез у здоровых людей / А. А. Тимофеев, А. И. Весова // Современная стоматология. – 2011. – № 2 (56). – С. 100-102.
160. Тимофеев А. А. Секреторная функция слюнных желез у больных с острыми одонтогенными воспалительными заболеваниями челюстей / А. А. Тимофеев // Современная стоматология. – 2011. – № 4. – С. 70-74.
161. Ткаченко Л. І. Імунологічний апарат слизової оболонки порожнини рота: сучасний стан питання (огляд літератури) / Л. І. Ткаченко, Н. М. Лохматова, В. І. Шинкевич // Вісник стоматології. – 2002. – № 4. – С. 130-134.

162. Ткаченко П. І. Кісти малих слинних залоз: клініко-морфологічні аспекти / П. І. Ткаченко, І. І. Старченко, С. О. Білоконь, А. М. Гоголь // Світ медицини та філології. – 2012. – № 2. – С. 161-163.
163. Токар О. М. Особливості впливу шкідливих виробничих факторів на клінічний перебіг, діагностику та лікування захворювань пародонта у працівників первинної деревообробної промисловості чернівецької області (огляд літератури) / О. М. Токар, В. М. Батіг // Буковинський медичний вісник. – 2017. – Т.21, №2(82). – С. 157–163.
164. Токмакова С. И. Особенности стоматологического статуса больных хроническим алкоголизмом / С. И. Токмакова, Ю. В. Луницyna, Р. С. Талалаева // Проблемы стоматологии / Actual problems of stomatology. – 2014. – №2. – С. 26-30.
165. Толопко С. Я. Синтропічні ураження дихальної системи у хворих на цироз печінки: діагностика; патогенетичні механізми; характеристика та принципи лікування: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.02. / С. Я. Толопко. – Львів, 2017. 26 с.
166. Труфанов С. Ю. Концентрація імуноглобулінів у реологічному секреті хворих на хронічний пародонтит, сполучений з хронічною патологією гепатобіліарної системи / С. Ю. Труфанов // Український медичний альманах. – 2009. – Т. 12, № 2. – С. 181-183.
167. Фадеенко Г. Д., Дисбіоз кишечника в практике врача интерниста / Г. Д. Фадеенко, Л. В. Богун // Сучасна гастроентерологія. – 2013. – №1 (69). – С. 89-96.
168. Федун І. Р. Особливості клініки та лікування захворювань пародонту у наркозалежних хворих: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.02. / І. Р. Федун. – Львів, 2019. 20 с.
169. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков: методические рекомендации / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.] // К.: ГФЦ МЗУ, 2007. – 22 с.

170. Физиологическая микробная система полости рта в поддержании стоматологического здоровья детей / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, Е. Н. Рябоконт [и др.] // Науковий вісник Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця. – 2007. – 28-29 вересня. – С. 137-139.
171. Фік В. Б. Дисбіози ротової порожнини при тривалому впливі опіоїдного анальгетика в експерименті / В. Б. Фік, Й. М. Федечко, Ю. Я. Кривко // Світ медицини та біології. – 2015. – №1-2 (49). – С. 141-145.
172. Фурдичко А. І. Вплив антидисбіотичних засобів на рівень маркерів запалення і захисних систем у сироватці крові щурів із гепатитом на тлі дисбіозу / А. І. Фурдичко, Г. З. Борис, І. О. Селіванська // Одеський медичний журнал. – 2015. – № 5 (151). – С. 19-22.
173. Фурдичко А. І. Клініко-експериментальне обґрунтування комплексного лікування та профілактики захворювань пародонту у хворих з гепатобіліарною патологією: дис... д-ра. мед. наук: 14.01.22 / А. І. Фурдичко. – Одеса, 2019. – 320 с.
174. Хілініч Є. С. Роль малих слинних залоз у забезпеченні гомеостазу порожнини рота та їх зміни під дією різних чинників / Є. С. Хілініч // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2018. – №2. – С. 288-293.
175. Шадрін О.Г. Мікробіота та захворювання гепатобіліарної системи: Нові можливості у лікуванні дітей раннього віку / Шадрін О.Г., Чернега Н.Ф. // Здорове ребенка. – 2015. – № 5 (65). – С. 23-29.
176. Шепітько І. В. Морфофункціональна характеристика піднижньощелепної слинної залози щурів при експериментальному гострому асептичному сіаладеніті / І.В. Шепітько, Г.А. Єрошенко // Вісник проблем біології і медицини. – 2012. – Вип. 1 (91). – С. 238-241.
177. Шипский А. В. Ксеростомия, гипосаливация и нарушение экскреторной (эвакуаторной) функции слюнных желез (обзор) / А. В. Шипский // Пародонтология. – 2002. – № 3. – С. 45-50.
178. Шмалько.О. О. Розробка складу та технології фітосиропу гепатопротекторної та жовчогінної дії: автореф. дис. ... канд. фармацевт.

- наук : 15.00.01 / Шмалько Олександр Олександрович ; Нац. фармацевт. ун-т. - Харків, 2017. - 23 с.
179. Шнайдер С. А. Антидисбиотическое действие оральных гелей с про- и пребиотиками на слизистую полости рта и кишечника крыс с дисбиозом, получавших высокожировую рацион / С. А. Шнайдер, И. А. Цушко, А. П. Левицкий // Вісник стоматології. – 2015. – № 2. – С. 14-17.
 180. Щерба В. В. Патогенетичні особливості перебігу пародонтиту на фоні хронічного гепатиту / В. В. Щерба, М. М. Корда // Медична хімія. – 2012. – Т. 14, № 2 (51). – С. 64-68.
 181. Экспериментальные методы воспроизведения гингивита / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко [и др.] // Інновації в стоматології. – 2013. № 1 (1). – С. 2-6.
 182. Экспериментальные методы воспроизведения стоматита: методические рекомендации / А. П. Левицкий, С. А. Шнайдер, В. Я. Скиба [и др.]. – Одесса: КП ОГТ, 2015. – 19 с.
 183. Экспериментальные методы воспроизведения и определения степени дисбиоза в тканях полости рта / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, О. В. Деньга [и др.] // Вісник стоматології. 2010. №2. С. 22–23.
 184. Экспериментальные методы стоматологических заболеваний / А.П.Левицкий, , Г.З.Борис, А.Ф.Коваленко [в кн. Экспериментальная стоматология (часть 1) под ред. С.А.Шнайдера, А.П.Левицкого].- Одесса: изд-во КП ОГТ, 168 с.; – 2017. – С. 47-58.
 185. Яхницька М. М. Рівень електролітів слини в пацієнтів з гастроезофагальною рефлексною хворобою до та після лікування / М. М. Яхницька // Клінічна та експериментальна патологія. – 2018. – № 1 (63). – С. 117-121.
 186. Aimetti M. Nonsurgical periodontal treatment / M. Aimetti // Int. J. Esthet. Dent. – 2014. – № 9(2). – P. 251-267.

187. AlJehani Y. A. Risk factors of periodontal disease: review of the literature / Y. A. AlJehani // *Int. J. Dent.* – 2014. – № 2. – P. 5-13.
188. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis / N. Qin, F. Yang, A. Li [et al.] // *Nature.* – 2014. – № 513. – P. 59-64.
189. Amano O. Anatomy and Histology of Rodent and Human Major Salivary Glands /O. Amano, K. Mizobe, Y. Bando, K. Sakiyama // *Acta Histochem. Cytochem.* – 2012. – № 45 (5). – P. 241-250.
190. Armitage G. C. Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases / G. C. Armitage // *Periodontol.* – 2004. – № 34. – P. 9-21.
191. Aronow W. S. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery disease and subclinical atherosclerosis / W. S. Aronow // *Future Cardiology.* – 2016. – №12(4). – P. 393-396.
192. Athyros V. G. Nonalcoholic fatty liver disease and severity of cardiovascular disease manifestations / V. G. Athyros, A. Karagiannis A. // *Angiology.* – 2013. – №64(8). – P. 572-575.
193. Balogh M. B. *Dental Embryology, Histology and Anatomy* / M. B. Balogh, J. Margret, B. Fehrenbach // Holland: Elsevier. – 2011. P. 161-168.
194. Bardow A. Relationships between medication intake, complaints of dry mouth, salivary flow rate and composition, and the rate of tooth demineralization in situ / A. Bardow, B. Nyvad, B. Nauntofte // *Arch. Oral Biol.* – 2000. – V. 46, № 5. – P. 413-423.
195. Baum B. J. Prospects for Future Salivary Research / B. J. Baum // *Bull. Tokyo Dental Collge.* – 2003. – V. 44, № 2. – P. 70-71.
196. Bocharov A. V. The influence of flavancontent means on gut mucosa state at rats received peroxide sunflower oil / A. V. Bocharov // *Journal of Education, Health and Sport.* – 2018. – №8(8). – P. 1200-1205.
197. Carrozzo M. Oral manifestations of hepatitis C virus infection / M. Carrozzo, K. Scally // *World J Gastroenterol.* – 2014 –№ 20. – P. 7534-7543.

198. Change of saliva composition with radiotherapy / J. V. Müller, G. N. Belibasakis, P. P. Bosshard // Archives of Oral Biology. – 2019 Oct;106:104480. doi: 10.1016/j.archoralbio.2019.104480. Epub 2019 Jul 10.
199. Current status, problems, and perspectives of non-alcoholic fatty liver disease research / Naoki Tanaka, Takefumi Kimura, Naoyuki Fujimori [et al.] // World J Gastroenterol. – 2019. – № 25(2). – P. 163-177.
200. Dawes C. Role of Saliva and Salivary Diagnostics in the Advancement of Oral Health / C. Dawes, D. T. W. Wong // Journal of Dental Research. – 2019. – V 98(2). – P. 133-141.
201. Development of the human submanibular salivary gland / J. A. Merida-Velasco, I. Sanchez-Montesinos, J. Espin-Ferra [et al.] // J. Dent. Res. – 1993. – Vol. 72, № 8. – P. 1227 - 1232.
202. Estes C. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030 / C. Estes, Q. M. Anstee, M. T. Arias-Loste // J Hepatol. – 2018. №69. – P. 896-904.
203. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis / S. Watanabe, E. Hashimoto, K. Ikejima [et al.] // Hepatol Res. – 2015. – №. 45. – P. 363-377.
204. Ferguson M. M. Постійна сухість у роті: діагностика та лікування / M. M. Ferguson // Медицина світу. – 2004. – т. XVII, № 5. – С. 321-327.
205. Furdychko A. I. Parodontoprotective action of flavan- and lecithincontent hepatoprotectors on rats, which received the peroxide sunflower oil / A. I.Furdychko // Journal of Education, Health and Sport. – 2017. – V. 7, № 7. – P. 1316-1324.
206. Geetika K. C. Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease / K. C. Geetika // J. Pathol. Nepal. – 2016. – № 6. –P. 947-952.
207. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes / Z. M. Younossi,

- A. B. Koenig, D. Abdelatif [et al.] // *Hepatology*. – 2016. – №. 64. – P. 73-84.
208. Hashimoto E. Diagnosis and classification of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis: Current concepts and remaining challenges / E. Hashimoto, K. Tokushige, J. Ludwig // *Hepatol Res*. – 2015. – № 45. – P. 20-28.
209. He J. The oral microbiome diversity and its relation to human diseases / J. He, Y. Li, Y. Cao // *Folia Microbiologica*. – 2015. – № 60(1). – P. 69-80.
210. Hepatitis” – Prevention and management in dental practice / P. Dahiya, R. Kamal, V. Sharma [et al.] // *J Educ Health Promot*. – 2015. – №4. – P. 33.
211. Impact of xerostomia on the quality of life of adolescents with type 1 diabetes mellitus / I. M. Busato, S. A. Ignacio, J. A. Brancher [et al.] // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. – 2009 – №. 108 (3). – P. 376-382.
212. Iwabuchi H. Relationship between huposalivation and acute respiratori infection in dental outpatients / H. Iwabuchi, T. Fujidayashi, G.Y. Yamane [et al.] // *Geronrology*. – 2012. – № 58 (3). – P. 205-211.
213. Krishnamurthy S. Salivary gland disorders: A comprehensive review / S. Krishnamurthy, S. B. Vasudeva, S. Vijayasarathy // *World J Stomatol*. – 2015. – № 4(2). – 56-71.
214. Le A. Distribution of Dendritic Cells in Normal Human Salivary Glands / A. Le, M. Saverin, A. R. Hand // *Acta Histochem. Cytochem*. – 2011. – № 44 (4). – P. 165-173.
215. Levitsky A. P. The comparative estimation of influence of higholeic sunflower and palm oils consumption on the fatty acids content of rat liver lipids / A. P. Levitsky, I. V. Khodakov, V. V. Tkachuk // *Journal of Education, Health and Sport*. – 2017. – V. 7, № 2. – P. 305-318.
216. Magnetic resonance imaging at 3.0T for submandibular gland sparing radiotherapy / A. C. Houweling, C. A. Van den Berg, J. M. Roesink [et al.] // *Radiother Oncol*. – 2010. – № 97. – P. 239–243.

217. Mandel L. Salivary gland disorders / L. Mandel // *Med Clin North Am.* – 2014. – № 98. – P. 1407-1449.
218. Murthykumar K. Saliva Composition and Function : A review / K. Murthykumar // *International Journal of Pharmaceutical Science and Health Care.* – 2014. – Vol. 3, № 4. – P. 72-77.
219. Oral microbial biofilms: an update / S. A. Mosaddad, E.Tahmasebi, A.Yazdanian [et al.] // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases.* – 2013 Mar-Apr;36(2):59-70. doi: 10.4103/2319-4170.110400.
220. Perumpail B. J. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease / B. J. Perumpail, M. A. Khan, E. R. Yoo // *World J Gastroenterol.* – 2017. – № 23. – P. 8263-8276.
221. Popov V. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease: the role of medical, surgical, and endoscopic weight loss / V. Popov, J. K. Lim // *J. Clin. Trans. Hepatol.* – 2015. – №3(3). – P. 230-238.
222. Prevalence of fatty liver disease and the economy in China: A systematic review / J. Z. Zhu, Q. Y. Zhou, Y. M. Wang [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2015. – № 21. – P. 5695-5706.
223. Randomized controlled trial of the effectiveness of three different oral moisturizers in palliative care patients/ S. F. Kvalheim, M. C. Marthinussen, D. F. Haugen [et al.] // *European Journal of Oral Sciences.* – 2019 Jul 20. doi: 10.1111/eos.12655.
224. Roberts F. A. Beneficial bacteria of the periodontium / F. A. Roberts, R. P. Darveau // *Periodontology.* – 2002. – № 30. – P. 40-50.
225. Sakamoto M. Pathological findings of nonalcoholic steatohepatitis and nonalcoholic fatty liver disease / M. Sakamoto, H. Tsujikawa, K. Effendi // *Pathol Int.* – 2017. – № 67. – P. 1-7.
226. Sato T. Regulation of hemodynamics in major salivary glands by parasympathetic vasodilation / T. Sato, H. Ishii // *Journal of Oral Biosciences.* – 2017. – V. 59, № 2. – P. 80-86.

227. Sherby L. M. Saliva in health and diseases: an appraisal and appraisal and a plate / L. M. Sherby // *Int. Dent. J.* – 2000. – Vol. 50, № 3. – P. 40-60.
228. The antidysbiotic and antiphlogistic actions of quertulin at the experimental toxic hepatitis / A. P. Levitsky, A. V. Bocharov, A. I. Furdychko [et al.] // *Journal of Education, Health and Sport.* – 2017. – V. 7, № 3. – P. 500-511.
229. The influence of antidysbiotic medicines on the oral cavity state of patients with chronic pancreatitis / D. Melnychenko, I. Romanenko, A. Levitsky [et al.] // *Journal of Health Sciences.* – 2014. – V. 4, № 2. – P. 97-104.
230. The influence of different pathogens on the lysozyme activity into tissues of rat oral cavity / A. P. Levitsky, M. A. Ostafiichuk, O. E. Uspenskii [et al.] // *Journal of Education, Health and Sport.* – 2017. – V. 7, № 8. – P. 1070-1081.
231. The therapeutic effect of antidysbiotic means on the mucous sheath of rats digestive tract, obtaining peroxidized sunflower oil / A. P. Levitsky, A. I. Gozhenko, A. V. Bocharov [et al.] // *Journal of Education, Health and Sport.* – 2017. – V. 7(1). – P. 778-788.
232. Treatment of Dry Mouth in Sjögren's Syndrome by Antologons Serum Application / K. Tsubota, M. Koseki, A. Higuchi [et al.] // *Bull. Tokyo Dental College.* – 2003. – v. 44, № 2. – P. 111-112.
233. Ugur K. Saliva and Blood Asprosin Hormone Concentration Associated with Obesity / K. Ugur S. Aydin // *International Journal of Endocrinology.* – 2019. – P. 1-8.
234. Ulloa P. C. Review: modulation of the oral microbiome by the host to promote ecological balance // P. C. Ulloa, M. H. Van der Veen, B. P. Krom // *Odontology.* – 2019 Oct;107(4):437-448. doi: 10.1007/s10266-019-00413-x. Epub 2019 Feb 4.

235. Varga G. Physiology of the salivary glands / G. Varga // Surgery. – 2015. – V. 33, № 12. – P. 581–586.
236. Vasyuk V. L. Biochemical indicators of liver state in experimental intestinal dysbiosis / V. L. Vasyuk, A. I. Gozhenko, A. P. Levitsky // Journal of Health Sciences. – 2014. – № 4(9). – P. 279-288.
237. Viruses detected among sporadic cases of parotitis, United States 2009-2011. / A. E. Barskey, P. Juieng, B. L. Whitaker [et al.] // J Infect Dis. –2013. № 208. P. 1979-1986.
238. Wines B. D. IgA receptors in health and disease / B. D. Wines, P. M. Hogart // The Authors J. compilation. – 2006. – № 68. – P. 103-114.
239. Woof J. M. The function of immunoglobulin A in immunity / J. M Woof M. A. Kerr // J. Pathol. – 2006. – № 208 (2). – P. 270-282.
240. Афанасьев В.В., Ромачева И.Ф, Роль сопутствующих заболеваний в этиологии хронического сиаладенита// Стоматология.-1989.№1.-С. 46-48.
241. Афанасьев В.В. Сиаладенит (этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение. Экспериментально-клиническое исследование) Дисс....д.м.н.-Московский медицинский стоматологический институт, 1993.-371 с.
242. В В Афанасьев, А В Муромцев, Н В Деркач, А А Ирмияев, О В Авдеенко, Н В Великовская Анализ видового состава соматических заболеваний у пациентов с хроническими заболеваниями слюнных желез Часть II Сиаладеноз и хронический сиалодохит// Российский стоматологический журнал - 2006 - № 5 - С 29- 31
243. Н В Деркач. Сиаладеноз у больных на фоне алкогольной печеночной недостаточности// Материалы XXIX итоговой конференции общества молодых ученых МГМСУ- Сб науч трудов/ МГМСУ -Москва, 2007 - С. 102 - 103.
244. В В Афанасьев, А В Муромцев, Н В Деркач, А А Ирмияев, О В Авдеенко, Н В Великовская Анализ видового состава соматических заболеваний у пациентов с хроническими заболеваниями слюнных

желез Часть II Сиаладеноз и хронический сиалодохит// Российский стоматологический журнал - 2006 - № 5 - С 29- 31

245. Н В Деркач Сиаладеноз у больных на фоне алкогольной печеночной недостаточности// Материалы XXIX итоговой конференции общества молодых ученых МГМСУ- Сб науч трудов/ МГМСУ -Москва, 2007 - С. 102 - 103.

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Борис Г.З. Вплив флавановмісних гепатопротекторів на стан слинних залоз щурів з токсичним гепатитом / Г. З. Борис., А. І Фурдичко., А. П. Левицький, О. А. Макаренко, І. О. Селиванська // Вісник стоматології. – 2016. – № 2 (95). – С. 6-10. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

2. Борис Г.З. Вплив антидисбіотичних засобів на біохімічні показники слинних залоз щурів за умов неалкогольного стеатогепатиту / Г. З. Борис, І. О. Селіванська, А. П. Левицький // Одеський медичний журнал. – 2016. – № 3. – С. 5-9. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

3. Левицький А. П. Клініко-лабораторне обґрунтування впливу слинних залоз на стоматологічний статус у хворих з гепатобіліарною патологією / А. П. Левицький, Г. З. Борис, А. І. Фурдичко // Вісник наукових досліджень. – 2017. – № 1. – С. 99-101. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, заборі матеріалу для біохімічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

4. Левицький А. П. Лечебное действие антидисбиотических средств на слизистую оболочку пищеварительного тракта крыс, получавших перекисленное подсолнечное масло / А. П. Левицкий, А. И. Гоженко, А. В. Бочаров, Г. З. Борис, П. И. Пустовойт, Г. Н. Варава // Journal of Education, Health and Sport (Польша). – 2017. – № 1. –С. 778-788. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

5. Борис Г.З. Клінічне обґрунтування використання антидисбіотичного засобу «Лізоцим-форте» у комплексному лікуванні хворих із захворюванням слинних залоз на тлі гепатобіліарної патології / Г. З.

Борис, А. І. Фурдичко // Інновації в стоматології. – 2019. – № 1. – С. 12-17. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, зборі матеріалу для біохімічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

6. Левицкий А. П. Методы экспериментальной патологии слюнных желез [в кн. Шнайдер С. А. Левицкий А. П. Экспериментальная стоматология. Часть 1: экспериментальные модели стоматологических заболеваний] / А. П. Левицкий, Г. З. Борис, А. Ф. Коваленко. – Одесса: изд-во КП ОГТ., 2017. – С. 47-58. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, написанні глави монографії.*

7. Патент на корисну модель № 136449, Україна, МПК А61К 31/00, А61Р 1/00. Поліфункціональний антидисбіотичний засіб «Лізоцим-форте» / А. П. Левицький, І. І. Романовська, С. С. Декіна, М. О. Остафійчук, А. І. Фурдичко, О. А. Петренко, Г. З. Борис. – № u201900028. – Заявл. 02.01.2019; Опубл. 27.08.2019. – Бюл. № 16. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, формулюванні заявки патенту.*

8. Левицький А.П. Аліментарні та дисбіотичні аспекти патогенезу і профілактики стоматологічних захворювань / А. П. Левицький, О. А. Макаренко, Л. П. Ступак, І. В. Гінжол, Т. В. Томіліна // Клінічна стоматологія (Інноваційні технології в стоматології : VII наук.-практ. конф., м. Тернопіль, 25 вересня 2015 р.: тези допов.). – 2015. – № 3-4 (12-13). – С. 94. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень з використання цитостатику, аналізі отриманих даних, написанні тез.*

9. Дисбиотические аспекты патогенеза и профилактики гепатологического синдрома / Левицкий А. П., Фурдычко А. И., Демьяненко С. А., Борис Г. З. // Патолофізіологія і фармація: шляхи інтеграції : Національний конгрес патолофізіологів України, 5-7 жовтня 2016 р.: тези допов. – Харків, 2016. – С. 138. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, написанні тез.*

АПРБОЦІЯ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Інноваційні технології в стоматології : VII наук.-практ. конф., м. Тернопіль, 25 вересня 2015 р. – стендова доповідь, тези.
2. Патофізіологія і фармація: шляхи інтеграції : Національний конгрес патофізіологів України, 5-7 жовтня 2016 р. – тези.
3. XV читання ім. В.В. Підвисоцького, Одеса, 2016 – стендова доповідь.