

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ
«УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ»**

На правах рукопису

ВОРОНКОВА Ганна Володимирівна

УДК: 616.314.3/.5-007-053.7-089.23-08

**КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ
ПРОФІЛАКТИКИ І ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО КАТАРАЛЬНОГО
ГІНГІВІТУ В ОСІБ, ЩО ЗНАХОДЯТЬСЯ НА ОРТОДОНТИЧНОМУ
ЛІКУВАННІ, З ВИКОРИСТАННЯМ МУКОЗАЛЬНОГО ГЕЛЮ З
ПРОБІОТИКОМ**

14.01.22- стоматологія

Дисертація на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Науковий керівник
доктор медичних наук,
професор
Смаглюк Любов Вікентіївна

Полтава-2017

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	4
ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. ЗАХВОРЮВАННЯ ТКАНИН ПАРОДОНТУ В ОСІБ ІЗ ЗУБОЩЕЛЕПНИМИ АНОМАЛІЯМИ ТА ЇХ ПРОФІЛАКТИКА ПРИ ОРТОДОНТИЧНОМУ ЛІКУВАННІ (огляд літератури)	11
1.1. Стан тканин пародонта у пацієнтів із зубощелепними аномаліями	11
1.2. Стан тканин пародонту під час лікування пацієнтів ортодонтичними апаратами	15
1.3. Методи профілактики та лікування захворювань пародонту під час ортодонтичного лікування пацієнтів назубною незнімної ортодонтичною технікою	22
1.4. Використання пробіотичної флори з метою профілактики та лікування стоматологічних захворювань	28
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ, ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	38
2.1. Розробка мукозального гелю з пробіотиком	38
2.2. Експериментальні дослідження	40
2.3. Клінічні дослідження.....	45
2.3.1. Біометричні дослідження.....	48
2.3.2. Рентгенологічні дослідження.....	49
2.4. Біохімічні дослідження.....	50
2.5. Методи статистичного аналізу отриманих результатів.....	53
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ ІЗ СКУПЧЕНІСТЮ ЗУБІВ, ЩО ПОТРЕБУЮТЬ ОРТОДОНТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ.....	54
РОЗДІЛ 4. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ МУКОЗАЛЬНОГО ГЕЛЮ З ПРОБІОТИКОМ.....	63
4.1. Результати вивчення нешкідливості розробленого мукозального гелю з пробіотиком (І серія експериментів).....	63

4.2. Результати досліджень з вибору оптимальної дози пробіотику в мукозальному гелі на моделі експериментального стоматиту (II серія експериментів).....	66
4.3. Оцінка пародонтопротекторної ефективності мукозального гелю з різною концентрацією пробіотику на моделі експериментального гінгівіту (III серія експериментів).....	69
4.4. Лікувально-профілактична дія мукозального гелю з пробіотиком на ясна щурів з експериментальним дисбіозом (IV серія експериментів).....	73
4.5. Вплив гелю з пробіотиком на стан кісткової тканини пародонту за умов експериментального дисбіозу (V серія експериментів).....	77
РАЗДЕЛ 5. ОЦІНКА ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ МУКОЗАЛЬНОГО ГЕЛЮ З ПРОБІОТИКОМ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМ КАТАРАЛЬНИМ ГІНГІВІТОМ Й СКУПЧЕНІСТЮ ЗУБІВ ПІД ЧАС ОРТОДОНТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ.....	
5.1. Клінічна оцінка ефективності мукозального гелю з пробіотиком у хворих з ХКГ на етапах ортодонтичного лікування.....	82
5.2. Біохімічні показники ротової рідини дослідних груп пацієнтів із ХКГ й скупченістю зубів при ортодонтичному лікуванні.....	89
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	104
ВИСНОВКИ.....	114
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	116
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	117

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АПІ – антиоксидантно-прооксидантний індекс

ВДНЗУ – Вищий державний навчальний заклад України

ЗПА – загальна протеолітична активність

ЗЩА – зубощелепна аномалія

ІМ – індекс мінералізації

КДМ – контрольнo-діагностична модель

КМЦ – карбоксиметилцелюлоза

КФ – кисла фосфатаза

ЛФ – лужна фосфатаза

МДА – малоновий діальдегід

ОПТГ – ортопантомограма

СД – ступінь дисбактеріозу

ВСТУП

Актуальність проблеми. За сучасними даними поширеність зубощелепних аномалій (ЗЩА) становить від 35 до 95 % (Смаглюк Л.В., 2006; Куроедова В.Д. із співавт., 2008; Фетісова Г.Л. із співавт., 2008). Найчастіше серед усіх видів зубощелепних аномалій діагностують аномалійне положення зубів фронтальної ділянки (скупченість зубів), яке супроводжується естетичними порушеннями, створює умови для утворення ретенційних пунктів, сприяє перенавантаженню окремих зубів і є одним із патогенетичних факторів виникнення захворювань пародонту (Панкратова Н.В., Слабковская А.В., 2000; Березина Н.А., Абрамов Д.В., 2000; Мірчук Б.М., Ославський О.М., 2006; Вавилова В.В., 2006; Каськова Л.Ф., Марченко К.В., 2010; Дорошенко С.І., Саранчук О.В., 2010; Shaw W.C. et al., 2001; Geiger A.M., 2001; Buckley L.A., 2011).

В сучасних умовах лікування зубощелепних аномалій все частіше проводиться незнімною апаратурою (брекет-техніка). Низка дослідників відмічає зв'язок між захворюваннями тканин пародонту та використанням незнімної ортодонтичної техніки при лікуванні пацієнтів із аномалійним положенням зубів (Арсенина О.И. с совавт., 2005; Вавилова В.В., 2006; Дрогомирецька М.С., 2010; Shaw W.C. et al., 2001; Buckley L.A., 2011). Так, на підставі клінічних та цитоморфометричних досліджень встановлено, що в процесі ортодонтичного лікування незнімною технікою запальні процеси в пародонті виявляються в 27,6-34,8 % випадків (Мірчук Б.М., Ославський О.М., 2006; Каськова Л.Ф., Марченко К.В., 2010; Shaw W.C. et al., 2001). Науковці пояснюють це збільшенням патогенної мікрофлори в ділянках, важкодоступних для нормальної гігієни, виникненням тривалого фізичного та психоемоційного стресу, порушенням функціональних реакцій та мікробіоценозу у порожнині рота. Все це може ускладнювати й затягувати ортодонтичне лікування пацієнтів із зубощелепними аномаліями (Бриль Е.А., 2006; Дрогомирецька М.С., 2010).

У зв'язку з цим, стан пародонту та його реакція на ортодонтичне лікування вимагають особливої уваги, оскільки морфофункціональні порушення, викликані аномаліями зубощелепної системи, самі по собі є потужними патогенетичними чинниками, які зумовлюють ініціацію і розвиток захворювань пародонту.

Оскільки порушення мікробіоценозу грає одну з провідних ролей у патогенезі захворювань пародонту, то в сучасній стоматології на фоні загальновідомих методів лікування набуває актуальності використання препаратів, які здатні відновлювати природний бактеріоценоз людини. Такими властивостями володіють пробіотики, позитивний ефект застосування яких як на місцевому, так і на загальному рівні за наявності запальних захворювань пародонту показано в ряді досліджень (Грудянов А.И. с соавт., 2006; Непорада К.С. із співавт., 2010). Тому використання пробіотичної флори під час активного ортодонтичного лікування пацієнтів незнімною технікою з метою профілактики захворювань пародонту набуває в теперішній час особливого значення та потребує відповідних поглиблених досліджень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри ортодонції Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України: «Обґрунтування методів профілактики та лікування пацієнтів із зубо-щелепними аномаліями в залежності від їх конституціонального типу та фізичного розвитку» (ДР № 01130003715).

Мета дослідження – підвищення ефективності профілактики і лікування хронічного катарального гінгівіту в осіб молодого віку із скупченістю зубів, що знаходяться на ортодонтичному лікуванні, шляхом розробки й обґрунтування використання мукозального гелю з пробіотиком.

Для досягнення поставленої мети сформульовані наступні **задачі**:

1. Дослідити стан тканин пародонту, рівень гігієни порожнини рота,

біометричні показники, стан антиоксидантно-прооксидантної системи, інтенсивність запалення й стан орального мікробіоценозу за відповідними показниками в ротовій рідині в осіб молодого віку із скупченістю зубів.

2. Розробити рецептуру мукозального гелю з включенням пробіотиків, в експерименті на тваринах дослідити його нешкідливість та обґрунтувати вибір оптимальної дози пробіотику в складі гелю.

3. Визначити в експерименті лікувально-профілактичну ефективність розробленого гелю з пробіотиком в умовах різної експериментальної патології.

4. Визначити клінічну ефективність використання розробленого мукозального гелю з пробіотиком хворими з хронічним катаральним гінгівітом, що знаходяться на ортодонтичному лікуванні з використанням незнімної апаратури.

5. Дослідити вплив гелю з пробіотиком на інтенсивність запалення, стан системи ПОЛ-АОС та мікробіоценозу порожнини рота хворих з хронічним катаральним гінгівітом та скупченістю зубів на етапах ортодонтичного лікування за допомогою біохімічних досліджень.

Об'єкт дослідження – хронічний катаральний гінгівіт в осіб, що знаходяться на ортодонтичному лікуванні.

Предмет дослідження – ефективність використання мукозо-адгезивного гелю з мультипробіотиком для профілактики і лікування хронічного катарального гінгівіту в осіб при ортодонтичному лікуванні.

Методи дослідження: експериментальні (на щурах) – для оцінки лікувально-профілактичної дії мукозо-адгезивного гелю з мультипробіотиком при експериментальному гінгівіті, стоматиті та дисбіозі; клінічні – для оцінки стану зубо-щелепної ділянки, стану тканин пародонта, рівня гігієни порожнини рота осіб (з використанням індексної оцінки); рентгенологічні, біометричні, клініко-лабораторні (біохімічні) – для дослідження гомеостазу ротової рідини пацієнтів та оцінки ефективності впливу запропонованого засобу на біохімічні показники ротової рідини,

статистичні – для аналізу і визначення достовірності отриманих результатів.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше на підставі проведених клініко-експериментальних досліджень обґрунтовано місцеве використання гелю з пробіотиком для профілактики й лікування запальних захворювань пародонту в осіб із скупченістю зубів під час ортодонтичного лікування.

Доповнено наукові дані про значний дисбіотичний зсув у пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом та скупченістю зубів (збільшення ступеня дисбіозу в 3,4 рази), що обумовлює необхідність місцевого використання пробіотичних засобів для корекції мікробіоценозу порожнини рота.

Доповнено наукові дані про те, що фіксація незнімної ортодонтичної апаратури викликає погіршення гігієни порожнини рота (на 46,2 %), порушення мікробіоценозу (збільшення ступеня дисбіозу в 2,5-3,4 рази), зниження неспецифічної резистентності, що обумовлює розвиток запального процесу в пародонті, про що свідчить збільшення індексів РМА і кровоточивості в 2,1 рази, проби Шиллера-Писарева на 60,9 % через 2 тижні після фіксації брекет-системи.

В експерименті на щурах на моделях гінгівіту, стоматиту та дисбіозу вперше показана антидисбіотична, протизапальна, антиоксидантна дія розробленого мукозального гелю з пробіотиком, а також доведена його нешкідливість для використання.

Клінічними дослідженнями доведена протизапальна ефективність розробленого мукозального гелю з пробіотиком, використання якого сприяє зменшенню запальних явищ в пародонті осіб із скупченістю зубів одразу після фіксації незнімної ортодонтичної апаратури (на 40 %) й нормалізації вивчаємих показників до вихідного рівня через 2 місяці після початку лікування.

Показано, що використання розробленого мукозального гелю з пробіотиком хворими з хронічним катаральним гінгівітом й скупченістю

зубів на етапах ортодонтичного лікування приводить до повної нормалізації мікробіоценозу порожнини рота, збільшення активності лізоциму, каталази, індексу АПІ, зменшення вмісту МДА й активності еластази, що свідчить про його високий лікувально-профілактичний ефект через виражену антидисбіотичну й протизапальну дію.

Практичне значення отриманих результатів. Вперше обґрунтовано і розроблено мукозальний гель з введенням до складу пробіотику для профілактики і лікування запальних захворювань пародонту в осіб, що знаходяться на ортодонтичному лікуванні з використанням незнімних апаратів (патент України на корисну модель № 89390 від 25.04.2014 р.).

Розроблено і впроваджено спосіб лікування хронічного катарального гінгівіту в осіб із скупченістю зубів, що знаходяться на ортодонтичному лікуванні з використанням незнімної апаратури, що полягає у застосуванні мукозального гелю з пробіотиком (двічі на день), який виявляє антидисбіотичну й опосередковану протизапальну дію.

За матеріалами дисертаційної роботи надруковані методичні рекомендації «Применение мукозального фитогеля с пробиотиками в стоматологии» (Одеса, 2013).

Матеріали дослідження впроваджені в навчальний процес кафедри післядипломної освіти лікарів-ортодонтів ВДНЗУ «УМСА» (м. Полтава). Результати роботи впроваджені в лікувальну роботу навчально-науково-лікувального підрозділу ВДНЗУ «УМСА» «Стоматологічний центр» (м. Полтава); Міської клінічної дитячої стоматологічної поліклініки м. Полтава; консультативно-діагностичної поліклініки при Українській дитячій спеціалізованій лікарні «ОХМАТДИТ» (м. Київ); КУ «Полтавський обласний центр стоматології – стоматологічна клінічна поліклініка».

Особовий внесок здобувача. Дисертантом самостійно проаналізована наукова література та проведено патентно-інформаційний пошук. Автором самостійно проведені клініко-лабораторні дослідження, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих результатів, оформлення дисертації. Разом

з науковим керівником визначені мета і завдання дослідження, сформульовані основні висновки й практичні рекомендації роботи.

Клінічні дослідження проведені на кафедрі ортодонції ВДНЗУ «УМСА» (м. Полтава); експериментальні й біохімічні дослідження – на базі ДУ «ІС ЩЛХ НАМН» (м. Одеса): в лабораторії біохімії (зав. лаб. – д.біол.н., с.н.с. Макаренко О.А.)¹ та віварії (зав. – Ходаков І.В.)¹.

Особистий внесок здобувача в опублікованих працях разом із співавторами складає рівномірну частку участі кожного співавтора.

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертації доповідалися та обговорювалися на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Стоматологія ХХІ століття. Естафета поколінь», присвяченій 85-річчю з дня заснування ДУ «Інститут стоматології НАМН України» (Одеса, 2013); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми стоматології, щелепно-лицевої хірургії, пластичної та реконструктивної хірургії голови та шиї», присвяченій 150-річчю з дня народження першого завідувача кафедри хірургічної стоматології, професора М.Б. Фабриканта (Полтава, 2014); Міській науково-практичній конференції «Профілактика стоматологічних захворювань у дітей» (Полтава, 2014), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Мультидисциплінарний підхід в лікуванні ортодонтичних пацієнтів» (Ортодонтичні читання, присвячені пам'яті професора Л.П.Григор'євої) (Полтава, 2015).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 11 наукових праць, із них 7 статей у наукових фахових виданнях України, 1 стаття у науковому виданні Польщі, 1 патент України на корисну модель, 2 тези доповідей в матеріалах конференцій.

¹ Автор щиро вдячний співробітникам вищезгаданих структур за допомогу при виконанні досліджень

РОЗДІЛ 1

ЗАХВОРЮВАННЯ ТКАНИН ПАРОДОНТУ В ОСІБ ІЗ ЗУБОЩЕЛЕПНИМИ АНОМАЛІЯМИ ТА ЇХ ПРОФІЛАКТИКА ПРИ ОРТОДОНТИЧНОМУ ЛІКУВАННІ (огляд літератури)

1.1. Стан тканин пародонта у пацієнтів із зубощелепними аномаліями

Аналіз літератури з епідеміології зубощелепних аномалій виявив тенденцію до збільшення їх частоти протягом останніх десятиліть, незважаючи на поліпшення якості надання стоматологічної допомоги та активне впровадження методів профілактики.

Зубощелепні аномалії можуть викликати у пацієнтів проблеми трьох типів:

- 1) психоемоційні проблеми, пов'язані з погіршенням щелепно-лицьової естетики;
- 2) функціональні проблеми (розлади скронево-нижньощелепного суглоба, порушення жування, ковтання, мови);
- 3) захворювання тканин пародонта та твердих тканин зубів [21].

Аномалії зубного ряду погіршують гігієнічний стан порожнини рота, посилюють карієсогенну ситуацію, є фактором ризику виникнення захворювань пародонта [15, 22-30].

Ряд дослідників вказують на високий відсоток ураження пародонта при зубощелепних аномаліях [15, 31-35]. Так, за даними досліджень А.І. Чуйко [36] поширеність захворювань пародонту у пацієнтів, які потребують ортодонтичного лікування, склала 81,4%, Р.А. Фадєєв, О.В. Барчукова [37] визначили симптоми ураження пародонту у 89,3% пацієнтів.

За даними клініко-лабораторних досліджень [38], факторами ризику формування захворювань тканин пародонта у обстежених дітей із

зубощелепними аномаліями визначено: аномалії зубних рядів (72,13%), аномалії прикріплення м'яких тканин (26,23%), приясеневий карієс (8,2%).

За даними епідеміологічного обстеження дітей 11-16 років міста Полтави патологія пародонта була виявлена у $2,8 \pm 0,87\%$ дітей з ортогнатичним прикусом, в $35,1 \pm 1,83\%$ дітей з патологією прикусу. Тканини пародонту уражуються при всіх видах аномалії прикусу. Найчастіше порушення з боку пародонта виявляють при скупченому положенні зубів та відкритому прикусі ($88,5 \pm 1,22\%$ та $88,9 \pm 1,2\%$ відповідно) [39]. За даними О.М. Ославського [40], поширеність запальних захворювань пародонта у дітей із скупченим положенням зубів $73,1 \pm 6,5\%$.

Данні досліджень Т.А. Шуминської [41] свідчать, що у $86,6\%$ дітей, які потребували ортодонтичного лікування, були діагностовані запальні зміни у тканинах пародонту, що достовірно перевищує аналогічний показник у дітей без ортодонтичної патології – $14,63\%$ ($p < 0,05$). Найвища поширеність гінгівіту виявлена у дітей зі скупченістю зубів ($94,7\%$), дистальним прикусом зі звуженням щелеп ($93,8\%$), мезіальним прикусом, ускладненим глибоким зворотнім перекриттям ($92,9\%$), перехресним прикусом ($89,5\%$).

Вплив зубощелепних аномалій на стан тканин пародонту має мультифакторний характер. По-перше, це травматичне перевантаження тканин пародонта [41-43]. Зубощелепні аномалії є однією з причин виникнення первинної травматичної оклюзії. При неправильному нахилі зубів оклюзійне навантаження передається не по вісі зубів, а під кутом. Горизонтальний компонент сили викликає найбільш небезпечне функціональне перевантаження пародонту. При хронічному однотипному навантаженні зони тиску і розтягування не співпадають з напрямком судинної реакції і обумовлюються функціональні порушення в судинній системі пародонту, порушення мікроциркуляції в тканинах пародонту.

Вплив первинної травматичної оклюзії на тканини пародонту оцінюється по-різному. Деякі дослідники вважають, що вона супроводжується ураженням лише маргінального пародонту [44-46], інші

спостерігали більш глибокі зміни дистрофічно-запального характеру [47].

Тісне положення зубів сприяє стисненню судин, зменшенню їх просвіту і, відповідно, збільшенню опору току крові в артеріях. Ослаблення мікроциркуляції при ішемії сприяє порушенню живлення тканин, зменшенню доставки кисню та енергетичних матеріалів, накопиченню продуктів обміну речовин. Все це в подальшому призводить до незворотних пошкоджень тканин пародонту [8, 48-51].

Дані досліджень російських вчених [43, 52] довели, що при скупченому положенні різців нижньої щелепи регіонарні судини знаходяться у стані високого ступеня вазоконстрикції, інтенсивність регіонарного та капілярного кровотоку та ехоцильність кісткової тканини знижені. Статистично достовірно змінюється реактивність судин пародонту, про що свідчить підвищення показника тонуусу судин (на 8,4%), індексу периферичного опору (на 30,9%) і зниження індексу еластичності (на 8,1%). Визначається спазм артеріол і венозний застій у мікроциркуляторному руслі з вираженими реологічними розладами і стазом крові зі зниженням швидкісних (V_{as} на 40,4%, V_{am} на 54,9%, V_{akd} на 55,5%) і об'ємних (Q_{as} на 85,1%, Q_{am} на 88,85%) характеристик тканинного кровотоку. Зменшуються пружно-еластичні властивості судинної стінки: індекс пульсації знижений на 27,4%, індекс периферійного опору підвищений на 26,8%.

Клінічна картина може відповідати різним ступеням тяжкості захворювань тканин пародонту. Одні автори [47], в 70% обстежених діагностували хронічний пародонтит, гінгівіт – у 30%, у тому числі хронічний катаральний гінгівіт – у 15%, гіпертрофічний гінгівіт середнього ступеня тяжкості – у 15% осіб. Інші [53, 54], відзначили в більшості випадках гінгівіт – 72,18%. Низка авторів вважають, що основним захворюванням пародонта запального генеза у дітей, є хронічний катаральний гінгівіт середнього та важкого ступеня [44-46].

Тяжкість перебігу захворювань тканин пародонта при зубощелепних аномаліях окрім травматичної оклюзії обумовлена і незадовільним станом

гігієни в ділянках неправильно розташованих зубів, що в свою чергу веде до накопичення назубних відкладень, поживного середовища для патогенної мікрофлори, та сприяє дисбіотичним розладам порожнини рота. Існує кореляційний зв'язок між захворюваннями пародонта та зубощелепними аномаліями із поганим станом гігієни порожнини рота, і вони проявляються як симптоми взаємного обтяження.

За даними низки досліджень, гігієнічний стан порожнини рота пацієнтів із зубощелепними аномаліям характеризується в більшості випадків як незадовільний. Так, одні науковці [43], встановили, що індекс гігієни у пацієнтів із скупченим положенням зубів був вище ніж в контрольній групі на 96,8% ($p < 0,001$) та відповідав незадовільному стану порожнини рота. Інші [40], виявили, що індекс Silness-Loe, становив 1,81 бали, що також відповідає поганому стану гігієни.

Аналіз даних обстеження пацієнтів 11-18 років із скупченим положенням зубів показав, що в ділянці скупченості відмічалась утруднена гігієна порожнини рота та порушена функція самоочищення порожнини рота від харчових залишків (збільшення величини ретенції харчового детриту та затримка швидкості його вимивання). Залишки їжі в 2,5 рази довше затримуються в ділянці скупченого положення зубів ($p < 0,0001$). Все це сприяє накопиченню харчового детриту, що є поживним середовищем для життєдіяльності мікроорганізмів, які утворюють супра- та субгінгівальні зубні бляшки, виділяють екзотоксини, які провокують утворення цитокінів, тим самим викликаючи запальну реакцію в тканинах пародонта. Це підтвердили дані цитоморфологічного аналізу: збільшення кількості лейкоцитів, епітеліальних клітин, макрофагів ($p < 0,01$). Ці дані дали дослідникам змогу зробити висновок, що «мікроклімат» зони скупченого положення зубів сприятливий для утворення основних стоматологічних захворювань [55, 56].

За даними досліджень [56], у 23% пацієнтів із зубощелепними аномаліями при відсутності клінічних проявів захворювання пародонту

визначалося інтенсивне мікробне обсіменіння слизової оболонки ясен, підвищення показників запально-деструктивного індексу до початку ортодонтичного лікування, що вказує на підвищений ризик розвитку запального процесу в тканинах пародонту.

Щодо даних дослідження функціонального стану прооксидантно-антиоксидантної системи ротової порожнини пацієнтів, що потребували ортодонтичного лікування, то одні вчені [40] вказують, що наявність скупченого положення зубів практично не впливає на показники ПОЛ-АОС в ротовій рідині, інші [57] встановили, що 33,3% випадків спостерігається порушення у системі ПОЛ-АОС, зниження активності антибактеріального захисту порожнини рота, кількісне збільшення умовно-патогенної мікрофлори і інтенсифікація запальних процесів у ротовій порожнині

У хворих зі скупченістю зубів і запальними захворюваннями тканин пародонту виявлені зниження у змішаній слині концентрації SIgA (в 2-5 рази), підвищення IgM (в 3-16 разів), IgG (в 2-3 рази) та лізоциму, що свідчить про зниження рівня місцевого імунітету [47].

З огляду на це існує необхідність докладного вивчення стану тканин пародонта у пацієнтів із зубоцелепними аномаліями, аналізу місцевих та загальних факторів, на фоні яких виникають ураження зубів карієсом, хвороби пародонта, та можливого взаємозв'язку між ними.

1.2. Стан тканин пародонту під час лікування пацієнтів ортодонтичними апаратами

Останнім часом потреба в ортодонтичному лікуванні дорослих істотно зросла. Багато в чому це пов'язано з появою нових можливостей для виправлення зубоцелепних аномалій у пацієнтів із завершеним ростом лицьового скелета. Сьогодні 84% пацієнтам проводять лікування з використанням незнімної апаратури [58, 59]. Використання незнімної

ортодонтичної техніки значно розширило можливості лікування зубощелепних аномалій [60-62]. Її використання ефективно для нормалізації форми і розмірів зубних рядів, положення зубів і окклюзійних співвідношень, і як наслідок, поліпшення естетики та функціонування зубощелепної системи [63-70].

Низка дослідників вважають, що ортодонтичне лікування є важливою ланкою в комплексному лікуванні пацієнтів із запальними захворюваннями пародонту, так як при цьому створюються умови для усунення травматичної оклюзії, розвитку відновних процесів в пародонті, збільшуються його компенсаторні можливості [71-73].

Ортодонтичне позиціонування скупчених та неправильно розміщених зубів полегшує доступ до всіх зубних поверхонь і дозволяє провести їх ретельне чищення [74]. Воно позитивно впливає на стан тканин пародонту, що проявляється в зникненні патологічних застійних явищ, обумовлених своєрідною "втомою" судин пародонту, нормалізацією кольору ясен, відсутністю кровоточивості, відбуваються зміни регіонарного кровотоку від високої міри вазоконстрикції до розслаблення тону судин більш, ніж на 40% та збільшення інтенсивності кровотоку в 2,5 рази [75]. Дані комп'ютерної відеобіомікроскопії тканин ясен також підтвердили покращення току крові в тканинах пародонту на початкових та кінцевих етапах ортодонтичного лікування [76].

Але існують і негативні сторони лікування пацієнтів незнімною технікою [77]. Низка авторів вказують на високий відсоток ускладнень (від 32,7% до 50%), виявлених в процесі ортодонтичного лікування [56, 78-82]:

- дисколорація емалі;
- поява або загострення захворювань тканин пародонту [11];
- резорбція верхівок коренів зубів;
- дефекти поверхневих шарів емалі при дебондензі апаратури;
- рецесія ясен;
- осередкова демінералізація емалі [83, 84].

Так, дослідження стану пародонту у дітей 12-18 років, які користуються незнімними ортодонтичними апаратами, свідчать, що понад 58% дітей мають ознаки запалення ясен, у яких від 70% до 80% діагностовано хронічний катаральний гінгівіт [85], інші дослідники [86] вказують, що в 92% лікування незнімною технікою веде до незадовільного стану пародонту.

Результати моніторингу гігієни порожнини рота, ТЕР-тесту, біофізичних і біохімічних показників ротової рідини у обстежених дітей в динаміці лікування незнімною ортодонтичною технікою підтвердили прямий, високої сили кореляційний зв'язок між показниками індексів карієсу, гігієни та пародонтальних індексів на всіх етапах ортодонтичного лікування. Доведено, що порушення гігієни порожнини рота суттєво збільшує ризик розвитку та прогресування стоматологічних захворювань [87-91].

За даними дослідження О.І. Арсеніної [15, 92], з 117 обстежених пацієнтів в процесі ортодонтичного лікування, через 3-4 місяці після фіксації незнімної техніки у 32 осіб (27%) були відзначені запальні зміни пародонту. Патологія пародонта, викликана дуговими апаратами, за даними досліджень [93], представлена наступними нозологічними формами:

- 1) вогнищевий катаральний гінгівіт легкого та середнього ступеня тяжкості,
- 2) вогнищевий гіпертрофічний гінгівіт легкого та середнього ступеня тяжкості,
- 3) вогнищевий пародонтит легкого ступеня тяжкості, у ряді випадків, що супроводжується вираженою рецесією ясеневого краю.

Хронічні запалення ясен сприяють утворенню хибних ясеневих кишень, які є резервуаром для накопичення бактеріального нальоту, який ще більше підтримує патологічний стан. Стійке запалення призводить до набряку тканин пародонта, порушує його утримуючу функцію, що негативно позначається на стійкості зубів [94, 95, 96]. Це є однією з причин розвитку

рецидиву ортодонтичного лікування [97].

Також необхідно враховувати і той факт, що велика частина пацієнтів ортодонтичних кабінетів при оцінці якості лікування звертає увагу не лише на виправлення аномалій прикусу, але і на косметичну складову. Гінгівіт, особливо його гіпертрофічна форма, призводить до деформації і зміни кольору ясен і, як наслідок, до порушення естетики [98].

Низка авторів шляхом реографічного дослідження, цифрової капіляроскопії, лазерної доплерівської флоуметрії підтвердила порушення кровообігу в тканинах пародонта під час ортодонтичного переміщення зубів [38, 52, 99, 100].

Фіксація брекетів і подальше ортодонтичне лікування негативно впливає на гігієнічний стан ротової порожнини [40, 83, 84, 93, 101-104], особливо протягом перших місяців. Присутність брекетів, кілець, дуг та лігатур значно утруднюють проведення звичайних гігієнічних процедур, що створює умови для розвитку або посилення запальних процесів в тканинах пародонту [99, 1054-107].

Результати дослідження [108] показали погіршення гігієнічного стану порожнини рота в 2,5 рази, а кількість зубного нальоту майже в 1,5 рази вище, достовірне зниження активності лізоциму, збільшення вмісту муцину і зміна рН в кислу сторону. Це пов'язано з наявністю додаткових ретенційних пунктів, порушенням процесу природного самоочищення ротової порожнини і посилюванням запальних процесів в тканинах пародонту.

У період ортодонтичного лікування у зв'язку з погіршенням гігієнічного стану порожнини рота змінюються клінічні, мікробіологічні, реологічні, біохімічні показники.

Ортодонтичні апарати, особливо в перший період після фіксації, викликають загальний стрес в організмі, який супроводжується зміною заряду ядер та плазмолем клітин в першу чергу в порожнині рота [34].

При цитологічному дослідженні відбитків з ясен у деяких пацієнтів (28%), які знаходяться на ортодонтичному лікуванні незнімною технікою,

було виявлено виражене підвищення індексу деструкції (від 1600 до 7000, при нормі 1000) і запально-деструктивного індексу (від 24 до 50, при нормі 20), що відповідає розвитку різного ступеня вираженості запально-деструктивного процесу [15, 92, 109, 110].

Про збільшення інтенсивності запальних процесів в порожнині рота свідчить підвищена активність протеолітичного ферменту еластази у пацієнтів, які знаходяться на ортодонтичному лікуванні [111].

Дослідження показників клітинного та гуморального імунітету на етапах ортодонтичного лікування дозволило встановити, що в процесі апаратного лікування розвивається імунодефіцитний стан. Це виражається в зниженні рівня СД-3 лімфоцитів, зміні імунорегуляторного індексу, зниження показників імуноглобуліну А, зниженням активності лізоциму [83, 111, 112].

Результати мікробіологічних досліджень [103] показали, що у 42% пацієнтів з незнімними ортодонтичними апаратами визначалося наявність генетичних маркерів пародонтопатогенов в ясеневій рідині. При цьому частота виявлення *T. denticola* склала 6,7%, *P. intermedia* – 13,3%, *V. forsythus* і *A. actinomycetemcomitans* – 20%, *P. gingivalis* – 29%.

Низка робіт присвячена вивченню мікробіоценоза в порожнині рота при ортодонтичному лікуванні [113, 114]. В останні роки сформувалася концепція, за якою порожнина рота розглядається як збалансована біологічна система, а захворювання пародонту – результат порушення рівноваги між бактеріальним симбіозом і тканинами порожнини рота. При цьому симбіотична мікрофлора перестає виконувати роль бар'єра для нерезидентів, а патогенні стафілококи і дріжджоподібні гриби активно вегетують. Загальне число мікробів зростає в 20 разів у порівнянні з показниками здорового пародонту. На зміну кокової флори приходять паличкоподібні форми (*Actinomyces naeslundii*, *A. viscosus*, *A. israelii*) і збільшується кількість грамнегативних бактерій. Мікробна контамінація створює умови для розвитку запалення в крайовому пародонті.

Окрім того, різні мікроорганізми здатні по-різному взаємодіяти з металами. Так, *Bacteriodes corrodens* зменшують кількість сульфатів, *Thiobacillum ferroxidans* здатні окислювати сірку, а *Streptococcus mutans* утворюють органічні кислоти, які несприятливо впливають на поверхневу структуру сплавів. Виявлено, що зменшення кількості сульфатів і нітратів бактеріями в навколишньому середовищі сприяє розвитку запальної реакції в тканинах, а також, те, що ці бактерії сприяють процесам корозії різних сплавів. З іншого боку, метаболіти життєдіяльності мікробів можуть змінити умови мікрооточення. Це виражається в зниженні рН середовища, що сприяє ініціації процесу корозії металу. Продукти корозії, в свою чергу, можуть адсорбуватися емаллю [115].

За даними досліджень [116], під час ортодонтичного лікування за допомогою незнімної техніки відбувається активація процесу перекисного окислення ліпідів, що пов'язано з підвищенням концентрації кисню в тканинах. Так, дослідники відмічали високий рівень МДА протягом усього періоду ортодонтичного лікування [111]. Дослідження останніх років показали важливу роль вільнорадикального окислення ліпідів та біополімерів в патогенезі запальних захворювань пародонту. Продукти перекисного окислення ліпідів руйнують міжклітинний матрикс, знижують еластичність колагенових волокон, зменшують швидкість їх оновлення. Перекисне окислення ліпідів знаходиться під контролем фізіологічного антиоксидантного захисту, активність якого при розвитку патології істотно послаблюється, що в свою чергу погіршує її перебіг. Відомо, що додаткове ортодонтичне втручання при наявності катарального гінгівіту призводить до рецидивів основного захворювання, незважаючи на проведення гігієнічних заходів та базового лікування гінгівіту. Цей процес, в свою чергу, ускладнює та затягує ортодонтичне лікування.

Якщо, розглядати дане питання з урахуванням віку, то існують особливості в перебудові навкол зубних тканинах під дією ортодонтичних сил. Доведено, що ортодонтичне лікування зубощелепних аномалій являє

собою тривалий стрес, який особливо помітний у дитячому та підлітковому організмі з недосконалими адаптаційними механізмами. При цьому порушується кровообіг в тканинах пародонта, змінюються біохімічні параметри ротової рідини, крові, тканин пародонта Рівень адаптаційних реакцій, повноцінність процесів моделювання кісткової тканини при ортодонтичному лікуванні зубощелепних аномалій залежить від рівня здоров'я дитини. Встановлено, що при наявності загальних захворювань у дітей, зниження неспецифічної резистентності організму, адаптаційні реакції не досягають фізіологічного рівня, прогресують запальні процеси в тканинах пародонту, відзначається дисбаланс процесів резорбції і опозиції кістки. Як наслідок зменшується ефективність впливу ортодонтичного апарату, пролонгується термін ретенційного періоду [117-119].

Що стосується пацієнтів старшої вікової категорії, то окрім зниження реактивності та неспецифічної резистентності організму, дистрофічно-запальних захворюваннях пародонту, відмічається зменшення щільності кісткової тканини, остеопороз. Літературні дані свідчать про те, що перебудова тканин ослабленого пародонту при ортодонтичному лікуванні відрізняється від інтактного [120]. Відмінною рисою перебудови кісткової тканини альвеолярного відростка є те, що в зонах тиску відзначаються різко виражена резорбція внутрішніх поверхонь лунок і відсутність компенсаторного нашарування кістки на зовнішній стінці альвеоли. У результаті альвеолярна стінка може повністю резорбуватися. У зонах натягу слабо виражені процеси побудови кісткової тканини. Новостворена кістка на внутрішній поверхні стінки альвеоли має сполучнотканинний характер і слабо звапніла.

Запальні захворювання пародонту значно ускладнюють ортодонтичне лікування, збільшується тривалість ортодонтичної корекції аномалій оклюзії внаслідок процесу резорбції і утворення кістки і ремоделювання періодонтальних волокон; підвищується ризик розвитку рецидиву і пародонтологічних ускладнень в ретенційний період [121].

Таким чином, зубощелепні аномалії є одним із факторів виникнення захворювань тканин пародонта, тому потребують лікування. Ортодонтичне лікування даної патології є етіотропним, оскільки корекція положення окремих зубів призводить до покращення гігієнічного стану порожнини рота, нормалізує оклюзійні співвідношення, ліквідує травматичні вузли, тим самим відновлюючи мікроциркуляцію та трофіку тканин пародонта. Але наявність незнімної назубної апаратури сама по собі є механічним подразником та ретенційним пунктом для зубних нашарувань – поживного середовища для умовно-патогенних та патогенних мікроорганізмів, які, в свою чергу, можуть бути збудниками запальних процесів та причиною порушення мікробіоценозу порожнини рота.

У зв'язку з цим проблема профілактики та лікування захворювань пародонту в процесі ортодонтичного лікування постає особливо гостро і потребує комплексного та індивідуалізованого підходу.

1.3. Методи профілактики та лікування захворювань пародонту під час ортодонтичного лікування пацієнтів назубною незнімною ортодонтичною технікою

Пошук нових ефективних методів профілактики та лікування запальних процесів тканин пародонту є актуальною проблемою сучасної ортодонтії, оскільки захворювання пародонта значно утруднюють ортодонтичне лікування [62], збільшується тривалість ортодонтичної корекції аномалій прикусу, виникає ризик розвитку рецидиву та пародонтологічних ускладнень в ретенційному періоді.

Враховуючи високу поширеність і інтенсивність карієсу і запальних захворювань пародонта під час ортодонтичного лікування незнімною технікою, особливу значимість в їх профілактиці набуває індивідуальна гігієна порожнини рота, відсутність якої призводить до утворення зубної

бляшки, накопичення м'якого зубного нальоту, його мінералізації з подальшою загальною деструкцією тканин зуба і пародонта.

Профілактика виникнення запальних захворювань пародонта у процесі лікування сучасними незнімними ортодонтичними конструкціями потребує розробки схем комплексного лікування пацієнтів із ЗЩА. У зв'язку з цим виникають нові напрямки в дослідженні активності різних лікувально-профілактичних і гігієнічних засобів для порожнини рота [122, 123]. Це передбачає проведення профілактичних заходів на всіх етапах ортодонтичного лікування – до початку, у процесі та в період ретенції [124, 125, 126].

Ручне чищення зубів, один із найстаріших методів видалення зубного нальоту, залишається основою гігієни порожнини рота. [127, 128]. Хоча дослідження закордонних авторів підкреслюють необхідність вдосконалення методів гігієнічного очищення порожнини рота, використання зубних щіток особливої конструкції, йоржиків, флосів, а також цілого ряду спеціальних засобів – ополіскувачів, еліксирів, гігієнічних, протикаріозних та протизапальних зубних паст [6, 129-135]. Антисептичні препарати, які знижують кількість зубного нальоту та попереджують виникнення гінгівіту, слід розглядати в якості додаткових заходів до регулярного чищення зубів. Пацієнту, який не в змозі проводити достатнє механічне очищення або неохоче виконує це, необхідно використовувати хіміотерапевтичні агенти, особливо це стосується ортодонтичних пацієнтів [136, 137, 138].

Речовини, що застосовувалися для місцевої профілактики основних стоматологічних захворювань, повинні впливати, по можливості, на всі ланки патогенезу. По спрямованості дії їх поділяють на:

- засоби, що впливають на мінералізацію емалі;
- засоби, що перешкоджають адсорбції компонентів органічної матриці на поверхні зуба;
- засоби, що впливають на немінералізовані зубні відкладення;
- засоби, що руйнують мінералізовані зубні відкладення [139].

До засобів, що інгібують дію мікрофлори зубної бляшки, тобто володіють пародонтопротекторною та крієсопрофілактичною дією, відносяться засоби, що подавляють утворення та ріст органічної матриці та знижують вірулентність мікроорганізмів. До них відносяться: а) похідні бігуаніду – алексидин, хлоргекседин; б) амонієві солі – хлорид цетилперідину, хлорид бензоетонію; в) група фенолів – триклозан, тімол, фенол; г) група кислот та лугів – бензоат натрію, тетраборат натрію [139-145]. Протизапальна дія підвищується також за рахунок застосування в пастах та інших засобах гігієни екстрактів трав (шавлії, ромашки тощо) [139].

Інші дослідження [146] вказують, що полоскання антисептичними розчинами перед чисткою зубів не впливає значно на кількість та якість зубного нальоту. З іншого боку, фторидвмісні ополіскувачі рота значно знижують ступінь декальцинації емалі і запалення ясен під час ортодонтичного лікування [146-149].

У ряді досліджень оцінювали вплив механічних засобів, в порівнянні з ручною зубною щіткою, на гігієну порожнини рота ортодонтичних пацієнтів [128, 141] і було доказано, що використання електричних зубних щіток приніс значне поліпшення стану гігієни порожнини рота.

Сучасний комплекс розроблених профілактичних заходів включає наступні [81, 82, 139, 150-153]:

- видалення м'яких і твердих зубних відкладень з наступним шліфуванням і поліруванням поверхонь зубів;
- санація порожнини рота;
- ендогенне застосування препаратів кальцію, фосфору, мікроелементів, вітамінів і біологічно активних добавок;
- екзогенне застосування кальцій-, фторовмісних та інших профілактичних засобів (зубних паст, фторовмісних лаків, гелів, герметиків і т.п.);
- навчання індивідуальній гігієні порожнини рота;
- рекомендації з вибору засобів індивідуальної гігієни (зубних щіток,

зубних паст, інтердентальних і рідких засобів).

Таким чином, проблема проведення заходів з попередження карієсу зубів, гінгівіту і пародонтиту при ортодонтичному лікуванні вимагає пильної уваги.

Так, Ю.А. Гіоєва та співавтори [154] для профілактики та лікування гінгівіту у пацієнтів, які знаходяться на ортодонтичному лікуванні використовували засіб антиоксидантної та імуномодельючої дії – карнозин. Результати дослідження показали більш виражену протизапальну дію карнозина у порівнянні зі стандартними терапевтичними методами.

За даними С.В. Степанової та співав. [85, 155], біохімічне дослідження ротової рідини сироватки крові дітей з хронічним катаральним гінгівітом із скупченістю зубів показали недостатність проведення тільки базової терапії гінгівіту перед ортодонтичним лікуванням. Для запобігання рецидиву гінгівіту, а також підвищення адаптації в умовах стресу додатково до базової терапії (зняття зубних відкладень, полоскання 0,05% розчином хлоргексидина, аплікації розчином ромазулана), вони використовували профілактично лікувальний комплекс із використанням адаптогену – біотит-дента, пробіотику – бактулін, та біостимулятора – 2% розчин мареполіміела.

Дослідження О.М. Ославського [40] довели, що застосування лікувально-профілактичного комплексу, до складу якого входить розторопша плямиста, під час ортодонтичного лікування знижує поширеність запального процесу в пародонті за індексом РМА в середньому на 20-30%, сприяє зникненню кровоточивості, зменшенню ступеня запалення та кількості зубного нальоту. У дітей із скупченістю зубів і хронічним катаральним гінгівітом через 1 місяць після курсу призначення розторопші плямистої вміст МДА і ДК в ротовій рідині дітей всіх вікових груп знизився до рівня значень у здорових дітей, що вказує на виражену антиоксидантну дію даного адаптогену.

Б.М. Мірчук [156] також вважає призначення адаптогенів та остеотропних препаратів до початку і у динаміці ортодонтичного лікування

доцільними, оскільки вони мають антистресовий ефект, що підтвердилося проведеними дослідженнями стану гігієни порожнини рота і тканин пародонта, особливо у дітей із зниженими функціональними реакціями.

Вченими вивчено можливість фізіотерапевтичного впливу на крайовий пародонт під час ортодонтичного лікування. Так, за даними дослідників [157], спільне застосування лазеро- і НВЧ-терапії при ортодонтичному лікуванні ЗЩА у дітей значно поліпшує стан твердих тканин зубів, тканин пародонту. Після сполученої лазеро- і НВЧ-терапії в процесі активного ортодонтичного лікування спостерігається різке зростання в ротовій рідині дітей активності антиоксидантних ферментів глутатіонпероксидази і каталази, зменшення концентрації білка, активності еластази і катепсинів, зріст концентрації кальцію і фосфору, активності лужної та кислої фосфатаз, що свідчить про підвищення при цьому відповідно ефективності адаптаційно-компенсаторних реакцій в організмі, зниження рівня запалення в порожнині рота, посилення процесів резорбції в кістковій тканині, необхідних для переміщення зубів, і подальшу гармонізацію процесів перебудови в ній.

Застосування дихроматичної фототерапії квазілазером на тканини пародонту до і під час активного ортодонтичного лікування забезпечує терапевтичний ефект у дітей – у $86,0 \pm 2,9\%$, у дорослих – $82,0 \pm 2,8\%$ випадків. Про нормалізацію стану тканин пародонту свідчить ліквідація кровоточивості ясен, достовірне покращення пародонтальних та гігієнічних індексів.

Інші дослідники [111], запропонували комбінований вплив на слизову ясен міліметровими електромагнітними хвилями і ультрафіолетом в поєднанні з комплексом спеціальних гігієнічних засобів (зубних паст «Lacalut фітоформула», «Lacalut mineral», еліксир «Lacalut антиплак») після фіксації брекетів. Проведені біохімічні дослідження дозволили зробити висновок, що цей комплекс лікувально-профілактичних заходів дозволяє істотно підвищити мінералізуючу функцію ротової рідини (рівень кальцію),

поліпшити стан антиоксидантної системи (активність каталази), знизити запальну реакцію на фіксацію брекетів (активність еластази), підвищити активність антимікробної системи порожнини рота (активність лізоциму) і зменшити кількість патогенної і умовно-патогенної мікрофлори (активність уреаз).

Дані дослідження І.Н. Усманової [47] довели ефективність застосування лікувального засобу «Прополіс з кальцієм і фтором» для раннього лікування пародонтальних ускладнень у хворих зі скупченістю зубів в комплексі з ортодонтичною корекцією аномалій положення зубів. Він сприяє нормалізації мінерального обміну в порожнині рота і стимуляції вироблення специфічних факторів місцевого імунітету і нормалізації мікробіоценозу.

М.С. Драгомирецька [120], запропонувала попередню терапію перед фіксацією ортодонтичного апарату з використанням адаптогенних, антиоксидантних, естрогенних та остеотропних препаратів, що сприяло помітній нормалізації функціонального стану мікрокапілярного русла слизової ясен у пацієнтів основних груп. Проведення попередньої терапії з використанням препаратів "Кудесан", "Есенциале", "Терафлекс", а також "Епадол" – у чоловіків, і "ЕКСО", СаD3 нікомед – у жінок призвело до нормалізації порушення ліпідного обміну, гальмування синтезу глікозаміногліканів і утворення бляшки, спалаху запалення і ПОЛ, стимуляції утворення нової кісткової тканини, попередження зниження неспецифічної резистентності.

Деякі вчені вважають доцільним під час ортодонтичного лікування брекет-системою використання засобів, які діють на ланки патогенезу запалення. Так, низка дослідників [158] на початковому етапі ортодонтичного лікування незнімною технікою використали нестероїдний протизапальний засіб «Тантум Верде» фірми «CSC» (Італія), діючою речовиною якого є гідрохлорид бензідамін.

Інші [159] довели клінічну ефективність застосування імуноактивних

препаратів в комбінації з протизапальним засобом в лікуванні хронічного гіпертрофічного гінгівіту під час ортодонтчного лікування незнімною технікою.

Низка дослідників [160] під час активного ортодонтчного лікування поетапно вводили за допомогою індивідуального капового електроду активно іони йоду; вітамін С і нікотинову кислоту; іонів кальцію; 1,5% розчин димексиду – надає позитивну дію на стан регіонарної гемодинаміки, процеси ліпідної пероксидації та системи гемостазу, попереджаючи прогресування пародонтиту [161]; бензідамін гідрохлорид (Tantum, CSC, Італія) – нестероїдний протизапальний засіб, володіє болезаспокійливою, слабкою антисептичною, місцевоанестезуючою, антитромботичною і вазопротекторною дією, попереджає пошкодження судинної стінки активованими лейкоцитами, покращує мікроциркуляцію в яснах; апізартрон (0,01-0,5% розчин) – препарат, що містить компоненти бджолої отрути, що володіє вираженим нейротропним і вазопротекторну дію, сприятливо впливає на трофіку і кровопостачання тканин пародонту [47]; електрофорез в тканини пародонту мукополісахаридів (хонсурід, хондролон, структум), розчинених в розчині димексиду, що сприяють кращому їх проникненню вглиб тканин.

Незважаючи на актуальність проблеми, існуючі методики багато в чому не адаптовані для ортодонтчної практики і не дозволяють повністю зупинити запальний процес у пародонті.

1.4. Використання пробіотичної флори з метою профілактики та лікування стоматологічних захворювань

Дослідженнями останніх років встановлено, що провідну роль у розвитку запальних захворювань пародонта грає мікробний фактор [78, 162-173]. Цим визначаються основні напрями розробки найбільш ефективних

методів профілактики та лікування захворювань пародонту [174-177]. Важливе значення при цьому набуває порівняльна оцінка ефективності різних методів і засобів для попередження та лікування захворювань пародонту.

Сучасна медицина розглядає порожнину рота як збалансовану біологічну систему, яка утворилась у результаті взаємної адаптації макро- та мікроорганізмів. Існує постійна (резидентна) та випадкова (транзиторна) мікрофлора порожнини рота. Нормальна мікрофлора виконує протекторну функцію: вона перешкоджає розмноженню транзиторної мікрофлори, в тому числі патогенної. Також аутофлора є постійним стимулятором локального імунітету [178-182].

Поява вогнищевої демінералізації, карієсу зубів і розвиток захворювань тканин пародонту багато авторів розглядають як явище порушення екологічної ситуації в порожнині рота і акумуляції зубного нальоту на поверхні емалі в області фіксації брекетів і інших ортодонтичних пристроїв [78, 163-165, 183, 184]. Мікроорганізми є найбільш важливим етіопатогенетичним фактором, що впливає на стан пародонту, а гігієна порожнини рота безпосередньо впливає на якісний і кількісний склад мікрофлори порожнини рота [179, 185-196]. Тому, єдиним засобом максимального зниження несприятливих змін структур пародонту при ортодонтичному лікуванні виявляється саме раціональна гігієна порожнини рота, задовільний рівень якої визначає фізіологічну реорганізацію пародонтальних структур, що є необхідною умовою ефективного лікування.

Повністю усунути наліт на зубах неможливо. За допомогою наявних лікувально-профілактичних засобів можна лише зменшити кількість мікробного нальоту, усунути частину високопатогенних штамів мікроорганізмів, тому пошук ефективних заходів профілактики захворювань пародонту є актуальним питанням сучасної ортодонтії.

Запальні захворювання тканин пародонту, як правило, супроводжуються дисбіозом порожнини рота, вираженість якого відповідає

ступеню ураження пародонту [197]. При цьому на тлі вираженого зростання патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів концентрація представників нормальної мікрофлори зменшується [198]. Тому розробка і застосування в ході лікування запальних захворювань пародонту засобів, що сприяють відновленню нормальної мікрофлори порожнини рота і, зокрема, тканин пародонту, розглядається як необхідна умова підвищення ефективності лікування. Одним з перспективних напрямків у цьому відношенні є використання біопрепаратів, діючим початком яких є представники нормальної мікрофлори порожнини рота.

У клінічній практиці для корекції порушень внутрішньої мікробної екології використовуються різні препарати:

1. Пробіотики – це препарати, що містять живі, активні мікроорганізми та їх метаболіти, які зберігають або відновлюють склад нормальної мікрофлори. В даний час існує вже декілька груп пробіотиків: монокомпонентні – на основі біфідо-, лакто-, колі-або ентеробактерій (Біфідумбактерин, Біфідін сухий, Лацидофіл, Лактобактерін, Гастрофарм, Колібактерин, Коліфлорал, Сімбіфлор та ін); самоелімінуючі (Ентерол, Бактисубтил, Споробактерін, Біоспорин, Флонівін, А-і М-бактерин, Аеробакт); полікомпонентні (Біфікол, Біфікапс, Біфідокапс, Біфіформ, Лінекс, Ацилакт, Ацидофілюс, Симбітер); комбіновані (Біфідумбактерин-форте, Пробіофор, Лактовіт, кіпацід, Біфілакт, нутрилон-В, Біофлор); Полікомпонентні препарати більш ефективні, оскільки симбіоз бактерій посилює їх корисні властивості [199].

2. Пребіотики – препарати, що не містять живих мікроорганізмів і селективно стимулюють ріст і активність симбіонтної мікрофлори (Лактулоза, Хілак-форте та ін.) [200-204].

3. Синбіотики – комплексні препарати про- та пребіотиків (Біфіформ, Ламінолакт та ін.) [200, 201, 204].

Першовідкривачем пробіотиків вважають І.І. Мечникова, який на початку минулого століття припустив, що корисні бактерії можна

використовувати для заміщення шкідливих мікроорганізмів [205]. Термін «пробіотики» (що означає «заради життя») на початку 60-х рр. XX століття запропонували Lilly і Stillwell [206].

Найбільш часто для виготовлення пробіотиків використовують наступні види мікроорганізмів: *Bacillus subtilis*, *Bifidobacterium adolescentis*, *B. bifidum*, *B. breve*, *B. longum*; *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*; *Escherichia coli*; *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. delbrueckii* subsp. *Bulgaricus*, *L. helveticus*, *L. fermentum*, *L. lactis*, *L. salivarius*, *L. plantarum*; *Lactococcus* sp., *Leuconostoc* sp., *Pedicoccus* sp., *Propionibacterium acnes*; *Streptococcus cremoris*, *S. lactis*, *S. salivarius* subsp. *thermophilus* [207].

Застосування пробіотичних препаратів етіопатогенетично обґрунтовано, тому що в їх складі містяться життєздатні мікроорганізми, які крім відновної функції мікробіоценозу, самі володіють антагонізмом по відношенню до патогенної та умовно-патогенної мікрофлори і беруть участь у регуляції каскаду імунологічних реакцій [208]. Механізм лікарського дії пробіотичних препаратів можна представити, спираючись на дані по ауторегуляції в бактеріальних популяціях. При попаданні в організм штам пробіотичного мікроорганізму виділяє в навколишнє середовище низько-і високомолекулярні метаболіти. Низькомолекулярні метаболіти впливають на склад мікробіоцинозу, відновлюючи його, в той час як високомолекулярні метаболіти відповідальні за прояви антагоністичної активності по відношенню до патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів.

Дослідження останніх років показали, що пробіотики здатні чинити імуномодулюючу дію [178, 209, 210, 211]. Вельми цікавою і перспективною є здатність різних штамів пробіотиків надавати різноспрямовану дію на синтез цитокінів, що дає змогу впливати на імунологічні процеси, спрямовуючи їх за Th1-типом або за Th2-типом. Особливо актуальною є здатність пробіотиків надавати протизапальну дію [212]. В даний час є експериментальні дані, що свідчать про активаційний вплив пробіотиків на фагоцитарну систему і синтез антитіл як на системному, так і на місцевому

рівнях. Показано, що лактобактерії стимулюють фагоцитарну активність макрофагів [209], збільшують кількість плазматичних клітин [211], викликають посилення синтезу IgA і IgM на слизових оболонках, надають регулюючий вплив на рівень IgE [213].

Дослідження російських вчених [214] показало ефективність застосування пробіотичної терапії при лікуванні хронічних періодонтитів і альвеолітів, що розвинулися після видалення зубів, пробіотиком нового покоління симбіотичної дії – Вітафлор, розроблений в ДержНДІ Санкт-Петербурга. Керницький Р.В. та співав. [215] в комплексному лікуванні альвеоліту використовували пробіотик «Бактулін». Палій О.В. [216] в своїй роботі використовувала Хілак форте при ендодонтичному лікуванні хронічного періодонтиту.

О.В. Фоменко [217] обґрунтувала проведення спрямованої бактеріальної терапії таблетованими препаратами ацилакт, біфідумбактерін і лактобактерин для корекції складу мікрофлори порожнини рота при пародонтиті різних ступенів важкості на різних етапах лікування і реабілітації з метою підвищення ефективності комплексного лікування. Використання препарату лактобактерин, діючим початком якого є штами *Lactobacillus casei*, на відміну від антисептичних засобів, дозволяє значно поліпшити не тільки склад мікрофлори порожнини рота, але і показники місцевого імунітету: підвищити активність лізоциму та нормалізувати рівень sIgA.

Інші вчені [218] застосували сполучну терапію фтор-препаратів і синбіотиків при лікуванні карієсу зубів. Біохімічні дослідження ротової рідини у дошкільників з дисбіозом порожнини рота показали, що даний комплекс дозволяє стабільно нормалізувати порушені у початковому стані вміст лізоциму (42,5 кг/л), активність уреазы (2,12±0,17 мккМТ/хв.л), еластази (9,7±1,1 нкат/л), ЛФ (0,08±0,01 мккат/л), вміст іонізованого кальцію (0,81±0,07 ммоль/л) і неорганічних фосфатів (4,92±0,41 ммоль/л).

Один з найвідоміших для здоров'я порожнини рота пробіотиків був

розроблений вченими з Університету Отаго в Новій Зеландії: BLIS K12, який є специфічним штамом *Streptococcus salivarius* (*S. salivarius*) [219]. Він виділяє потужні антимікробні молекули, звані BLIS: бактеріоциїнопоподобні-інгібуючі речовини. BLIS K12 широко використовується в якості пробіотика ротової порожнини для підтримки здорового стану слизової оболонки порожнини рота і контролю неприємного запаху з рота. Сильна інгібіторна активність штаму K12 обумовлена його здатністю виробляти кілька бактеріоцинів, включаючи лантібіотик саліваріцин A2 і саліваріцин B, закодовані у мегаплазміді (180-kb) [220, 221].

Шведська компанія BioGaia презентувала препарат ProDentis – пробіотик, що містить бактерії *Lactobacillus reuteri* (*L. reuteri*), який використовують у комплексному лікуванні гінгівіту, пародонтиту, періімплантиту, галітоза. Результати ряду клінічних досліджень показали, що застосування ProDentis сприяє зменшенню кровоточивості та запалення ясен, зниження кількості нальоту і концентрації патогенних бактерій в порожнині рота, а також відновленню нормального балансу мікрофлори порожнини рота [222].

Українські вчені [223] для лікування гінгівітів у дітей 11-16 років використовували «Лінекс», який змішували з фізіологічним розчином або ланоліном, та наносили у вигляді аплікацій на поверхню ясен. Вони відмічали нормалізацію рельєфу ясенного краю, зникнення гіперемії, набряку та кровоточивості.

Одними із вітчизняних пробіотиків останнього покоління є мультипробіотики групи „Симбітер[®]” (науково-виробнича компанія «О.Д. Пролісок»), які є стабільним симбіозом 14-24 штамів найбільш фізіологічних для людини бактерій родів *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Lactococcus* і *Propionibacterium*. За складом і властивостями мультипробіотики значно наближені до приепітеліальної захисної біоплівки. Завдяки добору штамів з різним механізмом біологічної активності, у мультипробіотиках групи „Симбітер[®]” сконцентровано широкий спектр пробіотичних властивостей і

створені умови для формування взаємовигідних симбіотичних відносин між окремими бактеріальними компонентами, що забезпечує стабільність складу і функцій мультикомпонентного мікробного співтовариства. Препарати, зокрема, характеризуються високою антагоністичною активністю по відношенню до широкого спектра патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів, вітаміносинтезуючою здатністю, продукують полісахариди, глікопептиди, КЛЖК, антиоксиданти, травні ферменти, деградують токсини й алергени, стимулюють імунітет, інактивують шкідливі ферменти, у тому числі канцерогенні [178].

У стоматологічній клініці найбільш доцільним є застосування мультипробіотика «Симбітер[®] ацидофільний концентрований», діючою основою якого є жива концентрована біомаса симбіозу 14 унікальних пробіотичних штамів біфідобактерій, лактобацил, лактококів, пропіоновокислих бактерій та фізіологічно корисні продукти їх метаболізму (полісахариди, вітаміни, амінокислоти, коротколанцюгові жирні кислоти, ферменти й ін.). Головна відмінність мультипробіотиків від інших сучасних бактеріопрепаратів заключається в полікомпонентному складі, що забезпечує концентрування в одному препараті широкого спектра видів пробіотичної активності, а також мутуалістичному характері симбіотичних відносин між окремими штамми [19].

Завдяки введенню до складу мультипробіотика широкого набору пробіотичних бактерій, які активно пригнічують життєдіяльність різних інфекційних мікробів, але взаємно стимулюють розвиток один одного, мультипробіотик має високий сумарний антагоністичний ефект щодо найбільш поширених збудників стоматологічних захворювань. Крім того, «Симбітер[®] ацидофільний концентрований» характеризується високими вітаміносинтезуючими, полісахаридсинтезуючими, ферментативними властивостями, синтезує фізіологічний комплекс коротколанцюгових жирних кислот, тобто не тільки пригнічує життєдіяльність шкідливої мікрофлори, але також підвищує природний противоінфекційний захист організму хворого,

попереджає пошкодження слизових оболонок ротової порожнини та шлунково-кишкового тракту і нормалізує метаболічні функції.

Ефективність використання «Симбітер[®] ацидофільний концентрований» підтверджена низкою досліджень. Так, К.С. Непорада та співав. [19] показали високу активність «Симбітер[®] ацидофільний концентрований» при лікуванні генералізованого пародонтиту I-II ступеня тяжкості. Обґрунтовано доцільність застосування препарату при лікуванні дисбіозу на тлі хронічних захворювань різних відділів травного тракту, дітей з алергодерматозами, при комплексному лікуванні хворих бактеріальним вагінозом та в інших галузях медицини [210].

Враховуючи властивості нормальної індигенної мікрофлори (протимікробна, біосинтетична, трофічна, регуляторна, детоксикаційна) [166], використання пробіотичної флори з метою профілактики стоматологічних захворювань буде доцільним, оскільки пробіотичні мікроорганізми здатні оптимізувати фізико-хімічні та біологічні характеристики екосистеми.

Однією з поширених лікарських та гігієнічних форм є гелі, що дозволяють в істотній мірі пролонгувати і локалізувати дію біологічно активного або фармацевтичного засобу [224-226].

Для гелевої основи для засобів, що застосовуються в стоматології, найчастіше використовують натрієву сіль карбоксиметилцелюлози (Na-КМЦ), яка входить до складу зубних паст [145, 227-230]. Однак нерідко в складі гелів, що застосовуються в стоматології, використовують і інші полімерні носії, які більшою мірою підходять для підвищення розчинності діючих субстанцій [231, 232].

Головними діючими речовинами більшості гелів, що застосовуються в стоматології, є антимікробні засоби. Так, до складу орального гелю «Холисал», що застосовується для лікування гінгівітів, що виникають в результаті використання брекет-систем, входять холін-саліцилат, хлорид цеталконія, метил – та пропіл-гідроксибензоати [233]. Стоматологічний гель, який застосовується для лікування запальних захворювань пародонту,

містить в якості антимікробних засобів хлоргексидин і настоянку софори, яка пригнічує ріст золотистого стафілокока та деяких інших умовнопатогенних бактерій [234].

Нерідко до складу стоматологічних мукозально-адгезивних гелів вводять і інші біологічно активні речовини: вітаміни+інозин [235], пребіотик інулін [227], біофлавоноїд кверцетин [227], пребіотик з насіння сої Галсодент [229] та багато інших.

Для нормалізації орального мікробіоценозу в останні роки почали використовувати пробіотики, що являють собою живі культури пробіотичних бактерій [19, 236]. Однак ці препарати пробіотиків використовуються лише у складі капсул, таблеток або суспензій. Іноді пробіотики використовують місцево у складі кап [19, 237].

Ми не знайшли жодної роботи, в якій би пробіотики використовувалися в складі мукозально-адгезивних гелів, що дало б можливість змінити оральний мікробіоценоз з мінімальними витратами дорогих пробіотичних препаратів.

Резюме

У зв'язку з вищевикладеним можна узагальнити наступне.

У пацієнтів із скупченим положенням зубів фронтальної ділянки приблизно у 80 % випадків спостерігаються захворювання тканин пародонту різного ступеня важкості;

В сучасних умовах все частіше для ортодонтичної корекції ЗЩА використовується незнімна брекет-техніка, яка за даними багатьох дослідників, з одного боку, є важливою ланкою в комплексному лікуванні пацієнтів із запальними захворюваннями пародонту, створюючи умови для усунення травматичної оклюзії, проведення необхідної гігієни порожнини рота, з іншого боку, сама незнімна техніка призводить до консолідації зубного нальоту, активізації запального процесу в тканинах пародонту, особливо на початкових етапах лікування;

Методи комплексного лікування пацієнтів із скупченим положенням зубів із використанням брекет-техніки, які сприяють нормалізації мікробіоцинозу порожнини рота, раніше не використовувались.

За матеріалами розділу надрукована наступна робота:

1. Воронкова Г. В. Сучасні уявлення про стан тканин пародонта в пацієнтів із зубощелепними аномаліями під час ортодонтичного лікування незнімною технікою / Г. В. Воронкова // Український стоматологічний альманах. – 2012. – № 2, Т. 1. – С. 17-21.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ, ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для досягнення поставленої мети і реалізації задач дослідження було проведено комплекс експериментальних і клініко-лабораторних досліджень.

2.1. Розробка мукозального гелю з пробіотиком

Дані огляду літератури (розділ 1), а також отримані нами результати клініко-лабораторних досліджень (див. розділ 3) свідчать про розвиток орального дисбіозу у пацієнтів із захворюваннями пародонту на тлі зубо-щелепних аномалій, ступінь тяжкості якого істотно зростає з початком ортодонтичного лікування [269, 270].

Як відомо, оральний дисбіоз характеризується не тільки зміною співвідношення числа пробіотичних і умовнопатогенних бактерій на користь останніх, але і зниженням рівня неспецифічного імунітету тканин ротової порожнини, значним підвищенням проникності гісто-гематогенних бар'єрів і розвитком локальної і системної інтоксикації [271].

Тому для профілактики і лікування ускладнень, що розвиваються у пацієнтів із захворюваннями пародонту на тлі ЗЩА та знаходяться на ортодонтичному лікуванні, доцільно використовувати препарати пробіотиків (для відновлення оптимального видового співвідношення бактерій).

Найбільш раціональною фармацевтичною формою, придатною для здійснення локального впливу на тканини порожнини рота, є гель [227].

На підставі вищесказаного колективом авторів на чолі з членом-кореспондентом НААН, д.біол.н., професором Левицьким А.П. (ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України») при

безпосередній участі здобувача було розроблено мукозально-адгезивний гель з введенням мультипробіотику «Симбітер» (ацидофільний, концентрований, ТОВ «О.Д. Пролісок», Україна) (реєстрація UA/10146/01/01), який володіє вираженою антидисбіотичною дією [210].

Симбітер ацидофільний є мультипробіотиком у вигляді «живої» (неліофілізованої) форми з симбіотичною асоціацією 14-24 штамів бактерій роду біфідобактерій (*B. bifidum*, *B. longum*), лактобацили (*L. acidophilus*, *L. delbrueckii* ssp. *Vulgaricus*, *L. helveticus*), *Propionibacterium* (*P. freudenreichii* ssp. *shermanii*, *P. acidipropionici*), *Lactococcus lactis*, *Streptococcus* (*S. salivarius* spp. *thermophilus*), *Acetobacter aceti*.

Володіє широким спектром пробіотичекіх властивостей, забезпечує антагоністичну активність по відношенню до патогенних і умовно-патогенних бактерій, активізує специфічний і неспецифічний імуніт [210].

Кількісний склад мультипробіотику «Симбітер»:

- лактобацили і лактококи – 6×10^{10} КУО/г,
- пропіонібактерії – 3×10^{10} КУО/г,
- біфідобактерії – 1×10^{10} КУО/г,
- оцтовокислі бактерії – 1×10^6 КУО/г.

Рецептура розробленого гелю відповідає вимогам ТУ У 20.4-13903778-032:2012. Приорітетність дослідження захищена Патентом України на корисну модель № 89390 від 25.04.2014 р.

Враховуючи термін придатності пробіотику «Симбітер» (2 місяці) гель готується на замовлення перед самим початком лікування, виробляється НПА «Одеська біотехнологія» (Україна).

Для отримання мукозального гелю використовують мультипробіотик «Симбітер», водно-спиртовий екстракт листя м'яти (масова частка спирту – 50,0 %, екстрактивних речовин – 5,0 %), гелеву основу становить харчова КМЦ натрієва сіль, антисептиком служить натрій бензойнокислий.

Стандартна рецептура гелю з пробіотиком наступна:

- симбіотик «Симбітер» – 8,0 %,

- водно-спиртовий екстракт листя м'яти – 10,0 %,
- натрій бензойнокислий – 2,0 %,
- КМЦ-Na-сіть – 3,0 %,
- вода дистильована – до 100 %.

Було проведено експериментальні дослідження з вивчення нешкідливості розробленого гелю, вибору оптимальної дози пробіотику в гелі, а також з оцінки його лікувально-профілактичної ефективності.

В якості препарату порівняння використовували мукозо-адгезивний гель з квертуліном (ТУ У 10.8-13903778-040:2012; Висновок МОЗ України № 05.03.02-05/44464 від 17.05.2012 р.), що містить пребіотик інулін, біофлавоноїд кверцетин і цитрат кальцію, ефективність якого доказана багатьма дослідженнями [244, 245].

2.2. Експериментальні дослідження

Експериментальні дослідження проведені в віварії Державної установи «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», м. Одеса (зав. вівареєм – Ходаков І.В.).

Дослідження були проведені для обґрунтування клінічного застосування та вивчення лікувально-профілактичної дії розробленого мукозального гелю з пробіотиками для профілактики захворювань тканин пародонту під час ортодонтичного лікування пацієнтів незнімною технікою.

Утримання експериментальних тварин та дослідження з ними проводили згідно науково-практичних рекомендацій по утриманню лабораторних тварин (Страсбург, 1986) [238, 239] та поводження з ними, викладених у «Європейській конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних і наукових цілей» [240, 241, 242], а також відповідно до положень «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», затверджених на I-му Національному конгресі з

біоетики (Київ, 2001) і вимог Додатка № 4 до «Правил проведення робіт з використання експериментальних тварин», затверджених Наказом Міністерства охорони здоров'я № 755 від 12 08.1977 р. «Про заходи подальшого удосконалення організаційних робіт та використанню експериментальних тварин».

Всього було проведено 5 серій експериментальних досліджень з використанням 139 білих щурів обох полів стадного розведення.

I-а серія експериментальних досліджень була проведена для вивчення нешкідливості розробленого мукозо-адгезивного гелю з пробіотиками. Було використано 30 щурів обох статей у віці 2 місяців (середня жива маса 68 ± 3 г), які були поділені на 3 групи по 10 тварин в кожній в залежності від засобу, що використовується: 1 група – контрольна (інтактні тварини), 2 група – щури, яким на СОПР наносили гель з квертуліном, 3 група – щури, яким наносили гель з пробіотиками. Всі тварини отримували стандартний повноцінний раціон віварію.

Гелі в дозі 0,5 мл на 1 щура наносили на слизову оболонку порожнини рота щурів щодня (крім вихідних днів) за 30 хвилин до їжі. Тривалість експерименту склала 30 днів.

Стан тварин оцінювали за зовнішнім виглядом і поведінкою, а також за рядом об'єктивних показників (жива маса, аналіз клітинного складу крові, біохімічні показники сироватки крові – концентрація білку, вміст гемоглобіну, активність аспартаттрансамінази (АСТ), аланінтрансамінази (АЛТ) й лужної фосфатази).

Після закінчення експерименту тварин виводили з останнього шляхом тотального кровопускання із серця під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг).

II серія експериментальних досліджень проведена з метою вибору оптимальної дози пробіотику в складі гелю та оцінки його лікувально-профілактичної ефективності на моделі стоматиту.

Дослідження проведені на 30 щурах (самки, 11 місяців, середня маса 245 ± 10 г), розподілених на 5 рівних груп: 1 група – контрольна (інтактні

тварини); 2 група – щури, яким відтворювали експериментальний стоматит за допомогою протамін сульфату; 3 група – щури з експериментальним стоматитом, яким на СОПР наносили гель з пробіотиками в концентрації 2 %; 4 група – щури з експериментальним стоматитом, яким на СОПР наносили гель з пробіотиками в концентрації 4 %; 5 група – щури з експериментальним стоматитом, яким на СОПР наносили гель з пробіотиками в концентрації 8 %.

Експериментальний стоматит викликали у щурів шляхом аплікацій на слизову оболонку щоки 0,5 мл гелю, що містить протамін сульфат (100 мг/мл 2,5 % КМЦ) протягом 2 днів [256, 258].

Гель з пробіотиками наносили на СОПР щурів щоденно з першого дня досліду протягом 10 днів.

На 16-й день досліду щурів умертвляли під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) і висікали слизову оболонку щоки, яку зберігали до дослідження при -30° С.

У гомогенатах слизової оболонки щоки (20 мг/мл 0,05 М трис-НСІ буфера рН 7,5) визначали активність еластази [262], вміст МДА [263], активність каталази [264]. За співвідношенням активності каталази та концентрації МДА розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ) [265]. Також визначали активність лізоциму [266], активність уреазы [267]. За співвідношенням відносних активностей уреазы та лізоциму розраховували ступінь дисбіозу [256].

ІІІ серія експериментальних досліджень проведена з метою оцінки пародонтопротекторної ефективності гелю з пробіотиками, а також для обґрунтування оптимальної дози пробіотику.

Експеримент було проведено на 30 щурах стадного розведення (самки, 10 місяців, жива маса 234 ± 10 г), розподілених на 5 груп по 6 тварин в кожній: 1 група – контрольна (інтактні тварини); 2 група – щури, яким відтворювали експериментальний гінгівіт за допомогою протамін сульфату; 3 група – щури з експериментальним гінгівітом, яким на СОПР наносили гель з

пробіотиками в концентрації 2 %; 4 група – щури з експериментальним гінгівітом, яким наносили гель з пробіотиками в концентрації 4 %; 5 група – щури з експериментальним гінгівітом, яким наносили гель з пробіотиками в концентрації 8 %.

Експериментальний гінгівіт відтворювали за допомогою дводенних аплікацій на ясна 0,5 мл гелю з протамін сульфатом на 3 % КМЦ з концентрацією протаміну 100 мг/мл.

Гель з пробіотиками наносили на ясна щурів щоденно з першого дня дослідю протягом 10 днів.

Щурів умертвляли на 16-й день під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотального кровопускання із серця, висікали ясна для подальшого біохімічного дослідження.

В гомогенатах ясен (20 мг/мл 0,05 М трис-НСІ буфера рН 7,5) визначали активність еластази [262] і вміст МДА [263], активність уреазы [267], лізоциму [266], каталази [264], вміст гіалуронової кислоти [258]. За отриманими результатами розраховували ступінь дисбіозу [256] й індекс АПІ [265].

В IV серії експериментальних досліджень проводилася оцінка лікувально-профілактичної ефективності розробленого гелю з пробіотиками в умовах моделювання дисбіозу.

Досліди було проведено на 28 щурах стадного розведення (самки, 13 місяців, жива маса 330 ± 15 г), поділених на 4 групи по 7 тварин в кожній групі: 1 група – контрольна (інтактні тварини); 2 група – щури, яким моделювали експериментальний дисбіоз та наносили на СОПР пустий гель КМЦ (без біологічно активних речовин); 3 група – щури з дисбіозом, яким наносили гель з пробіотиками (8 %); 4 група – щури з дисбіозом, яким на СОПР наносили гель з квертуліном (20 мг/мл).

Експериментальний дисбіоз викликали шляхом додавання до питної води антибіотика лінкоміцину в дозі 70 мг/кг живої маси тварини протягом 5 днів [227, 243, 256].

Лікувально-профілактичні гелі наносили на СОПР тварин в кількості 0,5 мл на щура, починаючи з восьмого дня від початку експерименту протягом 7 днів.

Щурів умертвляли на 15-й день експерименту під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотального кровопускання із серця. Виділяли ясна і зберігали їх при $t-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ для подальших біохімічних досліджень, які передбачали визначення вмісту МДА [263], активностей каталази [264], еластази [262], уреазы [267], лізоциму [266], вмісту гіалуронової кислоти [258].

V серію експериментальних досліджень проведено з метою оцінки впливу розробленого мукозального гелю з пробіотиком на стан кісткової тканини альвеолярного отростку нижньої щелепи щурів в умовах експериментального дисбіозу.

Було використано 21 білого щура стадного розведення (самки, 13 місяців, жива маса 330 ± 12 г), яких розподілили на 3 групи: 1 група – контроль (інтактні тварини); 2 група – щури, яким моделювали дисбіоз за допомогою лінкоміцину [227, 243] та наносили на СОПР гель-плацебо; 3 група – щури с дисбіозом, яким на СОПР наносили розроблений гель з пробіотиком (8 %).

Гелі наносили на СОПР в кількості 0,5 мл на щура щодня протягом 10 днів.

Після умертвіння тварин на 11-й день під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) висікали альвеолярний відросток нижньої щелепи, готували з нього гомогенат (75 мг/мл 0,1 М цитратного буфера рН 6,1) для подальшого біохімічного дослідження, яке передбачало визначення активності лужної фосфатази (ЛФ) та кислої фосфатази (КФ) [260, 261], загальної протеолітичної активності (ЗПА) [258], активності ферментів еластази [262], каталази [264], лізоциму [266], уреазы [267], вмісту МДА [263]. За співвідношенням активності каталази і вмісту МДА розраховували індекс АПІ [265], за співвідношенням активностей ЛФ/КФ – індекс мінералізації

(ІМ) кісткової тканини [276].

2.3. Клінічні дослідження

Всього в роботі було обстежено 70 осіб молодого віку (18-24 роки), які були студентами Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава).

З обстежених осіб 15 студентів, які склали групу контролю, мали фізіологічний прикус й інтактний пародонт.

Для оцінки лікувально-профілактичної ефективності розробленого мукозального гелю з пробіотиком було відібрано та проліковано (терапевтично й ортодонтично) 30 осіб з хронічним катаральним гінгівітом й скупченим положенням фронтальних зубів верхньої та нижньої щелепи, серед яких 12 пацієнтів (40 %) мали II ступінь тяжкості скупченості зубів, 18 пацієнтів (60 %) – III ступінь тяжкості скупченості зубів.

Критеріями включення в групу дослідження були кількість пломбованих зубів не більше двох й відсутність дефектів зубних рядів.

Серед 30 обстежених осіб було 17 дівчат (56,7 %) й 13 юнаків (43,3 %).

Всім пацієнтам до початку ортодонтичного лікування було проведено санацію зубів й лікування ЖКГ, яке передбачало проведення професійної гігієни порожнини рота (скейлинг і полірування зубів в 1-2 відвідування) та застосування антисептиків (ротіві ванночки 0,05 % розчином хлоргексидину біглюконату 3 рази в день, 5 днів).

Було проведено навчання гігієнічному догляду за зубами й ротовою порожниною з призначенням засобів гігієни (зубні щітки, суперфлоси, йоржики). Було рекомендовано використання зубної пасти «Colgate total».

Ортодонтичне лікування проводилось металевими брекетами Roth Mini, паз 0,22, фірми 3M Unitek Corporation (Свідоцтво про державну

реєстрацію №12703/2013). Етапи лікування традиційні:

- 1) нівелювання;
- 2) переміщення;
- 3) стягування;
- 4) юстировка;
- 5) ретенція.

Пацієнти з ХКГ й скупченістю зубів перед початком ортодонтичного лікування були рандомізовано розподілені на дві підгрупи (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Розподіл обстежених осіб по групах дослідження

Групи обстеження	Контрольна група n = 15	Основна група (n = 30)	
		2А група (група порівняння) n = 15	2Б група (основна група) n = 15
ЗЩА + застосовувані засоби	Фізіологічний прикус, інтактний пародонт	Скупченістю зубів + ХКГ	Скупченістю зубів+ХКГ+гель з пробіотиком

2А група (група порівняння) – 15 осіб, яким на етапах ортодонтичного лікування не було призначено будь-яких додаткових лікувально-профілактичних засобів.

2Б група (основна група) – 15 осіб, яким в якості супроводу ортодонтичного лікування було призначено місцеве використання розробленого мукозального гелю з пробіотиком.

Мукозальний гель застосовували у вигляді аплікації на ясна 2 рази в день (вранці і ввечері після їжі й гігієни порожнини рота) на 30 хвилин щоденно.

Ефективність запропонованого гелю з пробіотиком оцінювали на підставі динаміки показників клініко-лабораторного обстеження пацієнтів основної групи при співставленні з пацієнтами групи контролю й порівняння

у терміни до початку ортодонтичного й терапевтичного лікування, через 2 тижня й через 2 місяці з дня фіксації незнімної апаратури.

Робота з пацієнтами проводилася згідно з вимогами та нормами, типовим положенням з питань етики МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., закону України «Про лікарські засоби» (1996, ст. 7, 8,12), Керівництва ІСН GCP (2008), GLP (2002) [246].

Пацієнти були повністю проінформовані про методи та об'єм досліджень та дали письмову згоду на участь в дослідженні [247, 248].

Обстеження пацієнтів у клініці проводили в стандартних умовах стоматологічного кабінету шляхом опитування та об'єктивної клінічної оцінки стану порожнини рота з використанням стоматологічного інструментарію.

Для проведення клінічного обстеження пацієнтів за основу був взятий метод, рекомендований ВООЗ (1997) [249]. Результати обстеження заносилися в індивідуальні карти ортодонтичного пацієнта (форма 043-1/о від 29.05.2013 р.).

Клінічне обстеження пацієнтів включало анамнез життя і захворювання. З'ясовували, коли з'явилася кровоточивість ясен, чи була болючість ясен, динаміку перебігу ХКГ. З'ясовували дотримання правил особистої гігієни порожнини рота. Враховували загальний стан здоров'я, алергологічний анамнез.

При об'єктивному обстеженні звертали увагу на поставу, будову тіла, фізичний розвиток, оцінювали зовнішній вигляд обличчя: пропорційність і симетричність, вираженість носогубних і підборідних складок, напругу колового м'яза рота. При огляді аналізували ступінь відкриття рота. рухи в суглобах.

При огляді порожнини рота визначали глибину присінка, висоту піднебіння, розміри і положення язика в стані спокою та під час функції, тип вуздечки язика.

Оцінювали також стан твердих тканин зубів, тканин пародонту,

аномалії прикріплення м'яких тканин порожнини рота, характер прикусу, аномалії зубів та зубних рядів. Особливу увагу приділяли стану ясен: кольору, ясеневому краю, наявності гіпертрофії та набрякості.

Всі дані заносили в карту медичного обстеження стоматологічного хворого.

Ортодонтичний діагноз формулювали за класифікацією Angle A. (1889) [250].

Ступінь тяжкості скупченого положення фронтальних зубів нижньої щелепи визначали за Снагіною Н.Г. [25].

Форму і ступінь тяжкості захворювань пародонту визначали згідно класифікації Данилевського М.Ф. (2000) [251].

Для оцінки гігієнічного стану порожнини рота використовували гігієнічний індекс індекс ОНІ-S (Oral Hygiene Index-Simplified, Green-Vermillion, 1964).

Стан тканин пародонта досліджували за допомогою папілярно-маргінально-альвеолярного індексу РМА в модифікації Parma; проби Шиллера-Писарева, індексу кровоточивості ясенної борозни (SBI) за Н. R. Muhlemann і Son [145, 252-255].

2.3.1. Біометричні дослідження. Біометричне вивчення гіпсових моделей щелеп пацієнтів проводилося у 3-х взаємно перпендикулярних площинах для визначення порушень у формуванні зубоальвеолярних дуг.

Була проведена біометрія 55 контрольних-діагностичних моделей щелеп пацієнтів, до початку активного лікування за допомогою електронного штангенциркуля (Тип ШЦЦ -|- 150-0,01) з точністю вимірів до 0,01 мм.

Визначали наступні морфометричні показники:

- пропорційність розмірів різців верхньої та нижньої щелеп – індекс Тонн [25].

- пропорційність між сумою мезіо-дистальних розмірів чотирьох верхніх різців та шириною між першими премолярами та першими молярами

на верхній та нижній щелепах, використовуючи премолярний та молярний індекси за Pont (1907) [25].

- пропорційність суми мезіо-дистальних розмірів чотирьох верхніх різців і довжини переднього відрізка зубної дуги верхньої та нижньої щелеп за Korkhaus [25].

- ступінь звуження апікальних базисів верхньої та нижньої щелеп за Снагіною Н.Г. [250].

- ступінь фронтальної та загальної недостатності за Снагіною Н.Г. [250].

Всі отримані результати враховувались при постановці заключного діагнозу та плануванні лікування.

2.3.2. Рентгенологічні дослідження. Для визначення стану зубощелепної системи та постановки заключного діагнозу було проведено розшифрування ортопантограм 30 пацієнтів, які знаходилися на ортодонтичному лікуванні.

Для рентгенологічного дослідження використовувалась комп'ютерна цифрова ортопантограма до початку ортодонтичного лікування, яку проводили на панорамному апараті GRANEX-D – характеристика 73 kV, 10 mA, експозиція 17,6 с.

При аналізі ортопантограм звертали увагу на рентгенологічну картину альвеолярного відростка. Враховували обриси верхівок міжзубних перетинок, визначали цілісність компактної пластини на верхівках міжзубних перетинок, що вказувало на відсутність деструктивних змін в тканинах пародонту [25, 257].

За необхідністю додатково проводили телерентгенографію, внутрішньоротову рентгенографію (рентген-апарат Granex ds², характеристика рентгеновской трубки 81-63 kV, 10-6 mA).

2.4. Біохімічні дослідження

Біохімічні дослідження виконані в лабораторії біохімії Державної установи «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», м. Одеса (зав. лаб. – д.біол.н., с.н.с. Макаренко О.А.).

Об'єктами біохімічних досліджень були сироватка крові, гомогенати слизової оболонки щоки, ясен, кісткової тканини альвеолярного відростка нижньої щелепи експериментальних тварин, які готували згідно рекомендацій [260], та ротова рідина пацієнтів.

Забір ротової рідини у хворих проводили вранці, натщесерце з використанням мірних центрифужних пробірок з воронкою. Пробірку занурювали в стакан з льодом. Хворий попередньо споліскував рот водопровідною водою і через 3 хв. починав спльовувати ротову рідину в пробірку. Ротову рідину збирали впродовж 5 хв. Центрифугували ротову рідину при 3000 об./хв. впродовж 5 хв., вимірювали об'єм нестимульованої ротової рідини, відбирали прозорий шар надосадової рідини в чисті пеніцилінові флакони, герметично закривали, заморожували при $t (-10^{\circ}\text{C})$ і транспортували в лабораторію в термосі з льодом [256].

Визначення *активності ЛФ і КФ* здійснювали за методом Bessey в модифікації Левицького А.П. та ін. [260, 261]. Принцип методу заснований на здатності фосфатаз відщеплювати *p*-нітрофенол від синтетичного субстрату *p*-нітрофенілфосфата. А отриманий *p*-нітрофенол дає в лужному середовищі жовте забарвлення, інтенсивність забарвлення якого пропорційна активності ферменту. Активність фосфатаз виражали в нкат / г тканини [260].

Індекс мінералізації (ІМ) визначали для оцінки мінералізуючої здатності кісткової тканини альвеолярного відростка нижньої щелепи щурів. Розраховували індекс за співвідношенням ЛФ/КФ за методом Левицького А.П. із співавт. [276].

Загальну протеолітичну активність (ЗПА) визначали за методом Kunitz в модифікації Левицького А.П. [258, 260]. Принцип методу заснований на гідролізі субстрату казеїну. Після гідролізу субстрату протеазами кісткової тканини нерозщеплений казеїн відокремлюється за допомогою трихлороцтової кислоти, а кількість продуктів розщеплення (вільні амінокислоти, олігопептиди) визначають колориметрично після реакції з реактивом Фоліна. ЗПА виражали в нкат/г тканини [260].

Активність *еластази* визначали за методом Visser [258, 260, 262]. Принцип методу заснований на тому, що активність ферменту оцінювали за ступенем гідролізу синтетичного субстрату N-t-BOC-L-alanine-p-nitrophenyl ester (BOC) («Sigma», USA). Під дією еластази від субстрату відщеплюється *p*-нітрофенол, що має жовте забарвлення. Інтенсивність забарвлення пропорційна активності еластази.

Вміст *МДА* в ротовій рідині визначали за кольоровою реакцією з тіобарбітуровою кислотою згідно методики Стальної І.Д., Гарішвілі Т.Г. [263]. Принцип методу заснований на тому, що при високій температурі у кислому середовищі малоновий діальдегід реагує з 2-тіобарбітуровою кислотою, утворюючи забарвлений триметилловий комплекс, з максимумом поглинання при 532 нм. Молярний коефіцієнт екстинкції цього комплексу $E=1,56 \times 10^5 \text{ см}^1 \text{ M}^{-1}$. Вимірюють щільність на 532 нм на спектрометрі у порівнянні з контрольною пробєю [258, 263].

Активність *каталази* визначали за методикою Корольок М.О. та Іванової Л.І. [258], заснований на здатності перекису водню утворювати з солями молібдену стійкий оранжевий комплекс. Інтенсивність забарвлення субстрат-буферної суміші залежить від концентрації H_2S який знаходиться у розчині, тобто зворотно від активності каталази [258, 264].

Антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ). В нормальній тканині завжди підтримується рівновага між прооксидантними системами (активність оксигеназ, ксантинооксидази, НАДФН2-оксидази та ін.) та антиоксидантними системами (активність супероксиддисмутази, каталази,

глутатионпероксидази, токофероли, глутатіон, таурин, аскорбінова кислота та ін.). При запальному процесі цей баланс порушується в сторону збільшення рівня прооксидантних факторів. АПІ чітко реагує на зміну статусу антиоксидантно-прооксидантних систем. Індекс АПІ – це співвідношення показника антиоксидантної системи – активності каталази, до показника прооксидантної систем – концентрації МДА [258, 265].

Для визначення *лізоциму* в ротовій рідині використовували бактеріолітичний метод Горіна в модифікації Левицького А.П. [258]. Принцип методу заснований на здатності лізоциму розчинювати низку бактерій і, в тому числі, клітини *Micrococcus lysodeikticus* (стандартний штам 2665) [266].

Для кількісної оцінки мікроорганізмів порожнини рота визначали показник активності ферменту *уреази*, яка не продукується соматичними клітинами, але синтезується рядом умовно-патогенних та патогенних мікроорганізмів. Визначення активності уреази проводили за методикою Л.М. Гаврилової, І.Т. Сегень [258, 267] з реактивом Неслера. Метод заснований на здатності уреази ротової рідини розщеплювати сечовину до аміаку, який з реактивом Неслера дає жовте забарвлення. Інтенсивність забарвлення проби прямо пропорційна активності уреази у ротовій рідині.

Ступінь дисбіозу (СД) оцінювали шляхом визначення співвідношення відносних активностей ферментів слини – уреази та лізоциму за Левицьким А.П. [256]. Оскільки завдяки визначенню специфічних ферментних активностей, які відсутні в клітинах макроорганізму, але продукуються мікроорганізмами, можливо аналізувати видові особливості мікрофлори та її кількість.

Розрахунок СД проводили за формулою [256]:

$$СД = \frac{У \text{ відн}}{Л \text{ відн}}, \quad (2.1)$$

де СД – ступінь дисбіозу, У відн – відносна активність уреази, Л відн – відносна активність лізоциму.

В нормі у здорових осіб цей коефіцієнт дорівнює одиниці. При порушенні мікробіоценозу порожнини рота та розвитку дисбіозу у хворих, цей показник більше 1, причому чим більш виражений ступінь дисбіозу, тим вищий цей показник. А саме: від 1,5 до 3,0 – субклінічна компенсована форма дисбіозу порожнини рота, від 3,0 до 8,0 – клінічна субкомпенсована форма і від 8,0 до 20,0 — клінічна декомпенсована форма СД.

2.5. Методи статистичного аналізу отриманих результатів

Статистичну обробку результатів дослідження проводили методами варіаційної статистики з використанням програми EXCEL (стандартний пакет Microsoft Office).

Під час статистичної обробки отриманих даних експериментальних, клінічних та додаткових методів дослідження визначали середні значення змінних, стандартні відхилення, довірчі інтервали достовірності згідно параметричним критеріям. Достовірними вважали дані, ймовірність помилки яких була меншою за 5 % ($p < 0,05$) [268].

За матеріалами розділу опубліковано наступну роботу:

1. Патент на корисну модель № 89390, Україна, МПК (2014.01) А61К 39/00. Мукозально-адгезивний гель з пробіотиками / А. П. Левицький, Г. В. Воронкова, О. В. Деньга, О. А. Макаренко, І. О. Селиванська, О. П. Ступак, Н. Л. Хлисту́н, К. В. Скидан, Т. В. Томіліна. - № и 2013 08802 ; Заявл. 15.07.2013 ; Опубл. 25.04.2014. – Бюл. № 8.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ ІЗ СКУПЧЕННЯМ ЗУБІВ, ЩО ПОТРЕБУЮТЬ ОРТОДОНТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ

Аналіз літератури з епідеміології зубоцелепних аномалій виявив тенденцію до збільшення їх частоти протягом останніх десятиліть, незважаючи на поліпшення якості надання стоматологічної допомоги та активне впровадження методів профілактики. Аномалії зубного ряду погіршують гігієнічний стан порожнини рота, посилюють карієсогенну ситуацію, є фактором ризику виникнення захворювань пародонта [15, 22-30].

Тому для вирішення поставлених задач було проведено обстеження 45 пацієнтів у віці 18-24 років, з них 30 пацієнтів з аномаліями положення зубів у фронтальній ділянці верхньої та нижньої зубної дуги (скупченість зубів) (основна група) та 15 осіб з фізіологічним прикусом та відсутністю супутніх захворювань з боку тканин пародонту (група порівняння).

Згідно даних анамнезу факторами ризику виникнення скупченого положення зубів в обстежених осіб виступали ендогенні, екзогенні фактори та їх комбінації (табл. 3.5).

Так, аномалії прикріплення м'яких тканин порожнини рота відмічались у 12 осіб, порушення носового дихання – у 13 осіб, шкідливі звички – у 2 пацієнтів. Перераховані вище порушення у 12 пацієнтів в різному ступені поєднувалися один з одним. При зборі анамнезу у 6 пацієнтів визначалось порушення носового дихання в період молочного та змінного прикусу.

Під час клінічного обстеження 16 пацієнтів визначали спадковість аномалійного положення зубів фронтальної ділянки.

5 пацієнтів раніше проходили ортодонтичне лікування знімними ортодонтичними апаратами.

Фактори ризику виникнення скупченого положення зубів в обстежених пацієнтів молодого віку (за даними анамнезу)

Фактори ризику	Відсоток обстежених осіб
Аномалії прикріплення м'яких тканин порожнини рота	40 %
Порушення носового дихання, в тому числі порушення носового дихання в період молочного та змінного прикусу	43,3 % 20 %
Шкідливі звички	6,7 %
Спадковість аномалійного положення зубів фронтальної ділянки	53,3 %
Поєднання факторів	40 %

В результаті комплексного обстеження пацієнтів із аномалійним положенням фронтальних зубів аномалії прикусу I класу за Енглеом виявлено у 23 пацієнтів, II-1 класу – у 5 пацієнтів, II-2 класу – у 2 пацієнтів. Патологія прикусу III класу за Енглеом не спостерігалась (рис. 3.1).

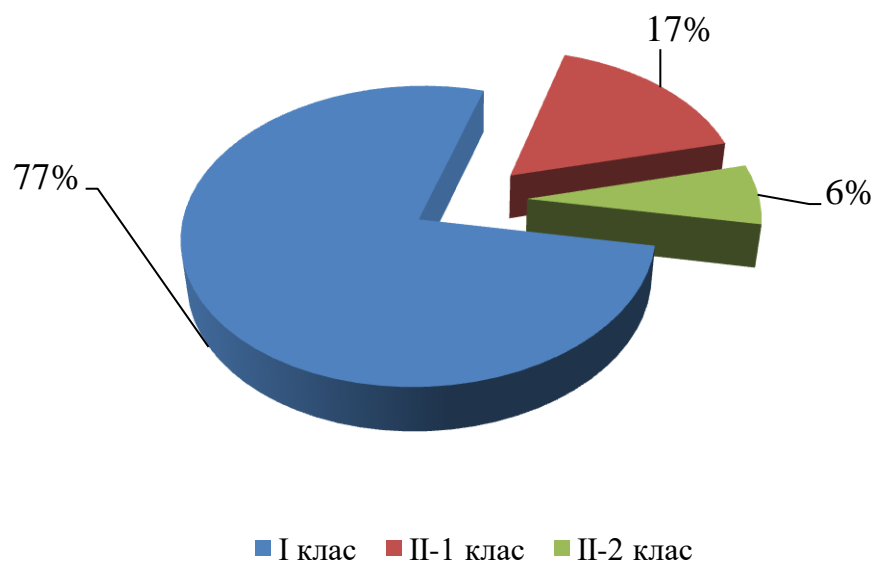


Рис. 3.1. Розподіл пацієнтів із аномалійним положенням фронтальних зубів за класами по Енглею, %.

Глибоке різцеве перекриття відмічалось у 7 обстежених пацієнтів (23,3 %). У всіх пацієнтів визначалася деформація зубних рядів. В усіх випадках аномалійне положення фронтальних зубів характеризувалося різного ступеня скупченістю.

За клінічними проявами спостерігалась: II ступінь тяжкості скупченого положення фронтальних зубів верхньої та нижньої щелепи в 40 % випадків (12 пацієнтів), III – в 60 % випадків (18 пацієнтів).

Скупченість тільки на нижній щелепі спостерігалось в 86,7 % випадків, на верхній в 60 % випадків.

В таблиці 3.6 представлені результати вимірювання контрольно-діагностичних моделей щелеп пацієнтів 18-24 років з аномалійним положенням зубів фронтальної ділянки.

Таблиця 3.6.

Результати вимірювання контрольно-діагностичних моделей щелеп осіб молодого віку із скупченістю зубів

Дані біометрії		Пацієнти із скупченістю зубів (n = 30)	
		абс.	%
Вкорочення верхньої зубної дуги		21	70
Вкорочення нижньої зубної дуги		25	83
Звуження верхньої зубної дуги	P ₁ -P ₁	27	90
	M ₁ -M ₁	24	80
Звуження нижньої зубної дуги	P ₁ -P ₁	27	90
	M ₁ -M ₁	24	80
Звуження апікальних базисів	верхньої щелепи	18	60
	нижньої щелепи	26	87

Так, за методом Pont встановлено, що на верхній щелепі в 90 % випадків спостерігалось звуження зубної дуги від 0,5 мм до 7 мм в ділянці премолярів, а в області молярів у 80 % випадків спостерігалось звуження від

0.5мм до 7,5 мм. На нижній щелепі відмічалось звуження нижнього зубного ряду в області премолярів у 90 % випадків від 0,5 мм до 8,5 мм, в ділянці молярів у 80 % випадків спостерігалось звуження від 0,5 мм до 7,0 мм.

При вивченні сагітальних розмірів зубних дуг за Korghaus відмічалось вкорочення верхньої зубної дуги у 70 % випадків, нижньої – 83% пацієнтів.

Дані вимірювання апікальних базисів щелеп вказують на значний відсоток їх деформації. Так, 1 ступінь звуження апікального базису за Снагіною О.М. верхньої щелепи зустрічалася в 60 % випадків (18 пацієнтів), нижньої – у 89 % випадків (27 пацієнтів).

Аналіз ортопантомограм пацієнтів із скупченим положенням фронтальної групи зубів довів незадовільний медіальний нахил нижніх третіх молярів.

При огляді порожнини рота пацієнтів із скупченим положенням зубів виявлявся задовільний стан гігієни, ясна у зоні ураження були гіперемовані, ціанотичні, що відповідало хронічному катаральному гінгівіту (ХКГ) легкого ступеню тяжкості (рис. 3.2-3.4).



Рис. 3.2. Фото прикусу пацієнта М. (амбулаторна картка № 15) до ортодонтичного лікування, вигляд спереду (а).



Рис. 3.3. Фото прикусу пацієнта М. (амбулаторна картка № 15) до ортодонтичного лікування: б) вигляд зправа; в) вигляд зліва.



Рис. 3.4. Фото зубів пацієнта М. (амбулаторна картка № 15, вигляд спереду) до ортодонтичного лікування після проведеного фарбування розчином Шиллера-Писарева за Федоровим-Володкіною.

В таблиці 3.7 наведені результати визначення гігієнічних та пародонтальних індексів у двох групах обстежених. Із неї видно, що у пацієнтів із скупченим положенням зубів клінічні показники достовірно вищі ніж в осіб контрольної групи, що підтверджує дані інших науковців про негативний вплив аномалій прикусу на стан гігієни порожнини рота та тканин пародонту [11, 34, 40, 57, 116]. Так, гігієнічний індекс ОНІ-S був вищим в 3,6 рази, РМА % в 12,9 разів, проба Шиллера-Писарева та індекс кровоточивості – в 3,2 рази та 13,1 разів відповідно.

Таблиця 3.7

Результати визначення гігієнічних та пародонтальних індексів серед осіб молодого віку різних груп спостереження

Показники, які вивчаються	Група обстежених осіб	
	Контрольна група (n = 15)	Основна група (n = 30)
ОНІ-S, бали	0,42±0,08	1,51 ± 0,12 p < 0,05
РМА %	0,89±0,51	11,48 ± 2,4 p < 0,01
Проба Шиллера-Писарева, бали	0,4 ± 0,14	1,28 ± 0,13 p < 0,01
Індекс кровоточивості SBI %	0,66±0,35	8,65 ± 2,2 p < 0,001

Примітка. p – показник достовірності, розрахований по відношенню до групи порівняння.

Результати біохімічного дослідження ротової рідини пацієнтів підтвердили дані клінічного обстеження осіб щодо наявності запального процесу в пародонті, обумовленого скупченістю зубів.

Так, активність еластази в осіб із ЗЩА біла збільшена до $0,43 \pm 0,04$ мк-кат/л (в 1,6 разів, $p < 0,05$) при співставленні з пацієнтами контрольної групи (табл. 3.8), що свідчить про наявність запального процесу в тканинах

пародонта.

Таблиця 3.8

Результати біохімічного дослідження ротової рідини осіб молодого віку різних груп спостереження

Показник, що вивчається	Група обстежених осіб	
	Контрольна група (n = 15)	Основна група (n = 30)
МДА, ммоль/л	0,21 ± 0,02	0,38 ± 0,04 p < 0,05
Еластаза, мк-кат/л	0,27 ± 0,03	0,43 ± 0,04 p < 0,05
Уреаза, мк-кат/л	0,18 ± 0,03	0,50 ± 0,07 p < 0,02
Лізоцим, од.	72 ± 11	59 ± 9 p < 0,05
Каталаза, мкат/л	0,18 ± 0,02	0,12 ± 0,02 p > 0,05
АПІ, од.	8,6 ± 0,08	3,1 ± 0,4 p < 0,01
Ступінь дисбіозу, од.	1,0 ± 0,1	3,4 ± 0,3 p < 0,01

Примітка. p – показник достовірності, розрахований по відношенню до групи порівняння.

При визначенні показників системи ПОЛ-АОС було встановлено достовірне збільшення вмісту МДА (в 1,8 разів) та тенденцію до зниження активності каталази (на 33,3 %) в осіб основної групи, що, в свою чергу, призвело до достовірного зниження індексу АПІ в 2,8 разів, що свідчить про зниження антиоксидантного потенціалу ротової порожнини й інтенсифікацію перекисного окислення ліпідів у пацієнтів із скупченим положенням зубів.

Враховуючи загальновідомі данні про порушення мікробіоценозу порожнини рота хворих з ХКГ [96, 181], нами була вивчена активність

уреази, яка опосередковано відображає мікробне обсіменіння порожнини рота осіб. Так, її активність була значно збільшена у пацієнтів основної групи (в 2,7 разів), що свідчить про порушення мікробного пейзажу у бік дисбактеріозу (см. табл. 3.4).

Активність лізоциму, навпаки, була достовірно зменшена (на 18 %), що свідчить про зниження неспецифічної резистентності ротової порожнини осіб з ХКГ на тлі скупченого положення зубів.

Ступінь дисбіозу, розрахований за відносними активностями уреази і лізоциму, свідчить про збільшення мікробного обсіменіння ротової порожнини осіб основної групи, що підтверджується його достовірним зростанням (в 3,4 рази) у пацієнтів з ХКГ та тлі скупченості зубів.

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать, що в осіб молодого віку скупченість зубів обумовлює розвиток запального процесу в пародонті, що підтверджується збільшенням пародонтальних індексів та порушенням біохімічного гомеостазу ротової рідини хворих.

Резюме

Клініко-лабораторне обстеження 30 осіб молодого віку із скупченістю зубів виявило наявність в них хронічного катарального гінгівіту, що підтверджується збільшенням індексу РМА % в 12,9 разів, проби Шиллера-Писарева – в 3,2 рази, індексу кровоточивості – в 13,1 разів в порівнянні із практично здоровими особами того ж віку, а також погіршення рівня гігієни (збільшення індексу ОНІ-S в 3,6 разів), що додатково ускладнює перебіг захворювань пародонту.

Біохімічне дослідження ротової рідини пацієнтів із скупченістю зубів підтвердило результати клінічних досліджень та показало наявність в порожнині рота запального процесу (збільшення активності еластази в 1,6 разів), порушення в системі ПОЛ-АОС (збільшення вмісту МДА в 1,8 разів, зниження активності каталази на 33,3 %, збільшення індексу АПІ в 2,8 разів), зниження місцевої неспецифічної резистентності (зниження активності

лізоциму на 18 %) і значне збільшення мікробного обсіменіння (збільшення активності уреазы в 2,7 рази, ступеня дисбіозу – в 3,4 разів).

Отримані дані про значний дисбіотичний зсув у пацієнтів з ХКГ та скупченістю зубів обумовлює необхідність впливу на цю ланку патогенезу запальних захворювань пародонту та обґрунтовує використання пробіотичних засобів для корекції мікробіоценозу порожнини рота.

За матеріалами розділу надруковані наступні роботи:

1. Воронкова А. В. Использование мукозального фитогеля «Симбитер» в комплексном ортодонтическом лечении пациентов с зубо-челюстными аномалиями / А. В. Воронкова, Л. В. Смаглюк, А. П. Левицкий // *Journal of Health Sciences*. – 2014. – № 04 (01). – P. 103-116.

3. Воронкова А. В. Влияние геля с пробиотиками на биохимические показатели слюны пациентов с зубо-челюстными аномалиями после ортодонтического лечения / А. В. Воронкова, С. А. Шнайдер // *Вісник стоматології*. – 2014. – № 4. – С. 58-62.

РОЗДІЛ 4

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ МУКОЗАЛЬНОГО ГЕЛЮ З ПРОБІОТИКОМ

4.1. Результати вивчення нешкідливості розробленого мукозального гелю з пробіотиком (I серія експериментів)

При проведенні експериментальних досліджень в вивчення нешкідливості гелю з пробіотиком було встановлено, що за зовнішнім виглядом і поведінкою тварини дослідних груп, які отримували гелі, не відрізнялися істотно від тварин контролю.

Приріст живої маси щурів за 30 днів показано в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

Жива маса щурів, які отримали аплікації гелів, грами

Показники	1 група, контроль, n=10	2 група, гель з квертуліном, n=10	3 група, гель з пробіотиком n=10
Вихідна жива маса	67±4	68±5 p > 0,05	66±4 p > 0,05
Заключна жива маса	86±5	91±6 p > 0,05	89±2 p > 0,05
Приріст живої маси	19±2	23±2 p > 0,05	23±2 p > 0,05

Примітка. p – показник достовірності, розрахований по відношенню до контрольної групи.

Приріст живої маси щурів усіх дослідних груп був більше відповідного показника контролю (p > 0,05).

Аналіз клітинного складу крові, проведений у відповідності з [272], представлений у таблиці 4.2. Як видно з цих даних, клітинний склад крові

щурів, які отримували гелі, достовірно не відрізняється від відповідних показників контролю.

Таблиця 4.2

**Показники клітинного складу крові щурів, які отримували
аплікації гелів**

Показники крові	1 група, контроль, n=10	2 група, гель з квертуліном, n=10	3 група, гель з пробіотиком n=10
Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	6,65 \pm 0,30	7,05 \pm 0,40 p>0,3	7,01 \pm 0,50 p>0,3
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	12,7 \pm 0,9	13,8 \pm 1,2 p>0,05	14,0 \pm 1,2 p>0,3
Лейкоцитарная формула, %			
– паличкоядерні	3,26 \pm 0,25	3,10 \pm 0,16 p>0,4	3,29 \pm 0,21 p>0,6
– сегментоядерні	32,0 \pm 4,0	28,0 \pm 4,5 p>0,3	31,4 \pm 3,9 p>0,5
– лимфоцити	60,4 \pm 4,9	62,4 \pm 4,8 p>0,5	62,5 \pm 5,1 p>0,4
– моноцити	2,02 \pm 0,33	2,28 \pm 0,30 p>0,4	2,33 \pm 0,29 p>0,4

Примітка. p – показник достовірності, розрахований по відношенню до контрольної групи.

Представлені в таблиці 4.3 результати біохімічних досліджень сироватки крові вказують на те, що аплікації гелів з квертуліном й пробіотиком стимулюють кровотворення, про що свідчить як збільшення числа еритроцитів, так і збільшення концентрації гемоглобіну.

**Біохімічні показники сироватки крові щурів, які отримували
аплікації гелів**

Показники	1 група, контроль, n=10	2 група, гель з квертуліном, n=10	3 група, гель з пробіотиком n=10
Гемоглобін крові, г/л	130±3	140±4 p>0,05	140±3 p>0,05
Білок, г/л	64,9±4,0	66,4±3,1 p>0,5	68,0±3,8 p>0,5
Глюкоза, ммоль/л	5,8±0,2	5,8±0,2 p>0,3	6,0±0,2 p>0,3
Аланінтрансаміназа, мк-кат/л	0,18±0,02	0,19±0,03 p>0,5	0,17±0,02 p>0,5
Аспартаттрансаміназа, мк-кат/л	0,53±0,04	0,60±0,04 p>0,4	0,59±0,03 p>0,5
Лужна фосфатаза, мк-кат/л	1,18±0,31	1,27±0,33 p>0,5	1,13±0,34 p>0,6

Примітка. p – показник достовірності, розрахований по відношенню до контрольної групи.

Всі інші біохімічні показники сироватки суттєво не відрізняються від контролю, що свідчить про відсутність порушень обміну речовин (білок, глюкоза), функції печінки (АЛТ, АСТ і ЛФ), інсулярного апарату підшлункової залози (глюкоза).

Представлені в підрозділі результати біохімічних досліджень вказують на нешкідливість розробленого мукозального гелю з пробіотиком, про що свідчить відсутність достовірних відмінностей в показниках дослідної та контрольної груп.

4.2. Результати досліджень з вибору оптимальної дози пробіотику в мукозальному гелі на моделі експериментального стоматиту (II серія експериментів)

Результати визначення в слизовій оболонці щоки щурів з протаміновим стоматитом рівня маркерів запалення представлені в таблиці 4.4, з якої видно, що при стоматиті достовірно підвищується і активність еластази, і вміст МДА. Аплікації гелю з пробіотиком достовірно знижують активність еластази, але мало впливають на вміст МДА, причому чіткої залежності від концентрації пробіотику не відзначено.

Таблиця 4.4

Вплив з різними концентраціями пробіотику на рівень маркерів запалення в слизовій оболонці щоки щурів з протаміновим стоматитом (n=6 у кожній групі)

Група	Еластаза, мк-кат/кг	МДА, ммоль/кг
Контроль (інтактні)	43±3	12,8±0,8
Стоматит (без лікування)	58±2 p<0,01	15,3±0,8 p<0,05
Стоматит + 2 % гель з пробіотиком	52±1 p<0,05 p ₁ <0,05	15,1±1,1 p>0,05 p ₁ >0,8
Стоматит + 4 % гель з пробіотиком	52±2 p<0,05 p ₁ <0,05	13,6±1,0 p>0,3 p ₁ >0,3
Стоматит + 8 % гель з пробіотиком	51±2 p<0,05 p ₁ <0,05	14,5±1,3 p>0,3 p ₁ >0,3

Примітка. p – показник достовірності, розрахований по відношенню до контрольної групи (інтактні тварини), p₁ – до групи щурів з моделлю стоматиту без лікування.

У таблиці 4.5 представлені результати визначення в слизовій щоки активності уреаз, лізоциму і ступеня дисбіозу. З представлених даних видно, що при стоматиті достовірно (майже в 2 рази) підвищується активність уреаз, яка свідчить про зростання мікробного обмінення слизової оболонки, яка дозозалежно знижується під впливом аплікацій гелю з пробіотиком.

Таблиця 4.5

Вплив гелю з різними концентраціями пробіотику на активність уреаз, лізоциму і ступінь дисбіозу у слизовій оболонці щоки щурів з протаміновим стоматитом (n = 6 в кожній групі)

Група	Уреаз, мк-кат/кг	Лізоцим, од/кг	Ступінь дисбіозу, од.
Контроль (інтактні)	0,73±0,08	413±39	1,00±0,10
Стоматит (без лікування)	1,37±0,25 p<0,01	118±28 p<0,001	6,71±0,56 p<0,001
Стоматит + 2 % гель	1,27±0,14 p<0,05 p ₁ >0,3	248±31 p<0,01 p ₁ <0,05	2,90±0,25 p<0,01 p ₁ <0,01
Стоматит + 4 % гель	1,02±0,13 p>0,05 p ₁ >0,05	264±41 p<0,05 p ₁ <0,05	2,19±0,23 p<0,01 p ₁ <0,001
Стоматит + 8 % гель	0,90±0,12 p>0,1 p ₁ <0,05	279±52 p<0,05 p ₁ <0,05	1,81±0,20 p<0,05 p ₁ <0,001

Примітка. p – показник достовірності, розрахований по відношенню до контрольної групи (інтактні тварини), p₁ – до групи щурів з моделлю стоматиту без лікування.

Активність лізоциму, навпаки, різко (майже в 4 рази) знижується при стоматиті і дозозалежно збільшується при аплікаціях гелю з пробіотиком,

проте не досягає величин норми. Протаміновий стоматит характеризується значним зростанням ступеня дисбіозу слизової оболонки щоки (в 6,7 рази). Аплікації розробленого гелю достовірно знижують ступінь дисбіозу, вже починаючи з концентрації 2 %.

У таблиці 4.6. представлені результати визначення в слизовій оболонці щоки активності каталази та індексу АПІ. З цих даних видно, що протамін викликає достовірне зниження активності каталази (на 21 %) та індексу АПІ (на 34 %). Аплікації гелю з пробіотиком достовірно підвищують і активність каталази, і індекс АПІ, починаючи з концентрації пробіотику 4 %.

Таблиця 4.6

Вплив гелю з різними концентраціями пробіотика на активність каталази й індекс АПІ в слизовій оболонці щоки щурів з протаміновим стоматитом (n = 6 у кожній групі)

Група	Каталаза, мкат/кг	АПІ, од.
Контроль (інтактні)	5,81±0,44	4,54±0,32
Стоматит (без лікування)	4,58±0,14 p<0,05	2,99±0,16 p<0,01
Стоматит + 2 % гель	5,35±0,15 p>0,05 p ₁ <0,05	3,54±0,22 p<0,05 p ₁ >0,05
Стоматит + 4 % гель	5,41±0,16 p>0,05 p ₁ <0,05	3,99±0,28 p>0,1 p ₁ <0,05
Стоматит + 8 % гель	5,55±0,06 p>0,05 p ₁ <0,01	3,83±0,19 p>0,05 p ₁ <0,05

Примітка. p – показник достовірності, розрахований по відношенню до контрольної групи (інтактні тварини), p₁ – до групи щурів з моделлю стоматиту без лікування.

За результатами проведених досліджень показані протизапальні й

антидисбіотичні властивості гелю з пробіотиком, найбільш виражені при 8 %-ій концентрації пробіотику в засобі.

4.3. Оцінка пародонтопротекторної ефективності мукозального гелю з різною концентрацією пробіотику на моделі експериментального гінгівіту (III серія експериментів)

У таблиці 4.7 представлені результати визначення в яснах рівня біохімічних маркерів запалення: активність еластази і вміст МДА. З цих даних видно, що при експериментальному протаміновому гінгівіті достовірно збільшується рівень обох маркерів запалення. Аплікації гелю з пробіотиком дозозалежно знижують аж до норми ці показники запалення, що свідчить про протизапальну дію розробленого гелю.

Таблиця 4.7

Вплив гелю з пробіотиком на рівень маркерів запалення в яснах щурів з протаміновим гінгівітом (n = 6 для всіх груп)

Групи	Еластаза, мк-кат/кг	МДА, ммоль/кг
1	2	3
Контроль (інтактні)	40±1	12,0±0,8
Гінгівіт (без лікування)	51±3 p<0,05	14,9±0,9 p<0,05
Гінгівіт + 2 % гель	48±2 p<0,05 p ₁ >0,05	14,1±0,8 p>0,05 p ₁ >0,3

Продовження табл. 4.7

1	2	3
Гінгівіт + 4 % гель	44±1 p<0,05 p ₁ <0,05	12,8±0,9 p>0,3 p ₁ >0,05
Гінгівіт + 8 % гель	42±1 p>0,3 p ₁ <0,05	12,6±0,8 p>0,3 p ₁ >0,05

Примітка. p – показник достовірності, розрахований по відношенню до показник контрольної групи (інтактні тварини), p₁ – до показника щурів з моделлю гінгівіту без лікування.

У таблиці 4.8. представлені результати визначення активності уреазі, лізоциму і ступеня дисбіозу в яснах щурів з експериментальним гінгівітом. Як видно з представлених даних, при гінгівіті достовірно зростає активність уреазі, що свідчить про зростання мікробного обсіменіння ясен. Аплікації мукозального гелю дозозалежно, майже до норми, знижують активність уреазі.

Таблиця 4.8

Вплив гелю з пробіотиком на активність уреазі і лізоциму в яснах щурів з протаміновим гінгівітом (n=6 для всіх груп)

Група	Уреаза, мк-кат/кг	Лізоцим, од/кг	Ступінь дисбіозу, од.
1	2	3	4
Контроль (інтактні)	1,30±0,16	361±16	1,00±0,10
Гінгівіт (без лікування)	1,93±0,17 p<0,05	102±17 p<0,001	2,64±0,23 p<0,001
Гінгівіт + 2 % гель	1,88±0,20 p<0,05 p ₁ >0,05	295±20 p<0,05 p ₁ <0,05	1,77±0,18 p<0,05 p ₁ <0,05

1	2	3	4
Гінгівіт + 4 % гель	1,58±0,14 p>0,05 p ₁ >0,05	279±25 p<0,05 p ₁ <0,05	1,58±0,14 p<0,05 p ₁ <0,05
Гінгівіт + 8 % гель	1,41±0,12 p>0,3 p ₁ <0,05	260±17 p<0,05 p ₁ <0,05	1,50±0,15 p<0,05 p ₁ <0,01

Примітка. p – показник достовірності, розрахований по відношенню до показник контрольної групи (інтактні тварини), p₁ – до показника щурів з моделлю гінгівіту без лікування.

Навпаки, активність лізоциму значно (в 1,8 рази) знижується при гінгівіті і достовірно збільшується, хоча і не досягає норми після аплікацій мукозального гелю з пробіотиком, причому ми не виявили залежності від дози препарату. При гінгівіті в яснах зростає в 2,6 рази ступінь дисбіозу, яка достовірно і дозозалежно знижується після аплікації розробленого гелю.

У таблиці 4.9 показана активність антиоксидантного ферменту каталази і показник індексу АПІ, які свідчать про достовірне зниження цих показників при гінгівіті і дозозалежне збільшення після аплікацій гелю з пробіотиком.

Таблиця 4.9

Вплив розробленого гелю з пробіотиком на активність каталази та індекс АПІ в яснах щурів з протаміновим гінгівітом (n = 6 для всіх груп)

Групи	Каталаза, мкат/кг	АПІ, од.
1	2	3
Контроль (інтактні)	5,82±0,23	4,85±0,20
Гінгівіт (без лікування)	4,37±0,29 p<0,01	2,93±0,15 p<0,001

1	2	3
Гінгівіт + 2 % гель	5,01±0,32 p<0,05 p ₁ >0,05	3,55±0,17 p<0,01 p ₁ <0,05
Гінгівіт + 4 % гель	5,26±0,34 p>0,05 p ₁ >0,05	4,11±0,21 p<0,05 p ₁ <0,01
Гінгівіт + 8 % гель	5,36±0,31 p>0,05 p ₁ <0,05	4,25±0,21 p>0,05 p ₁ <0,01

Примітка. p – показник достовірності, розрахований по відношенню до показник контрольної групи (інтактні тварини), p₁ – до показника щурів з моделлю гінгівіту без лікування.

На рис. 4.1 представлені результати визначення вмісту гіалуронової кислоти в яснах щурів з гінгівітом і вплив на цей показник аплікацій пробіотиквмісного гелю.

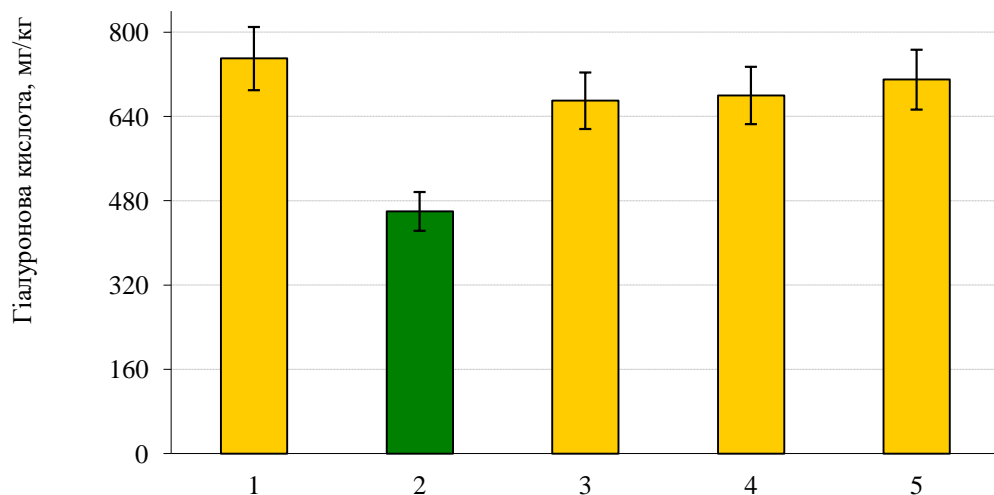


Рис. 4.1. Вплив гелю з пробіотиком на вміст гіалуронової кислоти в яснах щурів з протаміновим гінгівітом: 1 – норма (інтактні); 2 – гінгівіт (без лікування); 3 – гінгівіт + 2 % гель; 4 – гінгівіт + 4 % гель; 5 – гінгівіт + 8 % гель.

З даних рис. 4.1 видно, що при гінгівіті вміст гіалуронової кислоти достовірно знижується, а під впливом гелю зростає майже до норми у всіх групах тварин, проте найбільше при концентрації пробіотику 8 %.

Таким чином, проведені нами дослідження показали можливість локальної дії пробіотичного гелю при нанесенні на ясна. Протизапальна та антидисбіотична дія гелю, можливо, зумовлено його здатністю стимулювати антиоксидантну систему і підвищувати вміст гіалуронової кислоти, що, безсумнівно, знижує проникність ясенних тканин щодо макромолекул, бактерій і лейкоцитів.

4.4. Лікувально-профілактична дія мукозального гелю з пробіотиком на ясна щурів з експериментальним дисбіозом (IV серія експериментів)

При проведенні подальших експериментальних досліджень з оцінки лікувально-профілактичної ефективності розробленого гелю з пробіотиком в якості препарату порівняння нами був обраний гель «Квертулін». Завдяки своїм складовим (пребіотик інулін, біофлавоноїд кверцетин і цитрат кальцію) гель має виражені протизапальні, антиоксидантні, мембраностабілізуючі, мукозопротекторні властивості, доказані багатьма дослідженнями [244, 245].

Враховуючи, що до розробленого мукозального гелю в якості біологічно активних компонентів входить тільки пробіотик і водно-спиртовий екстракт листя м'яти, нам було цікаво дослідити його здатність впливати на показники запалення й антиоксидантно-прооксидантної системи в умовах системного дисбіозу у порівняльному аспекті з вже відомим лікувально-профілактичним засобом (гель «Квертулін»).

На рис. 4.2 представлено результати визначення рівня біохімічних маркерів запалення – еластази і МДА, які свідчать про розвиток в яснах щурів з експериментальним дисбіозом запального процесу, який достовірно

знижується під впливом аплікації гелю, причому він нічим не поступається гелю «Квертулін».

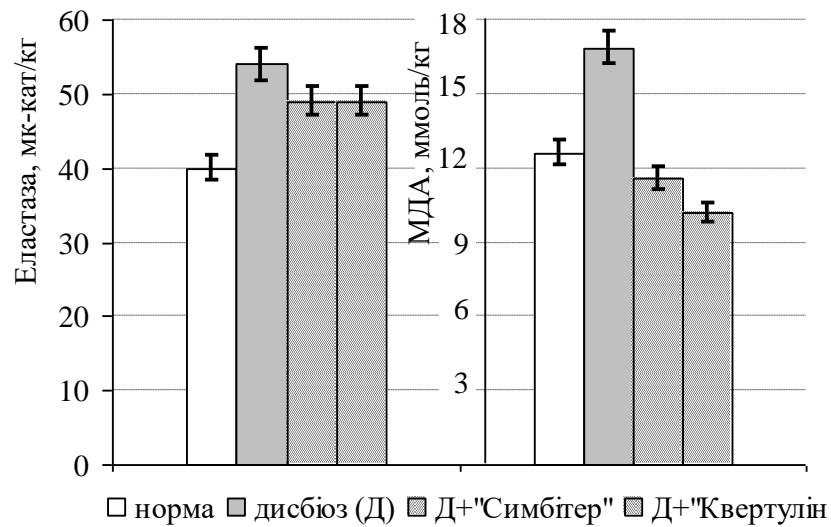


Рис. 4.2. Вплив мукозального гелю з пробіотиком на рівень маркерів запалення в яснах щурів з експериментальним дисбіозом.

На рис. 4.3 показано, що в яснах щурів з дисбіозом значно (майже в 6 разів) знижується активність лізоциму, що свідчить про суттєве зниження рівня неспецифічного імунітету в яснах щурів.

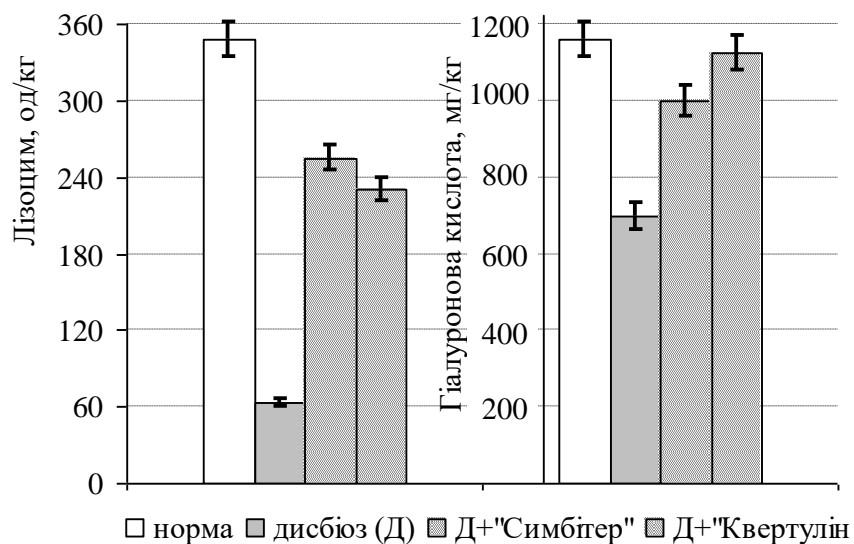


Рис. 4.3. Вплив мукозального гелю з пробіотиком на активність лізоциму і вміст гіалуронової кислоти в яснах щурів з експериментальним дисбіозом.

Аплікації пробіотичного гелю більше ніж в 4 рази підвищують активність лізоциму і знову гель нічим не поступається гелю порівняння «Квертулін».

При експериментальному дисбіозі значно знижується вміст в яснах гіалуронової кислоти, яка є міжклітинним «цементом» і забезпечує низький рівень проникності в глибину тканини мікробів, лейкоцитів та білків. Таке зниження вмісту гіалуронової кислоти може бути одним із вирішальних факторів, що забезпечують ріст мікробного обсіменіння ясен і розвиток запального процесу.

Аплікації гелю з пробіотиком достовірно збільшують вміст гіалуронової кислоти, і за цим показником вивчаємий гель незначно поступається гелю «Квертулін».

На рис. 4.4 приведено дані визначення активності уреазы, які свідчать про значний ріст мікробного обсіменіння ясен за умов експериментального дисбіозу, ступінь якого зростає у 18 разів. Аплікації розробленого гелю достовірно знижують активність уреазы, причому за цим показником гель з пробіотиком перевищує гель порівняння «Квертулін».

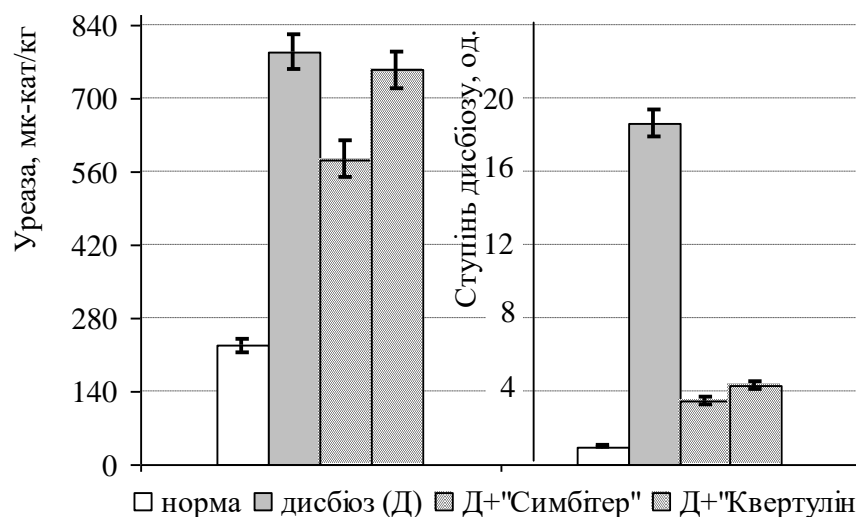


Рис. 4.4. Вплив розробленого мукозального гелю на активність уреазы і ступінь дисбіозу в яснах щурів з експериментальним дисбіозом.

Що стосується ступеня дисбіозу, то обидва гелі значно (майже в 6 разів) знижують вивчаємий показник ($p < 0,001$).

На рис. 4.5 представлено результати визначення активності каталази та індексу АПІ, які свідчать про те, що при експериментальному дисбіозі достовірно знижується активність каталази і більш суттєво – індекс АПІ. Аплікації запропонованого гелю достовірно збільшують активність каталази і особливо індекс АПІ (до норми), що свідчить про його опосередковану антиоксидантну дію, однак за цими показниками гель з пробіотиком дещо поступається гелю «Квертулін».

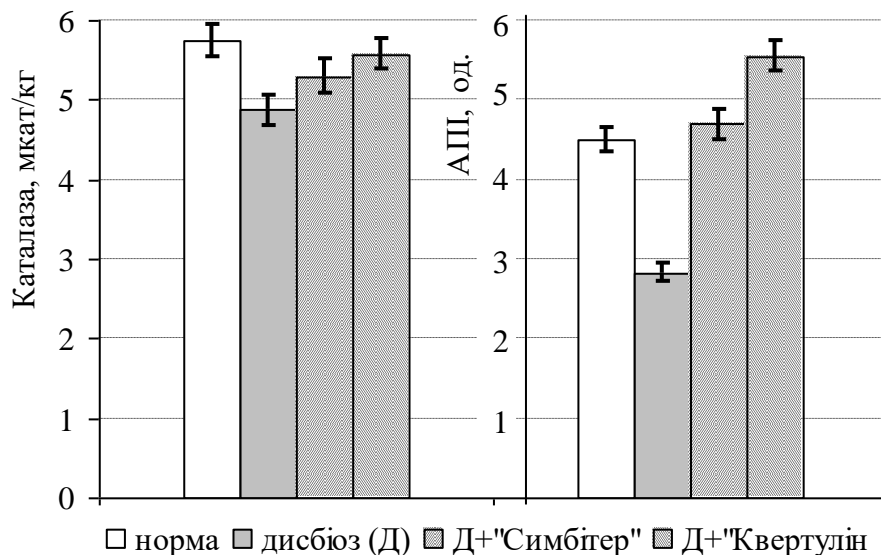


Рис. 4.5. Вплив розробленого мукозального гелю на активність каталази та індекс АПІ в яснах щурів з експериментальним дисбіозом.

За результатами проведених експериментальних досліджень показано, що за вивчаємими показниками запалення й системи ПОЛ-АОС в умовах системного дисбіозу лікувально-профілактична дія гелю з пробіотиком майже нічим не поступається загальновідомому гелю «Квертулін», що свідчить про виражені опосередковані протизапальні й антиоксидантні властивості розробленого гелю через його здатність усувати явища дисбіозу порожнини рота.

4.5. Вплив гелю з пробіотиком на стан кісткової тканини пародонту за умов експериментального дисбіозу (V серія експериментів)

У таблиці 4.10 представлені результати визначення активності фосфатаз в кістковій тканині альвеолярного відростка нижньої щелепи щурів з експериментальним дисбіозом. Можна відзначити тенденцію до збільшення активності ЛФ, яка мало знижується після аплікації розробленого гелю.

Таблиця 4.10

Вплив розробленого гелю на активність фосфатаз та індекс мінералізації (ІМ) в кістковій тканині альвеолярного відростка щурів з експериментальним дисбіозом (n=7 у кожній групі)

Групи	ЛФ, мкат/кг	КФ, мкат/кг	ІМ
Контроль	51,07±6,10	1,53±0,22	33,4±3,5
Дисбіоз + гель-плацебо	63,51±6,53 p>0,05	1,66±0,23 p>0,4	38,2±3,7 p>0,3
Дисбіоз + гель з пробіотиком	59,16±5,10 p>0,05 p ₁ >0,5	1,45±0,12 p>0,4 p ₁ >0,1	40,8±3,3 p>0,05 p ₁ >0,5

Примітка. p – показник достовірності, розрахований по відношенню до показників контрольної групи (інтактні тварини), p₁ – до показників щурів з моделлю дисбіозу без лікування.

Зміни активності КФ статистично недостовірні, також як і показник мінералізації ІМ, хоча при дисбіозі цей показник має явну тенденцію до збільшення. Гель з пробіотиком не знижує цей показник, швидше, трохи збільшує.

У таблиці 4.5 представлені результати визначення активності протеаз і лізоциму в кістковій тканині пародонта щурів з дисбіозом. Як видно з цих

даних, при дисбіозі має місце тенденція до збільшення активності протеаз, яка знижується після аплікацій розробленого гелю (проте $p > 0,05$).

Таблиця 4.11

Вплив розробленого гелю з пробіотиком на активність протеаз в кістковій тканині альвеолярного відростка нижньої щелепи щурів з експериментальним дисбіозом (n = 7 у кожній групі)

Групи	ОПА, мкат/кг	Еластаза, мкат/кг	Лізоцим, од/г
Контроль	27,17±2,42	6,75±0,56	65±8
Дисбіоз + гель-плацебо	35,62±4,10 $p > 0,05$	7,68±0,72 $p > 0,3$	29±5 $p < 0,01$
Дисбіоз + гель з пробіотиком	34,59±3,10 $p > 0,05$ $p_1 > 0,5$	6,37±0,46 $p > 0,4$ $p_1 > 0,05$	43±3 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$

Примітка. p – показник достовірності, розрахований по відношенню до показників контрольної групи (інтактні тварини), p_1 – до показників щурів з моделлю дисбіозу без лікування.

На відміну від протеаз, активність лізоциму при дисбіозі зменшується більш ніж в 2 рази, що свідчить про істотне зниження неспецифічного імунітету при дисбіозі. Аплікації мукозального гелю достовірно підвищують активність лізоциму, хоча і не повертають її до норми.

У таблиці 4.12 представлені результати визначення вмісту МДА (показника перекисного окислення ліпідів), активність антиоксидантного ферменту каталази та рівня індексу АПІ, що відображає баланс антиоксидантних і прооксидантних систем тканин.

Як видно з цих даних, при дисбіозі достовірно підвищується в кістковій тканині вміст МДА і проявляється явна тенденція до зниження активності каталази, що позначається на рівні індексу АПІ, який при дисбіозі знижується майже в 2 рази. Аплікації мукозально гелю з пробіотиком знижують вміст МДА, не впливають на активність каталази і слабо

підвищують рівень АПІ.

Таблиця 4.12

Вплив розробленого гелю з пробіотиком на вміст МДА, активність каталази та індекс АПІ в кістковій тканині альвеолярного відростка нижньої щелепи щурів з експериментальним дисбіозом (n = 7 у кожній групі)

Групи	МДА, ммоль/кг	Каталаза, мкат/кг	АПІ
Контроль	7,01±0,25	1,71±0,23	2,44±0,15
Дисбіоз + гель-плацебо	8,89±0,62 p<0,05	1,27±0,13 p>0,05	1,43±0,12 p<0,01
Дисбіоз + гель з пробіотиком	7,74±0,33 p>0,05 p ₁ >0,05	1,30±0,09 p>0,05 p ₁ >0,5	1,68±0,14 p<0,01 p ₁ >0,05

Примітка. p – показник достовірності, розрахований по відношенню до показників контрольної групи (інтактні тварини), p₁ – до показників щурів з моделлю дисбіозу без лікування.

Таким чином, застосування розробленого гелю з пробіотикам в умовах експериментального системного дисбіозу сприяє підвищенню активності лізоциму, зниженню вмісту МДА й активності еластази, викликає тенденцію до збільшення індексу мінералізації в кістковій тканині альвеолярного відростку нижньої щелепи щурів, що свідчить про його пародонтопротекторну ефективність.

Резюме

В рамках виконання роботи було проведено 5 серій експериментальних досліджень на білих щурах, присвячених оцінці нешкідливості розробленого гелю, вибору оптимальної дози пробіотику в гелі, а також оцінки його лікувально-профілактичної ефективності в умовах експериментальної

патології.

За вивчаємими показниками, а саме за приростом живої маси тварин, показниками клітинного складу крові, біохімічними показниками сироватки крові показана нешкідливість розробленого мукозального гелю з пробіотиком, про що свідчить відсутність порушень обміну речовин (білок, глюкоза), функції печінки (АЛТ, АСТ і ЛФ), інсулярного апарату підшлункової залози (глюкоза) та підтверджується відсутністю достовірних відмінностей в показниках дослідної та контрольної груп.

Результати проведених експериментальних досліджень з вибору оптимальної дози пробіотику в складі гелю при моделюванні стоматиту і гінгівіту свідчать про те, що найбільші лікувально-профілактичні властивості розроблений мукозальний гель проявляє при 8 %-ій концентрації пробіотику.

Встановлено виражені антидисбіотичні, протизапальні, антиоксидантні, стимулюючі неспецифічну резистентність властивості розробленого гелю з пробіотиком в умовах системного дисбіозу й показано його пародонтопротекторну дію, що є обґрунтуванням для використання гелю з пробіотиком в клініці у хворих з дисбіозом порожнини рота для профілактики й лікування стоматологічної патології.

За матеріалами розділу надруковано наступні роботи:

1. Левицкий А. П. Сравнительная лечебная эффективность оральных аппликаций мукозальных гелей с про- и пребиотиками у крыс с экспериментальным дисбиозом / А. П. Левицкий, И. А. Селиванская, А. В. Воронкова, С. В. Гончарук, Е. М. Левченко // Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2013. – № 4 (34). – С. 118-123.

2. Воронкова А. В. Влияние фитогеля «Симбитер» на состояние костной ткани пародонта при экспериментальном дисбиозе / А. В. Воронкова, Е. П. Ступак, С. В. Гончарук // Вісник стоматології. – 2013. – № 1. – С. 26-29.

3. Воронкова Г. В. Лікувально-профілактична дія мукозального гелю

«Симбітер» на ясна щурів з експериментальним дисбіозом / Г. В. Воронкова, Л. В. Смаглюк, А. П. Левицький // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Вип. 1, том 1 (98). – С. 234-237.

4. Воронкова А. В. Пародонтопротекторное действие геля «Симбитер» при экспериментальном гингивите у крыс / А. В. Воронкова, А. П. Левицкий, Л. В. Смаглюк // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Вип. 4, том 1 (98). – С. 314-317.

5. Воронкова А. В. Лечебно-профилактическое действие симбиотика «Симбитер» при экспериментальном стоматите / А. В. Воронкова, Л. В. Смаглюк, А. П. Левицкий // Український стоматологічний альманах. – 2013. – № 1. – С. 5-7.

РАЗДЕЛ 5

**ОЦІНКА ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ
МУКОЗАЛЬНОГО ГЕЛЮ З ПРОБІОТИКОМ У ХВОРИХ З
ХРОНІЧНИМ КАТАРАЛЬНИМ ГІНГІВІТОМ Й СКУПЧЕНІСТЮ
ЗУБІВ ПІД ЧАС ОРТОДОНТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ**

Результати вивчення стану гігієни порожнини рота, тканин пародонту, неспецифічної резистентності й мікробного гомеостазу ротової рідини у хворих з ХКГ, обумовленим скупченістю зубів, літературні дані стосовно погіршення перерахованих показників після фіксації ортодонтичної незнімної апаратури, а також результати проведених експериментальних досліджень стали обґрунтуванням для використання розробленого мукозального гелю з пробіотиком хворими з ХКГ і скупченістю зубів в якості медикаментозного супроводу ортодонтичного незнімного лікування.

**5.1. Клінічна оцінка ефективності мукозального гелю з
пробіотиком у хворих з ХКГ на етапах ортодонтичного лікування**

При дослідженні стану гігієни порожнини рота через 2 тижні після початку ортодонтичного лікування (фіксації брекет-системи) гігієнічний рівень значно погіршився у пацієнтів групи 2А (без використання додаткових лікувально-профілактичних засобів). Так, спостерігалось достовірне збільшення індексу ОНІ-S в 1,5 рази по відношенню до вихідних показників, через 2 місяці він достовірно зменшився на 17 % по відношенню до значень, які спостерігались через 2 тижні (табл. 5.1).

Динаміка гігієнічних та пародонтальних індексів у пацієнтів групи 2А за період спостереження

Досліджувані показники	Клінічні групи			
	Контрольна група, n=15	2А група (n=15)		
		до фіксації	через 2 тижні	через 2 місяці
ОНІ-S, бали	0,42±0,08	1,58±0,10 p ₁ <0,001	2,31±0,06 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	1,93±0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,01
РМА%	0,89±0,51	11,22±2,54 p ₁ <0,001	22,87±1,06 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	17,00±0,63 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,01
Проба Шиллера-Писарева, бали	0,4 ± 0,14	1,23 ± 0,12 p ₁ <0,01	1,98 ± 0,14 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	1,73 ± 0,10 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ >0,01
SBI %	0,66±0,35	9,31±2,34 p ₁ <0,01	19,11±1,08 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	16,44±1,20 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05 p ₃ >0,01

Примітка: p₁ – показник достовірності, розрахований по відношенню до показників контрольної групи; p₂ – до показників до фіксації; p₃ – до показників, зафіксованих через 2 тижня після початку лікування.

Індекс РМА збільшився в 2 рази через 2 тижні по відношенню до вихідного значення, а через 2 місяці достовірно зменшився на 1,3 разів (p<0,001). Через 2 місяці після фіксації спостерігалось збільшення в 1,5 рази цього показника по відношенню до значення РМА до фіксації (p<0,05)

(табл.5.2).

Що стосується проби Шиллера-Писарева, то її показник збільшився в 1,6 разів через 2 тижні після початку лікування. Через 2 місяці зменшився на 13 %, проте залишався збільшеним на 40 % по відношенню до вихідних даних.

Індекс кровоточивості SBI через 2 тижні достовірно збільшився в 2,1 рази, через 2 місяці зменшився на 14 % ($p < 0,001$). Але по відношенню до вихідних значень середній показник через 2 місяці склав $16,44 \pm 1,2$ %, що в 1,8 разів більше ($p < 0,01$) (см. табл. 5.1).

Результати вивчення гігієнічних та пародонтальних індексів у пацієнтів групи 2Б, які застосовували мукозальний гель з пробіотиком в якості супроводу ортодонтичного лікування, представлені в табл. 5.2, з якої видно, що всі вичаємі показники через 2 тижні після фіксації ортодонтичної апаратури збульшуються в 1,4-1,8 разів, проте через 2 місяці зменшуються й достовірно не відрізняються від показників до фіксації брекетів.

Так, індекс ОНІ-S через 2 тижні склав $1,97 \pm 0,08$ балів, що в 1,4 рази більше вихідного рівня. Через 2 місяці у порівнянні з даними через 2 тижня він достовірно зменшився й дорівнював $1,44 \pm 0,06$ балів, що відповідає вихідному рівню.

Індекс РМА через 2 тижні після застосування був у середньому $18,93 \pm 1,56$ % проти $11,48 \pm 2,40$ % до лікування, що в 1,6 разів більше вихідного показника ($p < 0,01$). Через 2 місяці він став в 1,4 рази менше значення, яке ми отримали через 2 тижні після фіксації ($p < 0,001$). Показник РМА в групі 2Б через 2 місяці приблизився до початкового значення і склав $13,18 \pm 1,44$ %.

Проба Шиллера-Писарева достовірно збільшилася через 2 тижні в 1,4 рази й склала $1,81 \pm 0,09$ балів. Через 2 місяці вивчаємий показник зменшився на 22,1 % ($1,41 \pm 0,10$ балів, $p < 0,05$). По відношенню до показника, зафіксованого до початку лікування, проба Шиллера-Писарева була більше на 7,1, проте відмінні дані недостовірні ($p > 0,05$).

**Динаміка гігієнічних та пародонтальних індексів у пацієнтів групи 2Б
(з використанням гелю з пробіотиком) за період спостереження**

Досліджувані показники	Клінічні групи			
	Контрольна група, n=15	2Б група (n=15)		
		до фіксації	через 2 тижні	через 2 місяці
ОHI-S	0,42±0,08	1,43±0,14 p ₁ <0,001	1,97±0,08 p ₁ <0,01 p ₂ <0,05	1,44±0,06 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05
РМА%	0,89±0,51	11,48±2,40 p ₁ <0,001	18,93±1,56 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	13,18±1,44 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05
Проба Шиллера-Писарева, бали	0,4 ± 0,14	1,31 ± 0,15 p ₁ <0,01	1,81 ± 0,09 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	1,41 ± 0,10 p ₁ <0,001 p ₂ >0,001 p ₃ <0,01
SBI%	0,66±0,35	7,98±1,97 p ₁ <0,01	14,23±1,25 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01	9,29±0,98 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05

Примітка: p₁ – показник достовірності, розрахований по відношенню до показників контрольної групи; p₂ – до показників до фіксації; p₃ – до показників, зафіксованих через 2 тижня після початку лікування.

Значення індексу кровоточивості SBI за Muhlemann через 2 тижні достовірно збільшився на 1,8 рази, через 2 місяці зменшився на 1,5 рази (p<0,001). Середній показник через 2 місяці склав 9,29 ± 0,98%, що в 1,2 разів більше відносно значень до фіксації (p > 0,05).

При аналізі динаміки індексу утворення зубного нальоту ОНІ-S була виявлена наступна динаміка (рис. 5.1). З діаграми видно, що в обох групах відбулося значне погіршення стану гігієни через 2 тижні після фіксації, але значення групи 2Б, яка використовувала аплікації розробленого гелю, достовірно нижчі ($p < 0,01$), хоча і відповідають незадовільному стану. Збільшення вивчаємого показника по відношенню до вихідного рівня через 2 тижня відбулося на 46,2 % у групі 2А, на 37,8 % у групі 2Б.

Через 2 місяці у порівнянні з групою 2А цей індекс в групі 2Б став відповідати «гарному» і наблизився до вихідних значень ($p < 0,001$). У групі 2А значення показника продовжували перевищувати вихідні на 22 % ($p < 0,05$).

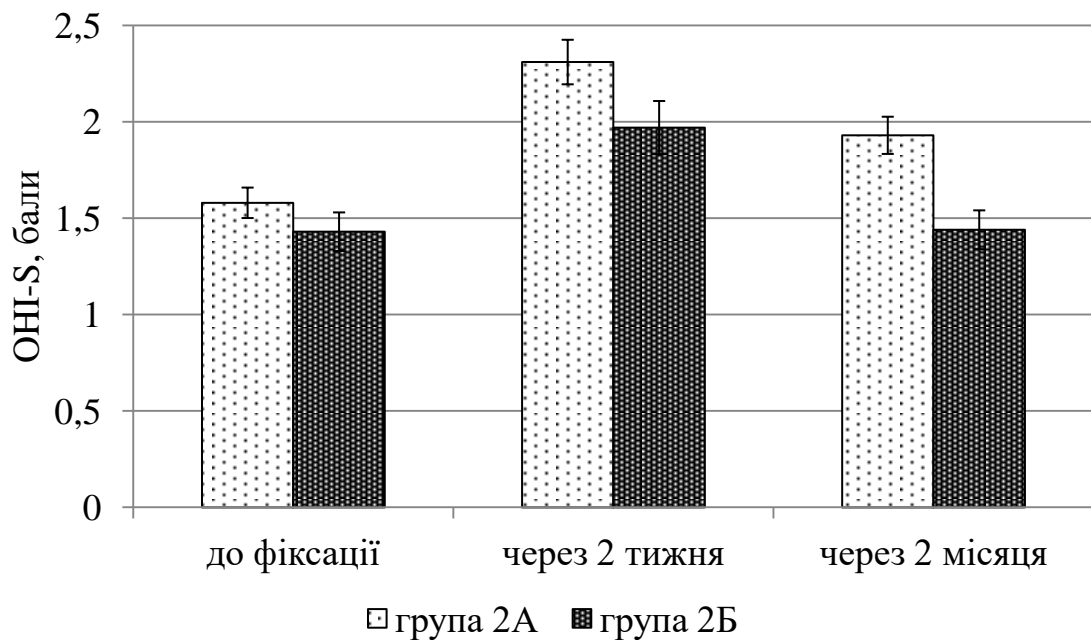


Рис. 5.1. Динаміка змін індексу ОНІ-S в досліджуваних групах 2А та 2Б до та після початку ортодонтичного лікування.

При аналізі показників індексів РМА (рис. 5.2), проби Шиллера-Писарева (рис. 5.3) і кровоточивості ясен (рис.5.4) видно, що у всіх групах за 2 тижні лікування незнімною апаратурою відбулося різке збільшення значень вивчаємих показників, що говорить про погіршення рівня гігієни порожнини рота й появу запальних явищ в тканинах пародонту, проте динаміка змін показників була різною.

Так, індекс РМА % збільшився в 2,1 разів у пацієнтів групи 2А, на 64,9 % – у пацієнтів групи 2Б, проба Шиллера-Писарева збільшилася на 60,9 % та 38,2 % відповідно, індекс SBI % - в 2,1 разів й на 78 % відповідно.

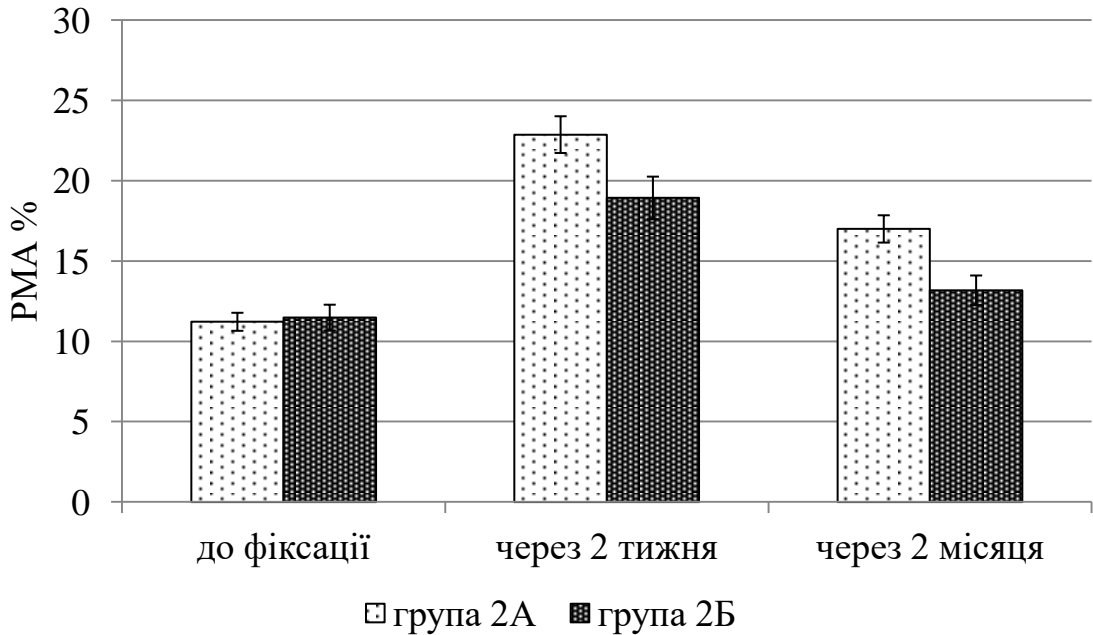


Рис. 5.2. Динаміка змін індексу РМА в досліджуваних групах 2А та 2Б до та після початку ортодонтичного лікування.

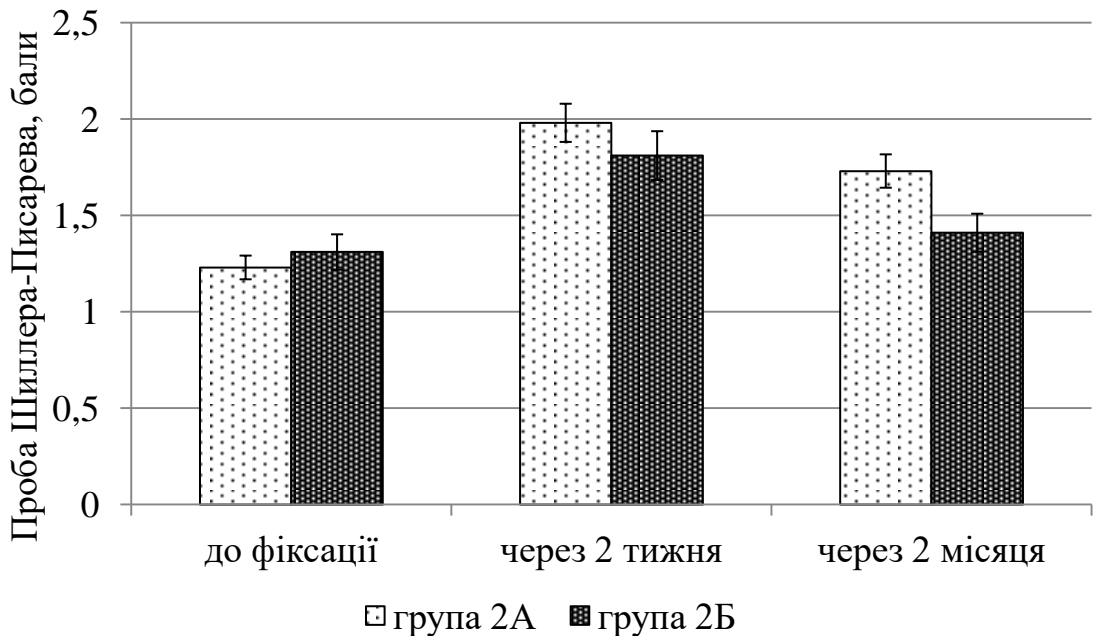


Рис. 5.3. Динаміка змін проби Шиллера-Писарева в досліджуваних групах 2А та 2Б до та після початку ортодонтичного лікування.

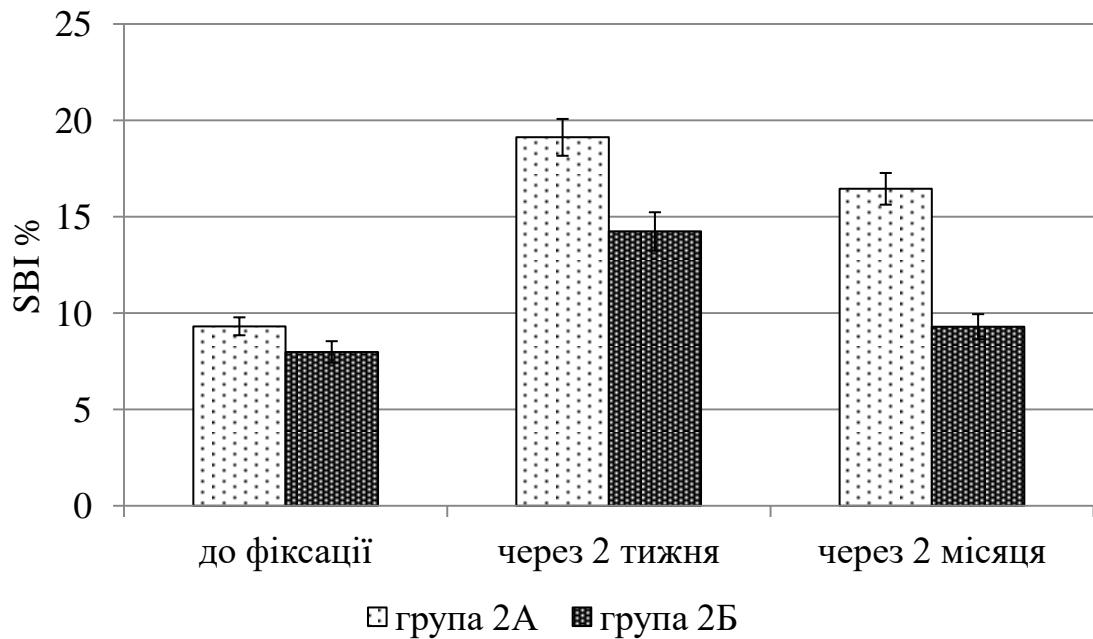


Рис. 5.4. Динаміка змін індексу кровоточивості SBI в досліджуваних групах 2А та 2Б до та після початку ортодонтичного лікування.

В групі 2Б значення індексу РМА були достовірно нижчі ($p < 0,001$) і відповідали «легкому» ступеню запалення, на відміну від групи 2А, де цей показник був «середнього» ступеню тяжкості.

Через 2 місяці показники гігієнічних й пародонтальних індексів у групі 2А достовірно відрізнялися від вихідного рівня (індекс ОНІ-S на 22 %, РМА на 51 %, проба Шиллера-Писарева на 40 %, індекс SBI на 76 %). У групі 2Б показники хоча і дещо перевищували вихідний рівень (індекс ОНІ-S на 1,0 %, РМА на 14,8 %, проба Шиллера-Писарева на 7,1 %, індекс SBI на 16,4 %), проте достовірно не відрізнялися від показників, зафіксованих до початку ортодонтичного лікування.

Таким чином, ортодонтичне лікування з використанням незнімної техніки призводить до активізації запального процесу в тканинах пародонта в перші тижні після фіксації, сприяє погіршенню рівня гігієни порожнини рота, проте у групі 2Б, де пацієнти використовували розроблений мукозальний гель з пробіотиком, динаміка змін менш виражена.

Через 2 місяці значення показників у хворих групи 2Б наближались до

початкових, що говорить про лікувально-профілактичну ефективність запропонованого пробіотичного гелю.

5.2. Біохімічні показники ротової рідини дослідних груп пацієнтів із ХКГ й скупченістю зубів при ортодонтичному лікуванні

У таблиці 5.3 представлені результати визначення в ротовій рідині маркерів запалення – вміст МДА і активність еластази.

Таблиця 5.3

Вплив мукозального гелю з пробіотиком на рівень маркерів запалення в ротовій рідині пацієнтів з ХКГ й скупченістю зубів в процесі ортодонтичного лікування

Групи	Термін дослідження	МДА, ммоль/л	Еластаза, мк-кат/л
1	2	3	4
Контрольна група, n=15		0,21±0,02	0,27±0,03
Група 2А n=15	до лікування	0,37±0,04 p<0,01	0,42±0,04 p<0,05
	через 2 тижні	0,46±0,07 p<0,01 p ₁ >0,1	0,49±0,05 p<0,01 p ₁ >0,3
	через 2 місяці	0,40±0,05 p<0,01 p ₁ >0,3	0,42±0,04 p<0,05 p ₁ =1,0

1	2	3	4
Група 2Б n=15	до лікування	0,38±0,03 p<0,01 p ₂ > 0,05	0,44±0,04 p<0,05 p ₂ > 0,05
	через 2 тижні	0,30±0,03 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ < 0,05	0,33±0,03 p>0,1 p ₁ <0,05 p ₂ < 0,05
	через 2 місяці	0,24±0,03 p>0,3 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	0,30±0,03 p>0,3 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05

Примітка. p – показник достовірності, розрахований по відношенню до контрольної групи; p_1 – по відношенню до показника «до лікування»; p_2 – по відношенню до групи 2А.

В групі 2Б, яка отримувала аплікації розробленого гелю, рівень в ротовій рідині маркерів запалення знижувався вже через 2 тижні. Так, рівень МДА через 2 тижні склав 0,30 ммоль/л, що в 1,27 менше ніж до фіксації, активність еластази зменшилась в 1,33 рази, а через 2 місяці ці показники практично не відрізнялися від показників здорових осіб.

Активність еластази в групі 2А через 2 тижні збільшилася на 16,7 % ($p > 0,05$), а через 2 місяця знизилася до показників до лікування. У хворих групи 2Б активність еластази зменшувалася протягом всього періоду дослідження: на 25 % через 2 тижня, на 31,8 % через 2 місяця, й наприкінці спостереження дорівнювала показникам контрольної групи.

У таблиці 5.4 представлені результати визначення активності уреазы і лізоциму в слині пацієнтів з ЗЩА під час ортодонтичного лікування.

Таблиця 5.4

Вплив мукозального гелю з пробіотиком на активність уреазы та лізоциму в ротовій рідині пацієнтів з ХКГ й скупченістю зубів в процесі ортодонтичного лікування

Групи	Термін дослідження	Уреазы, мк-кат/л	Лізоцим, од/л
1	2	3	4
Контрольна група, n=15		0,18±0,03	72±11
Група 2А n=15	до лікування	0,49±0,07 p<0,01	60±9 p>0,3
	через 2 тижні	0,43±0,06 p<0,01 p ₁ >0,3	63±8 p>0,3 p ₁ >0,1
	через 2 місяці	0,40±0,06 p<0,05 p ₁ >0,3	68±7 p>0,5 p ₁ >0,3
Група 2Б n=15	до лікування	0,50±0,07 p<0,01	57±8 p>0,1
	через 2 тижні	0,29±0,04 p<0,05 p ₁ <0,05	74±8 p>0,8 p ₁ >0,05
	через 2 місяці	0,23±0,03 p>0,3 p ₁ <0,01 p ₂ <0,05	85±7 p>0,3 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05

Примітка. p – показник достовірності, розрахований по відношенню до контрольної групи; p₁ – по відношенню до показника «до лікування»; p₂ – по відношенню до групи 2А.

Так, до фіксації активність уреазы значно збільшена в 2,7 рази (0,50 мк-кат/л) та знижена активність лізоциму в 1,2 рази (58,5 од/л). Через 2 тижні і через 2 місяці активність уреазы в слині пацієнтів групи 2А знижується, проте все одно залишається вище норми більш, ніж в 2 рази. В групі 2Б активність уреазы достовірно знизилася вже через 2 тижні в 1,7 разів і склала $0,29 \pm 0,04$ мк-кат/л, а через 2 місяці вона вже не відрізнялася від показника норми і складала $0,23 \pm 0,03$ мк-кат/л.

На відміну від уреазы, активність лізоциму дещо знижена в осіб із ЗЩА, проте $p > 0,1$. У процесі ортодонтичного лікування активність лізоциму зростає через 2 місяці після початку ортодонтичного лікування, однак достовірно лише у пацієнтів групи 2Б, які отримували розроблений гель.

Результати визначення активності каталази та індексу АПІ представлені в табл. 5.5, з якої видно, що використання розробленого гелю з пробіотиком на тлі ортодонтичного лікування істотно підвищує антиоксидантні показники, а через 2 місяці практично їх нормалізує. Так, порівнюючи дані групи 2А та 2Б, рівень каталази в групі 2А впродовж 2 місяців збільшився незначно і становив $0,15 \pm 0,02$ мкат/л, в групі 2Б цей показник через 2 тижні збільшився в 1,5 рази, а через 2 місяці в 1,9 по відношенню до вихідних значень і склав $0,21 \pm 0,03$ мкат/л.

Таблиця 5.5

Вплив мукозального гелю з пробіотиком на активність каталази та антиоксидантно-прооксидантний індекс АПІ в ротовій рідині пацієнтів з ХКГ й скупченістю зубів в процесі ортодонтичного лікування

Групи	Термін дослідження	Каталаза, мкат/л	АПІ, од.
1	2	3	4
Контрольна група, n=15		$0,18 \pm 0,02$	$8,6 \pm 0,08$

1	2	3	4
Група 2А n=15	до лікування	0,12±0,02 p<0,05	3,2±0,4 p<0,01
	через 2 тижні	0,14±0,02 p>0,1 p ₁ >0,3	3,0±0,3 p<0,01 p ₁ >0,5
	через 2 місяці	0,15±0,02 p>0,3 p ₁ >0,3	3,7±0,4 p<0,01 p ₁ >0,3
Група 2Б n=15	до лікування	0,11±0,02 p<0,05	2,9±0,3 p<0,01
	через 2 тижні	0,17±0,03 p>0,6 p ₁ >0,05	5,7±0,5 p<0,05 p ₁ <0,05
	через 2 місяці	0,21±0,03 p>0,3 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	8,7±0,8 p>0,8 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01

Примітка. p – показник достовірності, розрахований по відношенню до контрольної групи; p₁ – по відношенню до показника «до лікування»; p₂ – по відношенню до групи 2А.

Використовуючи показники активності уреазі і лізоциму, була розрахована ступінь дисбіозу порожнини рота, яка представлена на рис. 5.5. З цих даних видно, що ступінь дисбіозу під час лікування достовірно знижується в групі 2А тільки через 2 місяці, а в групі 2Б – вже через 2 тижні, а через 2 місяці знижується до рівня норми.

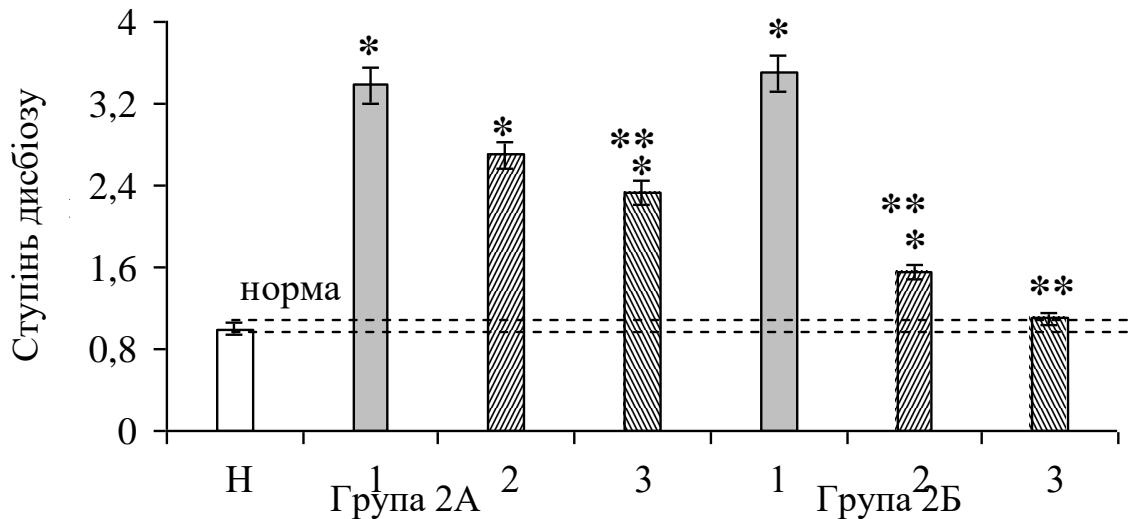


Рис. 5.5. Вплив розробленого гелю на ступінь дисбіозу в ротовій рідині пацієнтів з ХКГ й скупченістю зубів в процесі ортодонтчного лікування (1 – до лікування, 2 – через 2 тижні, 3 – через 2 міс.):

*- $p < 0,05$ у порівнянні з нормою;

** – $p < 0,05$ порівняно з показником до лікування.

Таким чином, за результатами біохімічних досліджень показано, що використання в якості медикаментозного супроводу мукозального гелю з пробіотиком хворими з ХКГ й скупченістю зубів з першого дня ортодонтчного лікування сприяє посиленню антиоксидантного захисту, підвищенню неспецифічної резистентності, зниженню запалення й нормалізації мікробіоценозу ротової порожнини.

Клінічний приклад

Для ілюстрації результатів лікування пацієнтів із аномалійним положенням фронтальної групи зубів віком 18-24 років наводимо клінічний приклад (рис. 5.6)

Пацієнт М., амб. картка № 15, звернувся в клініку 17.12.2014 року зі скаргами на неправильне розташування зубів фронтальної ділянки нижньої щелеп.

Загальносоматичні хвороби заперечує. Спадковість необтяжена. Раніше ортодонтичне лікування не проводилось. Алергологічний анамнез без особливостей.



Рис. 5.6. Фото прикусу пацієнта М. (амб.картка №15) до ортодонтичного лікування: а) вигляд спереду; б) вигляд зправа; в) вигляд зліва.

Об'єктивно: загальний стан пацієнту задовільний. Статура нормостенічна. Фізичний розвиток відповідає паспортному віку. Постава нормальна.

Лицьові ознаки: обличчя симетричне, пропорційне. Шкірні покриви не змінені. Носогубні та підборідна складки помірно виражені. Губи змикаються без напруження. Відкривання рота в повному обсязі.

Внутрішньоротові ознаки: прикріплення м'яких тканин порожнини рота в нормі. Ясеневі сосочки в ділянці зубів 12, 32, 33, 42, 43 набряклі, блідо-рожевого кольору.

Зубна формула:

17 16 15 14 13 12 11 | 21 22 23 24 25 26 27

47 46 45 44 43 42 41 | 31 32 33 34 35 36 37

Скупчене положення фронтальних зубів верхньої щелепи I ступеня тяжкості, нижньої щелеп – II ступеня. Зубоальвеолярна дуга верхньої та нижньої щелеп вкорочені та звужені.

Стан прикусу: по сагіталі - співвідношення перших молярів та іклів нейтральне, по вертикалі - глибина перекриття 5 мм, по трансверзалі - міжрізцева лінія співпадає з серединною лінією обличчя і вуздечкою верхньої та нижньої губ.

Функціональний стан: ковтання – соматичне, дихання – носове, мовлення – без порушень, жування – двобічне, рівномірне; змикання губ – без напруження.

Гігієнічний стан: індекс за Федоровим-Володкіною 3,1 (поганий) та ОНІ-S – 1,4 бали (рис.5.7).



Рис.5.7. Фото стану гігієни порожнини рота пацієнта М. (амб.картка №15, вигляд спереду) до лікування після проведенного фарбування розчином Шиллера-Писарева за Федоровим-Володкіною.

Пародонтальний стан: індекс РМА – 10% , SBI – 8%.

Попередній діагноз: I клас за Енглеєм, звуження верхньої зубної дуги, звуження та вкорочення нижньої зубних дуг, скупчене положення фронтальних зубів верхньої щелепи I ступеня, нижньої щелепи - II ступеня. Хронічний катаральний гінгівіт легкого ступеня тяжкості.

17.12.2014 р.– знято відбитки з верхньої та нижньої щелеп для КДМ.

За результатами біометрії КДМ:

- за Топп: індекс склав 1,35.
 - за Ронт: звуження верхньої зубної зуги в ділянці премолярів на 5 мм, молярів - 3, звуження нижньої зубної зуги в ділянці премолярів на 6 мм, молярів -3 мм.
 - за Korkhaus: вкорочення нижньої зубної дуги 4 мм.
- за Снагіною Н.Г.: I ступень звуження апікального базису верхньої та нижньої щелеп.

Рентгенологічне дослідження: на панорамній рентгенографії відмічається симетричність щелеп, комплектність постійних зубів, визначається цілісність компактної пластини на верхівках міжзубних перетинок, мезіальний нахил нижніх третіх молярів.

Зроблений забір ротової рідини. Результати біохімічного дослідження:

активність еластази – 0,43 мк-кат/л

вміст МДА – 0,37 ммоль/л

активність каталази – 0,11 мкат/л

активність уреазы – 0,56 мк-кат/л

активність лізоциму – 59 од/л

Остаточний діагноз: I клас за Енглем, звуження верхньої та нижньої зубних дуг, скупчене положення фронтальних зубів верхньої та нижньої щелеп II ступеня. Хронічний катаральний гінгівіт легкого ступеня тяжкості.

Складений план лікування:

1) підготовчий етап: психотерапевтичний підготовка, санітарно-гігієнічна (професійна гігієна порожнини рота, навчання навичкам гігієни порожнини рота при ортодонтичному лікуванні незнімною технікою).

2) активне ортодонтичне лікування з використанням металевих брекетів Roth Mini паз 0,22: аплікації розробленого мукозального гелю кожного дня вранці та ввечері.

- виправлення форми та розмірів зубних дуг, положення зубів верхньої та нижньої щелеп (стадія нівелювання);

- нормалізація міжзубних та міжщелепових контактів;

- стадія юстування та стабілізації результатів лікування;

3) ретенція результатів.

22.12.2014 р. фіксація брекет-техніки на верхню щелепу. Об'єктивно: слизова оболонка порожнини рота блідо-рожевого кольору, помірно волога, кровоточивість ясеневих сосочків при зондуванні відсутня.

5.01.2015. – контрольний огляд. Професійна гігієна порожнини рота. Активація дуги, заміна гумових лігатур. Фіксація брекет-техніки на нижню

щелепу.

Об'єктивно: слизова оболонка порожнини рота блідо-рожевого кольору, помірно волога, кровоточивість при зондуванні ясеневі борозни в ділянці окремих зубів.

Гігієнічний стан індекс Федорова-Володкіної 1,3 (добрий), індекс ОНІ-S – 1,7 бали (рис. 5.8). Пародонтальний стан : індекс РМА – 17% , SBI – 13,3%.

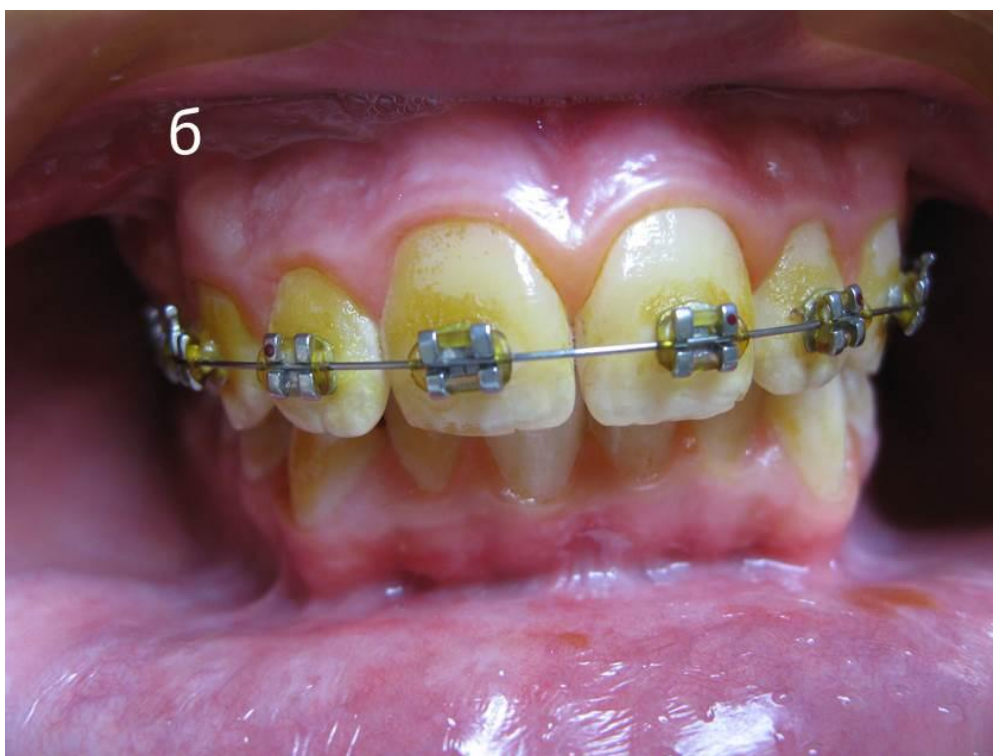




Рис.5.8. Фото стану гігієни порожнини рота пацієнта М. (амб.картка №15) через 2 тижні активного ортодонтичного лікування (вигляд спереду): а) без фарбування; б), в) з фарбуванням розчином Шиллера-Писарева за Федоровим-Володкіною.

Був проведений забір ротової рідини. Дані біохімічного дослідження:

активність еластази – 0,33 мк-кат/л

вміст МДА - 0,29 ммоль/л

активність каталази – 0,16 мкат/л

активність уреазы – 0,30 мк-кат/л

активність лізоциму- 72 од/л

20.02.2015 р. – контрольний огляд. Професійна гігієна порожнини рота. Активація дуг, заміна гумових лігатур.

Об'єктивно. Гігієнічний стан: індекс ОНІ-S – 1,4 бали (рис. 5.9).

Пародонтальний стан: індекс РМА – 10% , SBI – 11%.

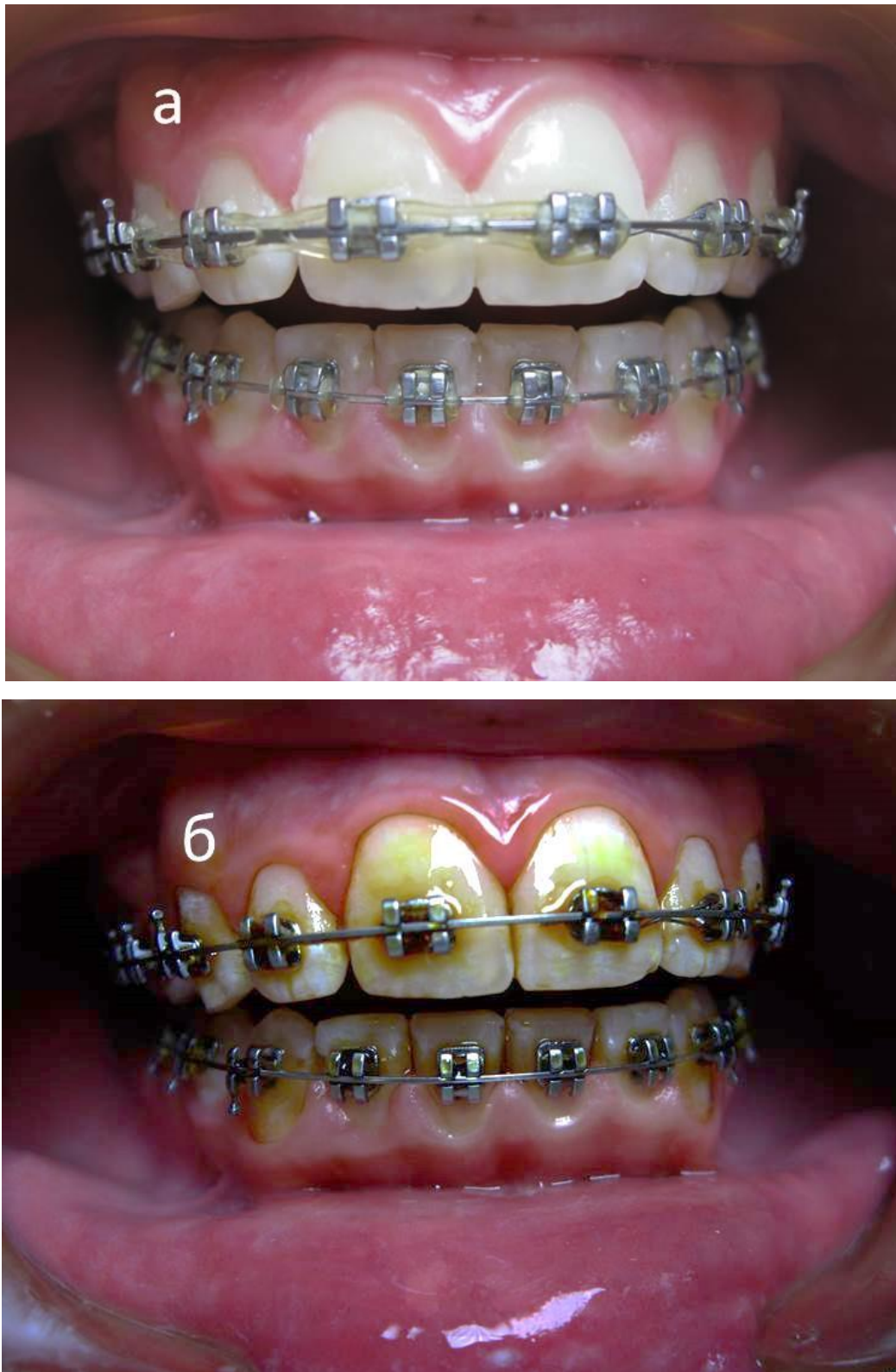


Рис.5.9. Фото стану гігієни порожнини рота пацієнта М. (амб.картка №15) через 2 місяці активного ортодонтичного лікування (вигляд спереду):а) без фарбовання; б) з фарбуванням розчином Шиллера-Писарева за Федоровим-Володкіною.

Був проведений забір ротової рідини.

Дані біохімічного дослідження:

активність еластази –0,30 мк-кат/л

вміст МДА -0,24 ммоль/л

активність каталази – 0,20 мкат/л

активність уреазы– 0,20 мк-кат/л

Таким чином, наведені результати клінічних й біохімічних досліджень і представлений клінічний випадок свідчать про високу лікувально-профілактичну ефективність розробленого мукозального гелю з пробіотиком, що підтверджується динамікою змін гігієнічних й пародонтальних проб та індексів, нормалізацією біохімічного гомеостазу ротової рідини й мікробіоценозу порожнини рота.

Резюме

На підставі обстеження й лікування 30 осіб молодого віку із ХКГ й скупченістю зубів було підтверджено наукові данні про те, що фіксація незнімної ортодонтичної апаратури викликає розвиток або утяжеління запального процесу в тканинах пародонту, погіршення гігієнічного рівня, знижує антиоксидантний захист, неспецифічну резистентність й викликає значний дисбіотичний зсув в порожнині рота.

Показано, що використання розробленого мукозального гелю з пробіотиком хворими із ХКГ і скупченістю зубів через 2 тижні після початку ортодонтичного лікування зменшує показники запального процесу в пародонті, що підтверджується показниками пародонтальних проб та індексів (збільшення через 2 тижні індексу РМА на 64,9 % в основній групі, в 2,1 рази – в групі порівняння; збільшення проби Шиллера-Писарева на 38,2 % в основній групі, на 60,9 % в групі порівняння; індексу SBI % на 78 % та в 2,1 разів відповідно), а через 2 місяці приводить до зниження вивчаємих показників до вихідного рівня (із збереженням достовірної різниці у групі порівняння).

Результати біохімічних досліджень ротової рідини хворих із ХКГ й скупченістю зубів, проведених через 2 тижні і 2 місяці після фіксації ортодонтичної апаратури, підтверджують дані клінічних досліджень про менш виражене запалення в осіб, що використовували мукозальний пробіотичний гель (збільшення активності еластази на 16,7 % в групі порівняння, її зменшення на 25 % в основній групі через 2 тижні), а також підвищення антиоксидантного захисту (збільшення активності каталази майже в 2 рази, індексу АПІ в 3 рази), місцевого імунітету (збільшення активності лізоциму на 49,1 % проти 13,3 % у групі порівняння) й нормалізація мікробіоценозу порожнини рота (зниження СД до показників норми при підвищенній в 2,5 рази СД у групі порівняння).

За матеріалами розділу надруковано наступні роботи:

1. Воронкова А. В. Влияние геля с пробиотиками на биохимические показатели слюны пациентов с зубо-челюстными аномалиями после ортодонтического лечения / А. В. Воронкова, С. А. Шнайдер // Вісник стоматології. – 2014. – № 4. – С. 58-62.

2. Воронкова А. В. Использование мукозального фитогеля «Симбитер» в комплексном ортодонтическом лечении пациентов с зубо-челюстными аномалиями / А. В. Воронкова, Л. В. Смаглюк, А. П. Левицкий // Journal of Health Sciences. – 2014. – № 04 (01). – P. 103-116.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Важливим фактором ризику, що сприяє розвитку запальних захворювань пародонта, є аномалії зубощелепної системи. У пацієнтів із скупченим положенням зубів фронтальної ділянки приблизно у 80% випадків спостерігаються захворювання тканин пародонту різного ступеня важкості.

Для лікування зубощелепних аномалій використовуються різні методи, в останні роки найбільше поширення отримало застосування незнімної ортодонтичної техніки. Незважаючи на високу ефективність даного методу, виявлено ряд його побічних дій. Погіршується гігієнічний стан порожнини рота, пов'язаний з ускладненням проведення гігієнічних заходів, наростання запалення в тканинах пародонту, резорбції верхівок коренів зубів і появи інших симптомів.

У зв'язку з цим проблема профілактики соматологічних захворювань у процесі ортодонтичного лікування є актуальною і особливого значення набувають дослідження, що стосуються вибору методів і засобів профілактики стоматологічних захворювань, спрямованих на підвищення резистентності тканин пародонту в процесі лікування пацієнтів із зубощелепними аномаліями.

Зниження рівня гігієни порожнини рота при наявності ортодонтичних апаратів практично завжди передбачає зміна мікробного пейзажу, тобто стану конкретного мікробного біоценозу, що включає відомості про видовий склад, числові і просторові відносини мікробних популяцій.

Відомо, що у пацієнтів з зубощелепними аномаліями дуже часто спостерігаються дисбіотичні явища в порожнині рота, на тлі яких, як правило, легко розвиваються запально-дистрофічні захворювання тканин порожнини рота. Ступінь патології посилюється при проведенні ортодонтичних маніпуляцій.

У розвитку дисбіозу порожнини рота істотну роль грає зниження рівня пробіотичної мікрофлори, представленої, головним чином, Грам-

позитивними бактеріями (біфідобактерії, лактобацили, ряд стрептококів, пропіонібактерії та ін). Достатній рівень пробіотичних бактерій забезпечує належною мірою антимікробний захист організму, стримуючи зростання патогенних і умовно-патогенних бактерій, перешкоджаючи їх колонізації на слизових оболонках і стимулюючи неспецифічний імунітет макроорганізму.

Зниження чисельності пробіотичних бактерій обумовлює надмірний ріст умовно-патогенних бактерій, які завжди знаходяться в макроорганізмі і які, здебільшого, представлені Грам-негативними бактеріями (бактероїди, ентеробактери та ін.). Ці бактерії є продуцентами токсинів, серед яких особливо виділяється ендотоксин (або ліпополісахарид), який в дуже низьких концентраціях здатний викликати класичну запальну реакцію.

Для нормалізації мікробіоценозу, в тому числі, і в порожнині рота використовують найчастіше пробіотики, тобто культури штамів пробіотичних бактерій.

Зовсім недавно в Україні розроблена рецептура мультипробіотику «Симбітер», що містить лактобацили, пропіонібактерії, біфідумбактерії і оцтовокислі бактерії. Таке поєднання пробіотичних бактерій забезпечує максимальний антидисбіотичний ефект.

Тому, нами була запропонована нова гігієнічна форма використання мультипробіотику у вигляді мукозального гелю, що дозволяє пролонгувати його дію при локальному застосуванні в порожнині рота.

З метою обґрунтування ефективності застосування запропонованого засобу нами були проведені експериментальні та клініко-лабораторні дослідження.

Для експериментального вивчення нешкідливості запропонованого засобу було використано 30 щурів лінії Вістар обох статей стадного розведення у віці 2 місяців (середня жива маса – 68 ± 3 г). Аналіз результатів показав, що стан тварин за зовнішнім виглядом і поведінкою, а також за рядом об'єктивних показників (жива маса, аналіз клітинного складу крові, біохімічні показники сироватки крові) достовірно не відрізняється від

відповідних показників контролю.

З метою вивчення лікувально-профілактичної дії гелю «Симбітер» був змодельований експериментальний стоматит, шляхом аплікацій на слизову щоки щурів гелю, що містить протамінсульфат (100 м.е/мл 2,5%-ного КМЦ). Всього було використано 30 щурів лінії Вістар (самки, 11 місяців, середня маса 245 ± 10 г). На підставі данного дослідження був доведений протизапальний і антидисбіотичний ефект засобу, що містить симбіотик «Симбітер».

Для визначення оптимальної лікувальної концентрації та пародонтопротекторної дії було проведено експериментальне дослідження на моделі гінгівіту, який відтворювали за допомогою дводенних аплікацій на ясна гелю протамін сульфату на 3%-ній КМЦ з концентрацією протаміну 100 мг / мл на 30 щурах лінії Вістар (самки, 11 місяців, жива маса 245 ± 10 г).

Проведені дослідження показали можливість локальної дії пробіотичного препарату при нанесенні на ясна. Протизапальна та антидисбіотична дія розробленого гелю, можливо, зумовленої його здатністю стимулювати антиоксидантну систему і підвищувати вміст гіалуронової кислоти, що, безсумнівно, знижує проникність ясенних тканин щодо макромолекул, бактерій і лейкоцитів. Характер виявленої дозозалежності лікувального ефекту мукозального гелю дозволило припустити бажану для клінічних випробувань концентрацію гелю 10%.

На підставі цих досліджень нами розроблена та затверджена рецептура мукозального гелю "Симбітер", який представляє собою желеподібну форму, що містить мультипробіотик "Симбітер" (ацидофільний, концентрований, виробництва ТОВ "ОД Пролісок", Україна) (ТУ У 46.19405739 від 02.05.1993р.). Стандартна рецептура гелю «Симбітер» наступна:

- симбіотик «Симбітер» ацидофільний, концентрований, виробництва ТОВ «О.Д. Пролісок» (Україна) – 10,0%,
- водно-спиртовий екстракт листя м'яти (масова частка спирту – 50,0%, екстрактивних речовин – 5,0%) – 10,0%,

- натрій бензойнокислий – 2,0%,
- КМЦ-Na-сіль – 3,0%,
- вода дистильована – до 100%.

Склад симбіотика «Симбітер»:

- лактобацили і лактококи – 6×10^{10} КУО/г,
- пропіонібактерії – 3×10^{10} КУО/г,
- біфідобактерії – 1×10^{10} КУО/г,
- оцтовокислі бактерії – 1×10^6 КУО/г.

Гель отриманий відповідно до ТІ У 20.4-13903778-032:2012 і вивчений в експерименті на здорових тваринах і тваринах з експериментальною патологією.

Наступною нашою метою було проаналізувати антидисбіотичну дію розробленого гелю на експериментальній моделі дисбіозу, викликаний за допомогою антибіотика лінкоміцина на 28 щурах лінії Вістар (самиці, 13 місяців, жива маса 330 ± 15 г).

Проведені дослідження показали, що розроблений мукозальний гель володіє лікувально-профілактичною дією по відношенню до ясен в умовах дисбіозу, справляючи нормалізуючий вплив на біохімічні показники патологічного стану пародонта. Аплікації гелю достовірно знижують активність уреазі і значно (майже в 6 разів) – ступінь дисбіозу. Важливо підкреслити, що захисна дія гелю здійснюється при його локальній аплікації на слизову оболонку порожнини рота в значно менших дозах в порівнянні з пероральним використанням препарату.

При експериментальному дисбіозі в кістковій тканині пародонта розроблений гель надає сприятливу дію на кісткову тканину пародонту, підвищуючи активність лізоциму, знижуючи вміст МДА і активність маркера запалення еластази. При цьому, гель не знижує індекс мінералізації та активність ферменту каталази.

Однак, якщо порівнювати результати наших досліджень в кістковій тканині з аналогічними показниками в яснах, то вони свідчать про більш

сильний вплив пробіотичного препарату на м'які тканини. Можливо це пов'язано з тим, що в кістковій тканині одночасно відбуваються процеси, спрямовані на збереження нормального статусу, про що свідчить підвищення активності ЛФ і збільшення індексу мінералізації, а також збільшення ОПА, яке відображає процеси колагеноутворення.

Для підтвердження клінічної ефективності використання розробленого гелю нами були обстежені 40 чоловік. У 1 групу (15 осіб) увійшли студенти ВДНЗУ «УМСА» з фізіологічним прикусом, інтактним пародонтом і інтактними зубними рядами. 2 групу (30 осіб) склали пацієнти 18-24 років із скупченим положенням зубів, у яких були виявлені показання до лікування незнімною ортодонтичною апаратурою та відзначена відсутність супутньої соматичної патології.

Залежно від лікувально-профілактичних заходів всі пацієнти 2 групи були поділені на дві підгрупи: 2А (15 осіб) та 2Б (15 осіб). Всім пацієнтам 2А підгрупи до початку ортодонтичного лікування проводилася санація порожнини рота, професійна чистка зубів і заходи щодо навчання гігієні порожнини рота. В підгрупі 2Б (15 осіб) окрім вищезгаданого призначалася аплікація розробленого мукозального гелю, який використовували після фіксації брекет-техніки 2 рази (вранці і ввечері) згідно з інструкціями по застосуванню. Для оцінки гігієнічного стану порожнини рота використовували гігієнічний індекс ОНІ-S (Oral Hygiene Index-Simplified, Green-Vermillion, 1964). Стан тканин пародонта досліджували за допомогою: папілярно-маргінально-альвеолярного індексу РМА в модифікації Parma (1960); індексу кровоточивості ясенної борозни (SBI) за Н. R. Muhlemann і Son. У всіх групах пацієнтів клінічні та лабораторні дослідження проводилися до початку ортодонтичного лікування, через 2 тижні, через 2 місяці з дня фіксації незнімної апаратури.

Пацієнти, які взяті на ортодонтичне лікування в 76,7% випадків (23 пацієнта) мали порушення I класу за Енглем, 16,6% випадків (5 пацієнтів) – класу II-1, 6,6 % пацієнтів (2 пацієнта) – класу II-2. Глибоке різцеве

перекриття відмічалось у 7 пацієнтів (23,3%). Скупченість фронтальних зубів верхньої та нижньої щелеп визначалась в 100% випадків і відповідно ступеням тяжкості мала наступну тенденцію: II ступінь - в 40% випадків (12 пацієнтів), III ступінь – в 60% випадків (18 пацієнтів). Скупченість на нижній щелепі спостерігалось в 86,7% випадків, на верхній в 60% випадків.

Аномалії прикріплення м'яких тканин порожнини рота відмічались у 40% пацієнтів, порушення носового дихання – в 43,3% випадків, шкідливі звички -6,7% випадків. Перераховані вище порушення в 40 % пацієнтів у різних комбінаціях поєднувалися один з одним.

Оцінка результатів біометричного дослідження контрольно-діагностичних моделей щелеп пацієнтів 2 групи за методом Pont A. (1907) показала, що при аномалійному положенні фронтальних зубів в 90% випадків спостерігається звуження зубної дуги від 0,5 мм до 7 мм в ділянці премолярів на верхній щелепі, та від 0,5 мм до 8,5 мм – на нижній. В ділянці молярів у 80% випадків спостерігалось звуження від 0,5мм до 7,5 мм на верхній щелепі, та від 0,5мм до 7,0 мм – на нижній. При вивченні сагітальних розмірів зубних дуг за Korghaus G. (1957) відмічалось вкорочення верхньої зубної дуги у 70% випадків, нижньої -83% пацієнтів.

Дані вимірювання апікальних базисів щелеп вказують на значний відсоток їх деформації. Так, 1 ступінь звуження апікального базису верхньої щелепи за Снагіною Н.Г. (1965) зустрічалася в 60% випадків (18 пацієнтів), нижньої – у 89% випадків (27 пацієнтів).

За даними вивчення ортопантомограм в усіх пацієнтів визначалась цілісність компактної пластини на верхівках міжзубних перетинок, що вказувало на відсутність деструктивних змін в тканинах пародонту. Вивчення стану третіх молярів у всіх випадках вказало на незадовільний мезіальний нахил нижніх третіх молярів.

Результати клінічного обстеження підтвердили дані дослідників про високий відсоток ураження тканин пародонта при зубощелепних аномаліях. Так, при огляді порожнини рота пацієнтів 2 групи перед

ортодонтичним лікуванням із скупченим положенням зубів до фіксації брекет-системи у 76,7% випадків (23 пацієнта) виявлявся ХКГ легкого ступеню тяжкості. Визначались достовірно вищі ніж у контрольній групі клінічні індексні показники стану тканин пародонту. Так, у пацієнтів гігієнічний індекс ОНІ-S був вищим приблизно в 4 рази, індекс РМА та кровоточивості – майже в 13 разів ($p < 0,001$) (табл.1).

Порівнюючи індексні показники стану тканин пародонту пацієнти групи 2А та 2Б до початку ортодонтичного лікування, то вони практично не відрізнялись.

Результати клінічного обстеження підтвердили дані дослідників про високий відсоток ураження пародонта при зубощелепних аномаліях. Так, при огляді порожнини рота пацієнтів із скупченим положенням зубів до фіксації брекет-техніки виявлявся задовільний стан гігієни, ХКГ легкого ступеню тяжкості. Визначались достовірно вищі ніж у контрольній групі клінічні індексні показники стану тканин пародонту. Так, гігієнічний індекс ОНІ-S був вищим приблизно в 4 рази, РМА та індекс кровоточивості – в 13 разів ($p < 0,001$).

Після початку ортодонтичного лікування і фіксації незнімної апаратури аналіз динаміки індексу утворення зубного нальоту ОНІ-S довів наступну залежність. Через 2 тижні після фіксації брекет-системи в обох групах відбулося погіршення стану гігієни. В той же час, значення показників групи 2Б, яка використовувала апікації запропонованого гелю, достовірно в 1,2 разів нижчі ніж в групі 2А ($p < 0,01$), хоча ще і відповідали «незадовільному» стану. На відміну від групи 2А ($p < 0,001$) через 2 місяці лікування ми спостерігали значне покращення індексу ОНІ-S в групі 2Б, де він став відповідати «гарному» і наблизився до вихідних значень.

При аналізі індексів РМА і кровоточивості ясен визначено, що в обох групах за 2 тижні лікування незнімною апаратурою відбулося різке її збільшення, що говорить про появу запальних явищ в тканинах

пародонту. В той же час, в групі 2Б значення індексу РМА були достовірно нижчі і відповідали «легкому» ступеню запалення, на відміну від групи 2А ($p < 0,001$), де цей показник показав «середній» ступень тяжкості. Протягом двох місяців у групі 2А спостерігалось повільне зниження індексів РМА і кровоточивості ясен. У пацієнтів групи 2Б відновлення індексів РМА і кровоточивості ясен відбувалося більш активно ($p < 0,001$).

Отримані дані підтверджують дані досліджень низки науковців про те, що ортодонтичне лікування додатково призводить до активізації запального процесу в тканинах пародонту, що проявляється зростанням поширеності гінгівіту у досліджуваних групах пацієнтів, зростанням значень індексу РМА, індексу кровоточивості ясен. Всі процеси відбуваються на підставі зниження рівня гігієни порожнини рота.

Клінічні дослідження були підтверджені даними біохімічного аналізу ротової рідини пацієнтів із аномалійним положенням зубів. В ротовій рідині пацієнтів із скупченим положенням зубів фронтальної ділянки щелеп спостерігалось підвищення рівню обох маркерів запалення – концентрації МДА та активності еластази. В обох групах спостереження середнє значення МДА до фіксації склало 0,38 ммоль/л, що в 1,8 разів вище значень контрольної групи ($p < 0,01$), активність еластази – 0,43 мк-кат/л, що в 1,6 разів більше ніж показники 1 групи. Ці дані свідчить про наявність запального процесу в тканинах порожнини рота пацієнтів із аномалійним положенням фронтальних зубів.

Через 2 тижні після фіксації ортодонтичної апаратури в групі 2Б, яка отримувала аплікації запропонованого гелю, рівень в ротовій рідині слині маркерів запалення знижувався. Так, рівень МДА через 2 тижні склав 0,30 ммоль/л, що в 1,27 разів менше ніж до фіксації, активність еластази зменшилась в 1,33 рази, а через 2 місяці ці показники практично не відрізнявся від показників здорових осіб.

Результати визначення активності уреаз (показник мікробного

обсіменіння) та лізоциму (показник неспецифічного імунітету) в ротовій рідині пацієнтів з ЗЩА до фіксації апаратури вказують на збільшення активності уреазы в 2,7 рази ($0,50$ мк-кат/л) та зниження активності лізоциму в 1,2 рази ($58,5$ од/л) ($p < 0,05$).

Через 2 тижні і через 2 місяці активність уреазы в ротовій рідині пацієнтів групи 2А знижується, проте все одно залишається вище норми більш, ніж в 2 рази. В групі 2Б активність уреазы достовірно знизилася вже через 2 тижні в 1,7 разів і склала $0,29 \pm 0,04$ мк-кат/л, а через 2 місяці вона вже не відрізнялася від показника норми і складала $0,23 \pm 0,03$ мк-кат/л.

На відміну від уреазы, активність лізоциму дещо знижена в осіб із ЗЩА. У процесі ортодонтичного лікування активність лізоциму зростає через 2 місяці після початку ортодонтичного лікування, однак достовірно лише у пацієнтів групи 2Б, які отримували аплікації запропонованого гелю.

Результати визначення активності каталази та індексу АПІ, свідчать про достовірно зниження антиоксидантного потенціалу ротової порожнини у пацієнтів із скупченим положенням зубів. Так, середнє значення каталази для групи 2 склало $0,12 \pm 0,02$ мкат/л, що в 1,5 разів вище контрольних значень ($p < 0,05$). Середній показник АПІ відповідав значенню $3,05 \pm 0,04$ од. і був достовірно в 2,8 разів нижчим, ніж показник контрольної групи ($p < 0,01$), що свідчить про баланс антиоксидантних та прооксидантних систем ротової рідини.

Водночас поєднання ортодонтичного лікування з аплікаціями запропонованого гелю істотно підвищує антиоксидантні показники, а через 2 місяці практично їх нормалізує. Так, порівнюючи дані групи 2А та 2Б, рівень каталази в групі 2А впродовж 2 місяців збільшився незначно і становив $0,15 \pm 0,02$ мкат/л, в групі 2Б цей показник через 2 тижні збільшився в 1,5 рази, а через 2 місяці в 1,9 по відношенню до вихідних значень і склав $0,21 \pm 0,03$ мкат/л.

Використовуючи показники активності уреазы і лізоциму, була розрахована ступінь дисбіозу порожнини рота. На підставі отриманих даних

визначено, що під час ортодонтичного лікування ступінь дисбіозу знижується в група 2А через 2 місяці , а в групі 2Б вже через 2 тижні. У пацієнтів групи 2Б ступінь дисбіозу через 2 місяці падає до рівня норми.

Отримані результати дозволяють зробити висновок, що у пацієнтів із ЗЩА на тлі ортодонтичного лікування незнімною технікою розвивається дисбіоз порожнини рота, який призводить до запально-дистрофічні процесів в тканинах пародонту. Проведені дослідження переконливо довели позитивну дію локального застосування розробленого пробіотичного мукозального гелю у вигляді орального гелю шляхом усунення дисбіотичних явищ в порожнині рота, нормалізації орального мікробіоцинозу, тим самим істотно знизивши інтенсивність запалення та підвищивши рівень антиоксидантного захисту.

Доведено необхідність застосування професійної гігієни та регулярного контрольованого чищення зубів у пацієнтів як до початку, так і протягом всього періоду лікування незнімною ортодонтичною технікою.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення й клініко-експериментальне обґрунтування нового вирішення актуальної задачі стоматології – підвищення ефективності профілактики і лікування запальних захворювань пародонту в осіб із скупченістю зубів під час ортодонтичного лікування незнімною назубною технікою.

1. За результатами клініко-лабораторних досліджень показано, що скупченість зубів в осіб молодого віку супроводжується хронічним катаральним гінгівітом (збільшення РМА, проби Шиллера-Писарева, індексу SBI), погіршенням гігієни порожнини рота (збільшення індексу ОНІ-S), збільшенням в ротовій рідині показників запалення (збільшення активності еластази на 59,3 %) і ПОЛ (збільшення вмісту МДА в 1,8 разів), виснаженням антиоксидантного захисту (зменшення активності каталази на 33,3 %, індексу АПІ в 2,8 разів), неспецифічної резистентності (зниження активності лізоциму на 18,1 %) та значним дисбіотичним зсувом в порожнині рота (збільшення активності уреазі в 2,8 разів, ступеня дисбіозу в 3,4 разів).

2. Обґрунтовано і розроблено мукозальний гель з введенням до складу пробіотиків, в експерименті на тваринах показана його нешкідливість та визначена оптимальна концентрація пробіотику в гелі на різних експериментальних моделях, яка склала 8 %.

3. В умовах різної експериментальної патології доведена антидисбіотична, протизапальна, антиоксидантна дія розробленого мукозального гелю з пробіотиком, а також встановлено його пародонтопротекторні властивості, про що свідчить підвищення активності лізоциму (на 48,3 %), індексу АПІ (на 17,5 %), зниженню вмісту МДА (на 13 %) й активності еластази (на 17,1 %), тенденція до збільшення індексу мінералізації в кістковій тканині альвеолярного відростка нижньої щелепи щурів.

4. Встановлено, що використання розробленого мукозального гелю з пробіотиком хворими з ХКГ й скупченістю зубів з першого дня після фіксації незнімної ортодонтичної апаратури сприяє зменшенню запальних явищ в пародонті, викликаних фіксацією брекет-системи (індекс РМА менше на 40 % проти групи порівняння, проба Шиллера-Писарева – на 22,7 %, індекс SBI % – на 24,3 %), а через 2 місяці знижує гігієнічні й пародонтальні індекси до показників, зафіксованих до початку лікування.

5. За результатами біохімічних досліджень показано, що використання в якості медикаментозного супроводу ортодонтичного лікування мукозального гелю з пробіотиком хворими з ХКГ й скупченістю зубів сприяє посиленню антиоксидантного захисту (збільшення активності каталази майже в 2 рази, індексу АПІ в 3 рази), підвищенню неспецифічної резистентності (збільшення активності лізоциму на 49,1 % проти 13,3 % у групі порівняння), зниженню запалення (збільшення активності еластази на 16,7 % в групі порівняння, її зменшення на 25 % в основній групі через 2 тижні) й нормалізації мікробіоценозу ротової порожнини (зниження ступеня дисбіозу до показників норми при підвищеній в 2,5 рази СД у групі порівняння).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Для профілактики запальних захворювань пародонту й нормалізації мікробіоценозу порожнини рота в осіб із скупченістю зубів одразу після фіксації незнімної ортодонтичної апаратури рекомендовано застосування розробеного мукозального гелю з пробіотиком.

Мукозальний гель з пробіотиком рекомендовано застосовувати у вигляді аплікацій на ясна 2 рази в день (вранці і ввечері після їжі й гігієни порожнини рота) на 30 хвилин щоденно.

Гель виготовляється *ex tempore* на замовлення перед самим початком лікування за наступною рецептурою: симбіотик «Симбітер» – 8,0 %, водно-спиртовий екстракт листя м'яти – 10,0 %, натрій бензойнокислий – 2,0 %, КМЦ-*Na*-сіль – 3,0 %, вода дистильована – до 100 %.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Смаглюк Л.В. Сучасні методи лікування дистальної оклюзії зубних рядів. Помилки та ускладнення: дис.... на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук: 14.01.22 / Любов Вікентіївна Смаглюк. – Полтава, 2006. – 427 с.
2. Розповсюдженість ортодонтичної патології в Полтавській області / В.Д. Куроєдова, Н.В. Головка, Л.Б. Галич [та ін.] // Вісник стоматології: Науково-практичний рецензований журнал. – 2008. – № 1. – С. 67.
3. Порівняльний аналіз розповсюдженості зубощелепних аномалій серед населення Полтави та Полтавської області / Г.Л. Фетісова, М.В. Трофименко, А.Є. Карасюнок, [та ін.] // Актуальні питання сучасної медицини. – 2008. – Т. 8, № 3. – С.179-180.
4. The effect of orthodontic treatment on plaque and gingivitis / W.C. Shaw, H.V. Worthington, M. Addy. et al. // Amer. J. Orthodont. – 1991. – Vol. 99, № 2. – P. 155-161.
5. Панкратова Н.В. Характеристика изменений состояния пародонта в процессе ортодонтического лечения дистальной окклюзии несъемной техникой / Н.В. Панкратова, А.В. Слабковская // Новое в стоматологии. – 1995. – № 6. – С. 33-34.
6. Березина Н.А. Ортодонтическое лечение при заболевании пародонта / Н.А. Березина, Д.В. Абрамов // В кн.: Стоматология XXI века: новейшие технологии и материалы. – Пермь, 2000. – С. 154-155.
7. Состояние краевого пародонта и уровень гигиены полости рта при ортодонтическом лечении детей / И.В. Карницкая, В.Г. Сунцов, В.А. Дистель, Ю.С. Худорошков // Труды V съезда Стоматологической ассоциации России. – М., 1999. – С.134-136.
8. Geiger A.M. Malocclusion as etiologic factor in periodontal disease: A retrospective essay / A.M. Geiger // Amer. J. Orthodont. – 2001. – Vol.120, № 2. – P. 112-115.
9. Каськова Л.Ф. Стан гігієни порожнини рота та тканин пародонта у

дітей із зубощелепними аномаліями / Л.Ф. Каськова, К.В. Марченко // Актуал. пробл. сучасн. мед.: Вісн. Укр. мед. стомат. акад.: Науково-практичний ж-л. – 2010. – Т. 10, № 1. – С. 137-139.

10. Дорошенко С.І. Зв'язок захворювань тканин пародонта із зубощелепними аномаліями та деформаціями в дітей і підлітків / С.І. Дорошенко, О.В. Саранчук // Український стоматологічний альманах: Українська медична стоматологічна академія Науково-практичний рецензований журнал. – 2010. – № 4. – С. 78-79.

11. Мірчук Б.М. Стан гігієни порожнини рота і тканин пародонту при комплексному лікуванні дітей зі скупченням зубів / Б.М. Мірчук, О.М. Ославський // Вісник стоматології: Науково-практичний рецензований журнал. – 2006. – № 3. – С. 70-74.

12. Глухова Ю.М. Планирование ортодонтического лечения у взрослых пациентов с синдромом тесного положения зубов / Ю.М. Глухова // Стоматология детского возраста и профилактика: Рецензируемый, рекомендованный ВАК научный журнал. – 2006. – № 1/2. – С. 38-44.

13. Вавилова В.В. Состояние пародонта при лечении ортодонтическими брекетами из различных материалов: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. н.: спец. 14.01.21 «Стоматология» / В.В. Вавилова. – М., 2006. – 23 с.

14. Buckley L.A. The relationship between malocclusion, gingival inflammation, plaque and calculus / L.A. Buckley // J. Periodontol. – 1981. -Vol. 52, № 1. – P. 35-40.

15. Диагностика и лечение воспалительных процессов в пародонте, возникших при ортодонтическом лечении / О.И. Арсенина, А.С. Григорьян, О.А. Фролова, О.В. Петрунина // Институт стоматологии: Научно-практический ж-л. – 2005. – № 1. – С. 50-54.

16. Дрогомирецька М.С. Клініко-патогенетичні закономірності розвитку патології пародонту при ортодонтичному лікуванні/ М.С. Дрогомирецька //Современная стоматология: Сучасна стоматологія.

Научно-практический стоматологический журнал. – 2010. – № 2. – С. 144-146.

17. Дрогомирецька М.С. Оцінка рухомості зубів при ортодонтичному лікуванні дорослих/ М.С. Дрогомирецька // НС: Науково-практичний ж-л. – 2010. – № 1. – С. 73-75.

18. Бриль Е.А. Динамика состояния зубов и пародонта у детей при ортодонтическом лечении съёмными и несъёмными аппаратами/ Е.А. Бриль //Российский стоматологический журнал: Научно-практический ж-л, 2006. – № 1. – С. 36-38.

19. Застосування пробіотиків у комплексній терапії захворювань тканин пародонту (метод. рекомендації) / К.С. Непорада, Т.В. Берегова, Д.С. Янковский [та ін.]. – Київ, 2010. – 24 с.

20. Грудянов А.И. Применение пробиотиков в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / А.И. Грудянов, Н.А. Дмитриева, Е.В. Фоменко – М.: Мед. информ. агенство, 2006. – 112 с.

21. Проффит У.Р. Современная ортодонтия / У.Р. Проффит; [пер. с англ.]. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 559 с.

22. Смердина Л.Н. Использование ортодонтических методов в комплексном лечении больных с заболеваниями пародонта / Л.Н. Смердина, Ю.Г. Смердина. – Клинич. Стоматология. – 2002. – № 2. – С. 20-21.

23. Hancock E.V. Influence of interdental contacts on periodontal status / E.V. Hancock, C.V. Mayo, R.R. Schwab // J. Periodont. (Chic.). – 1980. – Vol. 51, № 8. – P. 445-449.

24. Шинберг О.Э. Функциональная перегрузка пародонта при аномалиях прикуса у взрослых / О.Э. Шинберг, Ш.Х. Саакян, Е.К. Запашник // Стоматология. – 1991. – № 6. – С. 42-44.

25. Хорошилкина Ф.Я. Руководство по ортодонтии / Ф.Я. Хорошилкина. – М.: Медицина, 1999. – 800 с.

26. Утянская Е.В. Влияние местных факторов на развитие воспалительных заболевания тканей пародонта / Е.В. Утянская,

С.Н. Ларионова, Л.Н. Горбатова // *Стоматолог.* – 2005. – № 3. – С.19-21.

27. Ославский А.М. Влияние тесного положения зубов на состояние полости рта у детей и подростков / А.М. Ославский, С.В. Радочина, М.М. Руденко // *Вісник стоматології.* – 2000. – № 5 (29). – С. 114-115.

28. Anthony J. Ireland. *The Orthodontic Patient: Treatment and Biomechanics* / Anthony J. Ireland, Fraser McDonald. – Oxford University Press, 2003. – 341 p.

29. The relationship between irregularity of the incisor teeth, plaque, and gingivitis: a study in a group of schoolchildren aged 11-14years / F.P. Ashley, L.A. Usiskin, R.F. Wilson, E. Wagaiyu. – *Eur. J. Orthod.* – 1998. – № 20 (1). – P. 65-72.

30. Bjornaas T. Severe overjet and overbite reduced alveolar bone height in 19-year-old men / T. Bjornaas, P. Rygh, O.E. Bøe // *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.* – 1994. – № 106 (2). – P. 139-145.

31. Anne-Marie Bollen. *Effects of Malocclusions and Orthodontics on Periodontal Health: Evidence from a Systematic Review* / Anne-Marie Bollen // *Journal of Dental Education.* – 2008. – Vol. 72, № 8. – P. 912-918.

32. Панкратова Н.В. Состояние пародонта в процессе ортодонтического лечения / Н.В. Панкратова, А.Б. Слабковская // *Ортодент-инфо.* – 1999. – № 2. – С.22-25.

33. Marianne M.A. Periodontic and orthodontic treatment in adults // M.A. Marianne, Hom-Lay Wang // *Am. J. Orthod. Dent. Orth.* – 2002. – № 4. – P. 420-428.

34. Косенко Д.К. Комплексная профилактика основных стоматологических заболеваний у детей при ортодонтическом лечении / Д.К. Косенко, О.В. Деньга // *Вісник стоматології.* – 2010. – № 4. – С. 78-84.

35. E-NOS and i-NOS monitoring in gingival tissue during orthodontic stage / F. Festa, M. D'Attilio, F. Di Nardo Di Haio [et al.] // *J. Dental Res.* – 2002. – Vol. 81, Spec. Issue B. – P. 240.

36. Чуйко А.И. О величине сил, действующих на зубы, при

ортодонтическом лечении / А.И. Чуйко // Стоматолог. – 2004. – № 5. – С. 22-28.

37. Фадеев Р.А. Распространенность заболеваний пародонта, их сочетание с зубочелюстными аномалиями у населения Санкт-Петербурга / Р.А. Фадеев, О.В. Барчукова // Пародонтология. – 2003. – № 2. – С. 6-8.

38. Біда О.В. Прогнозування та профілактика ускладнень при ортодонтичному лікуванні хворих із застосуванням знімної та незнімної техніки: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.22 «Стоматологія» / О.В. Біда. – К., 2008. – 21 с.

39. Тараненко Н.М. Стан тканин пародонта і твердих тканин зубів та підвищення їхньої резистентності у дітей під час лікування знімними ортодонтичними апаратами: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.22 «Стоматологія» / Наталія Миколаївна Тараненко. – Київ. – 2006. – 19 с.

40. Ославський О.М. Обґрунтування методів комплексного лікування скученого положення зубів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.22 «Стоматологія» / Олександр Михайлович Ославський. – Одеса, 2007. – 20 с.

41. Шуминська Т.А. Стан твердих тканин зуба, пародонту і гігієнічний стан порожнини рота у дітей, які користуються брекет-системою / Т.А. Шуминська // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2003. – № 3-4. – С.38-41.

42. Аболмасов Н. Г. Ортопедическая стоматология // Н.Г. Аболмасов. – М.: МЕДпресс-Информ, 2007. – 496 с.

43. Астафьева Н.В. Функциональное состояние сосудистой системы пародонта при ортодонтическом лечении скученности резцов у взрослых пациентов: автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.21 «Стоматология» / Н.В. Астафьева. – Иркутск, 2009. – 23 с.

44. Петрова Н.П. Исследование влияния ортодонтических аппаратов на адаптационные свойства ротовой жидкости у детей и подростков: автореф.

дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.21 «Стоматология» / Н.П. Петрова. – СПб, 2003. – 19 с.

45. Armitage, G.C. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions / G.C. Armitage // *Ann. Periodontol.* – 1999. – Vol. 4. – P. 1-6.

46. Хамитова Н.Х. Патогенетическое обоснование комплексного лечения больных с заболеваниями пародонта и зубочелюстными аномалиями: автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец.14.00.21 «Стоматология» / Н.Х. Хамитова. – Казань, 2000. – 22 с.

47. Усманова И.Н. Комплексное лечение заболеваний пародонта при ортодонтической коррекции скученного положения зубов: автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.21 «Стоматология» / Ирина Николаевна Усманова. – Екатеринбург, 2005. – 127 с.

48. Логинова Л.А. Комплексный подход к диагностике при скученном положении зубов / Л.А. Логинова. – *Ортодент-инфо.* – 2001. – № 3. -С. 6-10.

49. Кречина Е.К. Оценка нарушений гемодинамики тканевого кровотока в тканях десны в норме и при заболеваниях пародонта по данным ультразвуковой доплерографии / Е.К. Кречина. – *Стоматология.* – 2005. – № 5. – С. 24-27.

50. Tokioka T. Microcirculation in the periodontal tissues /T. Tokioka, T. Nakajima // *Clin. – Calcium.* – 2001. – Vol. 11, № 3. – P. 309-314.

51. Solberg WC. The role of morphofunctional occlusal factors in periodontal disease / WC. Solberg, FA.Carranza // *Glickman's Clinical Periodontology* (7) 7. – Philadelphia: W. B. Saunders; 1990. P. 422-431.

52. Динамика регионарного кровоснабжения и плотности челюстной кости при ортодонтическом лечении пациентов с использованием лигатурных и самолигирующих брекет-систем / О.И. Арсенина, А.В. Попова, Д.А. Волчек [и др.]. – *Ортодонтия.* – 2009. – № 1 (45). – С. 36-37.

53. Нестеренко О.М. Оцінка перебудови кісткової тканини щелеп у дорослих пацієнтів у ретенційному періоді ортодонтичного лікування:

автореф. дис. на здобуття наук, ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.22 «Стоматологія» / Олег Миколайович Нестеренко. – Полтава, 2008. – 16 с.

54. Калюжный Н.Б. Меры профилактики поражений пародонта при ортодонтическом лечении подростков со скученным положением передних зубов и нарушениями строения мягких тканей преддверия полости рта: автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.21 «Стоматология» / Николай Борисович Калюжный. – М., 2006.- 145 с.

55. Олейник Е.А. Скученное положение зубов – область повышенного риска развития основных стоматологических заболеваний / Е.А Олейник // Институт стоматологии. – 2007. – № 3 (36). – С. 62-63.

56. Петрунина О.В. Клинико-цитологическая диагностика воспалительных осложнений в тканях пародонта при ортодонтическом лечении с использованием несъемной техники: автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец.14.00.21 «Стоматология» / Ольга Викторовна Петрунина. – Москва, 2008. – 102 с.

57. Мірчук Б.М. Оцінка стану неспецифічної резистентності ротової рідини у пацієнтів із зубощелепними аномаліями у період постійного прикусу / Б.М. Мірчук, М.С. Дрогомирецька. – Вісник стоматології, 2010. – № 3. – С. 53-56.

58. Шулькина Н.М. В отечественной ортодонтии – время перемен / Н.М. Шулькина, В.А. Ускова, М.В. Шулькин. – Ортодент-инфо, 1999. – № 1. – С. 42-45.

59. Хорошилкина Ф.Я. Лечение аномалий прикуса с помощью современных несъемных ортодонтических аппаратов / Ф.Я. Хорошилкина, Ю.М. Малыгин. – ЦОЛИУВ. – М., 1989. – 27 с.

60. Хорошилкина Ф.Я. Современные несъемные ортодонтические аппараты / Ф.Я. Хорошилкина, Л.П. Зубкова. – К.: «Здоров'я», 1993. – 46 с.

61. Метьюс-Бжозовська Т. Початковий вплив лікування знімним ортодонтичними апаратами на середовище порожнини рота / Т. Метьюс-Бжозовська, М. Крушинська-Росада // Актуальні проблеми стоматології. Нові

методи та технології: матер. наук.-практ. конф. – Львів, 1998. – С. 104.

62. Репужинський І.М. Взаимосвязь зубочелюстных аномалий, заболеланий тканей пародонта и гигиенического состояния полости рта у детей школьного возраста / И.М. Репужинский. – Вісник стоматології. – 1999. – № 3. – С. 64-65.

63. Персин Л.С. Лечение зубочелюстных аномалий / Л.С. Персин. – М., 1995. – 82 с.

64. Бондарец Н.В. Ортодонтическое лечение с помощью несъемной техники: взгляд в будущее / Н.В. Бондарец // Ортодонт-Инфо. – 2000. – № 3. – С.16-20.

65. Тугарин В.А. Современная несъемная ортодонтическая техника эджуайз и ее применение при лечении зубочелюстных аномалий: автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.21 «Стоматология» / В.А. Тугарин. – М., 1995. – 25 с.

66. Хорошилкина Ф.Я. Устранение функциональных, морфологических и эстетических нарушений при лечении зубочелюстно-лицевых аномалий эджуайз-техникой / Ф.Я. Хорошилкина. – М.: Пумпа, 1999. – 210 с.

67. Персин Л.С. Ортодонтия. Диагностика и лечение зубочелюстных аномалий / Л.С. Персин. – М.: Медицина, 2004. – 357 с.

68. Арсенина О.И. Систематизация современных ортодонтических аппаратов / О.И. Арсенина, Г.Б. Оспанова // Клинич. стоматология. – 1998.- № 3.- С. 78-81.

69. Арсенина О.И. Применение самолигирующих брекетов в ортодонтической практике: [пособие для врачей] / О.И. Арсенина, А.В. Попова, М.Ш. Якубова. – М., 2003. – 32 с.

70. Лечебно-профилактические мероприятия при ортодонтическом лечении с использованием несъемной техники: [пособие для врачей-ортодонтов] / О.И. Арсенина, Э.Б. Сахарова, М.В. Кабачек, А.В. Попова. – М., 2002. – 56 с.

71. Ортодонтические мероприятия в комплексном лечении больных с

заболеваниями пародонта / Г.М. Оспанова, В.М.Бычкова, М.В. Скира, Д.Н. Попова. – Актуальные вопросы стоматологии: Материалы итоговой сессии института. – М., 1989. – С. 67-72.

72. Alexander A.G. The effect of irregularity of teeth and the degree of overbite and overjet in the gingival health / A.G. Alexander A.K. Tipins // Br. Dent. J. – 1970. – Vol. 129. – P. 539-544.

73. Drizhal V. I. Микробный дентальный налёт / V. I. Drizhal // Новое в стоматологии. – 2001. – № 8 (98). – С. 22.

74. Magdalena Dragan. Ортодонтичне лікування як складова комплексного лікування хвороб пародонту / Magdalena Dragan. – Новини стоматології. – 2006. – № 3 (48). – С. 71-76.

75. Альганем Тарек. Микроциркуляторные изменения в околозубных тканях в процессе ортодонтического лечения аномалий положения зубов у лиц молодого возраста: автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.21 «Стоматология» / Тарек Альганем. – Пермь, 2007. – 119 с.

76. Данилова М.А. Возможности использования метода видеобиомикроскопии при оценке состояния тканей пародонта в процессе ортодонтического лечения / М.А. Данилова, Тарек Альганем. – Ортодонтия. – 2007. – № 3 (39). – С. 22-24.

77. Гущина Н.В. Влияние напряженного состояния твердых тканей зуба на деминерализацию эмали при ортодонтическом лечении с использованием брекет-систем / Н.В. Гущина, В.С. Печенов, Ю.И. Няшин. – Новое в стоматологии. – 2000. – № 2. – С. 40-45.

78. Рамм Н.Д. Несъемная ортодонтическая техника – риск развития осложнений / Н.Д. Рамм, Л.П. Кисельникова, М.А. Юркова. – Институт стоматологии. – 2001. – № 4 (13). – С. 22-25.

79. O'Reilly M.M. Demineralization and remineralization around orthodontic appliances: An in vivo study / M.M. O'Reilly, J.D. Featherstone // Am. J. Orthod. Dentofas. Orthop. – 1987. – V.92. – P. 33-40.

80. Колобова Е.Б. Оценка влияния ортодонтической аппаратуры на состояние органов полости рта. Меры профилактики: автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.21 «Стоматология» / Е.Б. Колобова. – Пермь, 2001. – 22 с.

81. Улитовский С.Б. Гигиена полости рта при наличии ортодонтических конструкций / С.Б. Улитовский. – Новое в стоматологии. – 2000. – № 9 (89). – С. 52-58.

82. Соболева Т.Ю. Особенности развития и профилактики некариозных поражений зубов в процессе ортодонтического лечения / Т.Ю. Соболева // Новое в стоматологии. – 1997. – № 10 (60). – С. 120-123.

83. Бриль Е.А. Особенности иммунитета у детей с зубочелюстными аномалиями и деформациями / Е.А. Бриль // Успехи современного естествознания. – 2005. – № 4. – С. 9-12.

84. Шумінська Т.А. Вогнищева де мінералізація емалі в дітей, яких лікують незнімною ортодонтичною апаратурою / Т. А. Шумінська. – Український стоматологічний альманах. – 2006. – № 5. – С. 61-63.

85. Степанова С.В. Профилактика рецидивов хронического катарального гингивита при ортодонтическом лечении аномалий зубных рядов у детей: автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.22 «Стоматология» / Светлана Васильевна Степанова. – Одесса, 2008. – 21 с.

86. Zachrisson S. Gingival condition associated with orthodontic treatment / S. Zachrisson, BU Zachrisson // Angle Orthod. – 1972. – Vol. 42. – P. 26-34.

87. Шуминська Т.А. Гігієнічний стан порожнини рота у дітей, які лікуються брекет-системою / Т.А. Шуминська // Сучасна ортодонція. – 2005. – № 01-02. – С. 13-17.

88. Alstad S. Longitudinal study of periodontal condition associated with orthodontic treatment in adolescents / S. Alstad, B.U. Zachrisson // Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop. – 1979. – № 76. – P. 277-286.

89. Sadowsky C. Long-term effects of orthodontic treatment on periodontal

health / C. Sadowsky, E.A. BeGole // Am. J. Orthod. – 1981. – № 80. – P. 156-172.

90. Longterm periodontal status after orthodontic treatment /A.M. Polson, J.D. Subtelny, S.W. Meitner [et al.]. – Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop. – 1988. – № 93. – P. 51-58.

91. Pamela E. Potential hazards of orthodontic treatment – what your patient should know / E.Pamela, E Benson, Philip E. Benson // Dent update, 2002. – № 29. – P. 492-496.

92. Критерии объективной оценки состояния мягких тканей пародонта с использованием метода цитоморфометрии при ортодонтическом лечении пациентов несъемной техникой / О.И. Арсенина, А.С. Григорьян, О.А. Фролова, О.В. Петрунина // Стоматология-2004: Матер. росс. научного форума. – М., 2004. – С. 13-15.

93. Беньковский В. В. Клиническая оценка гигиены полости рта пациентов, пользующихся ортодонтическими аппаратами: автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.21 «Стоматология» /В.В. Беньковский. – СПб, 2011. – 24 с.

94. Бондарева Т.В. Необходимость сочетания ортодонтического и терапевтического лечения при зубочелюстных аномалиях и болезнях пародонта / Т.В. Бондарева, И.И. Валиева. – Ортодонтия. – 2001. – № 4. – С. 8-13.

95. Леонова Л.Е. Воспалительные заболевания пародонта и возможности ортодонтического лечения / Л.Е. Леонова, Н.В. Гущина. – Пародонтология. – 1998. – № 3. – С. 31.

96. Хронический гингивит [в кн.: Григорьян А.С., Грудянов А.И., Рябухина Н.А., Фролова О.А. Болезни пародонта: патогенез, диагностика, лечение]. – М.: МИА, 2004. – С. 28-46.

97. Fine D.H. Preliminary characterization of material eluded from the root of teeth affected by juvenile periodontitis / D.H. Fine // J. Periodont. Res. – 1994. – № 19. – P. 146-152.

98. Onyeaso C.O. Periodontal status of orthodontic patients and the relationship between dental aesthetic index and community periodontal index of treatment need / C.O. Onyeaso, M.O. Arowojolu, J.O. Taiwo // *Am. J. Orthod. Den. Orth.* – 2003. – № 6. – P. 714-721.

99. Коржукова М.В. Показания к применению несъемных ортодонтических аппаратов на основании результатов обследования пациентов / М.В. Коржукова. – *Новое в стоматологии.* – 1994. – № 3. – С. 49-51.

100. Влияние способов устранения неправильного положения отдельных зубов на состояние гемодинамики пародонта / Е.С. Михайлова, Г.Б. Шторина, С.А. Попов, Н.М. Медведовская. – *Ортодонт-Инфо.* – 2000. – № 1. – С.54-56.

101. Кабачек М. В. Профилактика развития осложнений при ортодонтическом лечении несъемной техникой: автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.21 «Стоматология» / Марк Владимирович Кабачек. – М., 2004. – 137 с.

102. Boyd R.L. Effect of rotary electric toothbrush versus manual toothbrush on decalcification during orthodontic treatment / R.L. Boyd, C.M. Rose // *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.* – 1994. – Vol. 105, № 5. – P. 450-456.

103. Сампиев А. Т. Эффективность профилактики заболеваний тканей пародонта при ортодонтическом лечении детей и подростков: автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.21 «Стоматология» / Ахмед Таблиханович Сампиев. – М., 2006. – 127 с.

104. Gray D. Does oral health promotion influence the oral hygiene and gingival health of patients undergoing fixed appliance orthodontic treatment: [a systematic literature review] / Darren Gray, Grant McIntyre // *J. Orthod.* – 2008. – Vol. 35. – P. 262-269.

105. Manschot A. Ортодонтическое лечение и неудовлетворительная гигиена полости рта как причинные факторы локализованной рецессии десны. Описание клинического наблюдения / А. Manschot. – Квинтэссенция,

1994. – № 2. – С. 94-100.

106. Михайлова Е.С. Состояние гемодинамики тканей пародонта в процессе комплексного лечения аномалий положения зубов: автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.21 «Стоматология» / Е.С. Михайлова. – СПб, 2000. – 24 с.

107. Аникиенко А.А. Форма и размеры зубных рядов в норме / А.А. Аникиенко, Л.С. Персии. – Новое в стоматологии. – 1994. – № 3. – С. 26-27.

108. Кудратова Д.М. Влияние ортодонтического лечения на состояние тканей пародонта / Д.М. Кудратова // Вісник стоматології. – 2008. – № 1. – С. 66.

109. Применение метода цитоморфометрии при оценке состояния пародонта у пациентов, получающих ортодонтическое лечение с помощью брекет-системы / А.С. Григорьян, О.И. Арсенина, О.А. Фролова [и др.]. – Ортодонтия. – 2007. – № 4 (40). – С. 24-27.

110. Простакова Т.Б. Эффективность профессиональной гигиены полости рта в профилактике заболеваний пародонта у детей с дизокклюзиями: автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.21 «Стоматология» / Т.Б. Простакова. – М., 1994. – 21 с.

111. Косенко Д.К. Биохимические параметры ротовой жидкости у детей в динамике ортодонтического лечения / Д.К. Косенко, О.А. Макаренко // Вісник стоматології. – 2010. – № 3. – С. 47-52.

112. Изучение микрофлоры и некоторых биохимических показателей ротовой жидкости у детей и подростков, пользующихся съёмными и несъёмными ортодонтическими аппаратами / Н.П. Петрова, М.С. Жуманкулов, Н.М. Медведовская [и др.]. // Ортодонтия. Диагностика и комплексное лечение при зубочелюстных-лицевых аномалиях, сочетающихся с врожденным несращением верхней губы, альвеолярного отростка, неба. – СПб, 2001. – С. 228-237. – (книга под ред. Ф.Я. Хорошилкиной).

113. Huser MC. Effects of orthodontic bands on microbiologic and clinical parameter / MC Huser PC Baehni, R Lang // Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop. – 1990. – Vol. 97. – P. 213-218.

114. Гигиеническое состояние полости рта и тканей пародонта у лиц, пользующихся ортодонтическими аппаратами / Г.Т. Телебаева, А.Т. Имангалиева, А.Н. Усенова, З.А. Досжанова. – Стоматолог. – 2006. – № 11.- С. 32-33.

115. Вавилова В.В. О взаимосвязи коррозионных процессов в элементах ортодонтических конструкций с воспалительно-деструктивными изменениями в полости рта / В.В. Вавилова, Т.П. Вавилова, Ю.М. Малыгин // Стоматолог. – 2007. – № 3. – С. 33-37.

116. Деньга О.В. Застосування комплексу адаптогенів для профілактики карієсу зубів та запальних процесів в тканинах пародонту при лікуванні зубощелепних аномалій у дітей / О.В. Деньга, Б.М. Мірчук, В.Н. Горохівський. – Вісник стоматології: [спеціальний випуск]. – 2005. – № 2. – С.122-124.

117. Деньга О.В. Структурно-функциональное состояние костной ткани у детей с ортодонтической патологией / О.В. Деньга, О.В. Сулова // Вісник стоматології: Науково-практичний рецензований журнал – 2006. – № 1. – С. 94-96.

118. Процессы ремоделирования в костных тканях альвеолярного отростка при ортодонтическом лечении зубочелюстных аномалий у детей / О.В. Деньга, М. Акбари, О.А. Макаренко, Э.М. Деньга // Вісник стоматології: Науково-практичний рецензований журнал. – 2005. – № 1. – С. 57-63

119. Репужинський Й.М. Вплив знімної та незнімної ортодонтичної апаратури на гігієну порожнини рота та стан тканин пародонта у дітей: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.22 «Стоматологія» / Й.М. Репужинський. – Одеса, 2002. – 20 с.

120. Дрогомирецька М.С. Патогенетичні принципи ортодонтичного лікування зубо-щелепних аномалій у дорослих при пародонтиті на фоні

атеросклерозу та гіпоестрогенії: автореф. дис. на здобуття наук, ступеня доктора мед. наук: спец. 14.01.22 «Стоматологія» / М.С. Дрогомирецька. – Одеса, 2010. – 20 с.

121. Poison A.M. Long-term periodontal status after orthodontic treatment / A.M. Poison, J.D. Subtelny, S.W. Meitner // *Am. J. Orthod. Dent. Orth.* – 1988. – Vol. 1. – P. 51-58.

122. Данилевський М.Ф. Медичне обґрунтування планування регіональних програм профілактики захворювань пародонту на основі моніторингу стану гігієни порожнини рота дорослого населення України / М.Ф. Данилевський, Л.Ф. Сідельнікова, М.Ю. Антоненко // *Науковий вісник НМУ.* – 2005. – № 1-2. – С. 82-88.

123. Caries preventive measures used in orthodontic practices: An evidence-based decision? / Aniek Derks, Anne Marie Kuijpers-Jagtman, Jo E. Frencken [et al.] // *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics.* – 2007. – August. – P. 165-170.

124. Вавилова Т.П. Профилактика стоматологических заболеваний при лечении современными несъемными ортодонтическими аппаратами / Т.П. Вавилова, М.В. Коржукова. – М., 1997. – 36 с.

125. Соловей С.І. Удосконалення методики лікування зубощелепних аномалій у дітей: автореф. дис. на здобуття наук, ступеня канд.. мед. наук: спец. 14.01.22 «Стоматологія» / С.І. Соловей. – Івано-Франківськ, 2001. – 19 с.

126. Alexander R.G. The Alexander Discipline / R.G. Alexander; [пер. с англ. С.Н. Герасимова]. – СПб.: АОЗТ Дентал-Комплекс, 1997. – 138 с.

127. Jackson CL. Comparison between electric toothbrushing and manual toothbrushing, with and without oral irrigation, for oral hygiene of orthodontic patients / CL. Jackson // *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.* – 1991. – Vol. 99 (1). – P. 15-20.

128. Wilcoxon D.B. The effectiveness of a counterrotational-action power toothbrush on plaque control in orthodontic patients / D.B. Wilcoxon,

R.J. Ackerman, W.J. Killoy // *Am. J. Orthodon. Dentofanal Orthop.* – 1991. – Vol. 99. – P. 7-14.

129. Hannah J.J. Long-term clinical evaluation of toothpaste and oral rinse containing sanguinaria extract in controlling plaque, gingival inflammation, and sulcular bleeding during orthodontic treatment / J.J. Hannah, J.D. Johnson, M.M. Kuftinec // *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.* – 1989. – Vol. 96 (3). – P. 199-207.

130. Стуки К. Джордж. Как бороться с зубным камнем? / Джордж К. Стуки // *Стоматология для всех.* – 1999. – № 1. – С. 42-43.

131. Сунцов В.Г. Негативные проявления в полости рта в процессе ортодонтического лечения детей несъемными ортодонтическими аппаратами и пути их профилактики / В.Г. Сунцов, В.А. Дистель, И.В. Корницкая // *Стоматология.* – 1999. – № 4. – С. 45-46.

132. Arnut J. Long term effects of root proximity on periodontal health after orthodontic treatment / J. Arnut, V.G. Kokish, S.K. Osterberg // *Am. J. Orthod.* – 1987. – Vol. 91. – P. 125-130.

133. Bahat O. Reconstruction of hard and soft tissues for optimal placement of osseointegrated implants / O. Bahat, R.V. Fontanesi, J. Preston // *Int. J. Periodontal Restorative Dent.* – 1993. – Vol. 13 (3). – P. 255.

134. Fridus Van Der Weijden Else Slot Oral hygiene in the prevention of periodontal diseases:the evidence / Fridus Van Der Weijden, Dagmar // *Periodontology*, 2000. – 2011. – Vol. 55. –P. 104-123.

135. A clinical investigation of the efficacy of a commercial mouthrinse containing 0.05% cetylpyridinium chloride to control established dental plaque and gingivitis / M. Silva, N. dos Santos,, J. Stewart // *Clin Dent.* – 2009. – Vol. 2. – P. 55-61.

136. Effectiveness of Procedures for the Chemical-mechanical Control of Dental Biofilm in Orthodontic Patients / K. Alves, D. Goursand, E. Zenobio, R. Cruz // *J. Contemp. Dent. Prac.* – 2010. – № 11 (2). – P. 41-48.

137. Kornman K. The role of supragingival plaque in the prevention and

treatment of periodontal diseases / K. Kornman // *Journal of Periodontol. Res.* – 1979. – Suppl. 5. – P. 123-132.

138. Walker C. Chemotherapeutics: antimiotics and other antimicrobials / C. Walker, K. Karpinia, P. Baehni // *Periodontol.* – 2004. – Vol. 36. – P. 146-165.

139. Современные средства экзогенной профилактики заболеваний полости рта / Л.А. Хоменко, Н.В. Биденко, Е.И. Остапко, В.И. Шматко. – К.: «Книга плюс», 2001. – 208 с.

140. Сідельнікова Л.Ф. Ефективність застосування індивідуальних засобів ГПР патогенетично спрямованої дії на етапах профілактики та лікування хворих на ГП / Л.Ф. Сідельнікова, М.Ю. Антоненко // *Современная стоматология.* – 2007. – № 1. – С. 55-58.

141. The effects of a 0.12% chlorhexidine gluconate mouthrinse on orthodontic patients aged 11 through 17 with established gingivitis / LJ Brightman, GT Terezhalmay, H. Greenwell [et al.] // *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.* – 1991. – Vol. 100 (4). – P. 324-329.

142. Plaque formation and lactic acid production after the use of amine fluoride/stannous fluoride mouthrinse / VAM Gerardu, M. Buijs, C. van Loveren, JM. ten Cate // *European Journal of Oral Sciences.* – 2007. – Vol. 115. – P. 148-152.

143. Effects of Amine and Stannous Fluorides on Plaque Accumulation and Gingival Health in Orthodontic Patients Treated With Fixed Appliances: A Pilot Study / Melinda Madlena, Jolan Banoczy, Gergely Gotz [et al.] // *OHDM.* – 2012. – Vol. 11 – №. 2 – P. 57-61.

144. Maha I. Clinical Study on the Effect of Sodium Fluoride Mouthrinse / Maha I. Abdul-Aziz // *Gel and Toothpaste in Combination with Chlorohexidine Mouth Wash on Plaque and Gingivitis in Orthodontic Patients* // *Tikrit Journal Of Dental Sciences.* – 2011. – P. 45-50.

145. Косенко К.Н. Профилактическая гигиена полости рта / К.Н. Косенко, Т.П. Терешина. – Одесса: Изд-во КП ОГТБ, 2003. – 290 с.

146. Efficacy of a prebrushing rinse for orthodontic patients. *Clin. Prev.*

Dent. / JP Pontier, C Pine, DL. Jackson [et al.]. – 1990. – Vol. 12 (3). – P. 12-17.

147. Boyd RL. Two-year longitudinal study of a peroxide-fluoride rinse on decalcification in adolescent orthodontic patients / RL. Boyd // J. Clin Dent. – 1992. – Vol. 3 (3). – P. 83-87.

148. Boyd RL. Eighteen-month evaluation of the effects of a 0.4% stannous fluoride gel on gingivitis in orthodontic patients / RL Boyd, YS.Chun // Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop. – 1994. – Vol. 105 (1). – P. 35-41.

149. Denes J. Results of a 3-year oral hygiene programme, including aminefluoride products, in patients treated with fixed orthodontic appliances / J. Denes, K. Gabris // Eur. J. Orthod. – 1991. – Vol. 13 (2). – P. 129-133.

150. Соболева Т.Ю. Результаты профилактики кариеса зубов и заболеваний пародонта у лиц, пользующихся ортодонтической аппаратурой / Т.Ю. Соболева // Новое в стоматологии. – 1996. – № 4 (49). – С. 66-76.

151. Масленникова Л.Н. Гигиена полости рта при ортодонтическом лечении брекетами / Л.Н.Масленникова, О.М. Журба, М.М. Масленников // Дентальные технологии. – 2004. – № 1 (15) – С. 9.

152. Алимова Р.Г. Индивидуальная гигиена полости рта при применении современных несъемных сложных ортодонтических конструкций / Р.Г. Алимова // Стоматология. – 2004. – № 6. – С. 63-64.

153. Улитковский С.Б. Прикладная гигиена полости рта / С.Б. Улитковский // Новое в стоматологии. – 2000. – № 6 (86). – С. 3-127.

154. Гиоева Ю.А. Применение карнозина для лечения гингивита у пациентов, находящихся на ортодонтическом лечении / Ю.А. Гиоева, Э.А. Базилян, Д.А. Селезнев // Ортодонтия. – 2005. – № 3 (31). – С. 60-62.

155. Деньга О.В. Коррекция антиоксидантной защиты и перекисного окисления липидов у детей с хроническим катаральным гингивитом во время ортодонтического лечения скученности зубов / О.В. Деньга, С.В. Степанова, Б.Н. Мирчук // Вісник стоматології: науково-практичний рецензований журнал. – 2006. – № 4. – С. 59-62.

156. Мірчук Б.М. Стан гігієни порожнини рота та пародонту у динаміці

комплексного ортодонтичного лікування дітей незнімними апаратами / Б.М. Мірчук // Вісник стоматології. – Одеса, 2008. – № 5-6. – С. 112-119.

157. Махмуд Раджаб. Корекція адаптаційно-компенсаторних реакцій порожнини рота у дітей при ортодонтичному лікуванні: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.22 «Стоматологія» / Раджаб Махмуд. – Одеса, 2005. – 16 с.

158. Бут А.С. Применение препарата «Тантум Верде» в комплексном ортодонтическом лечении / А.С. Бут, Д.Е. Суетенков // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2006. – № 3-4. – С. 90-92.

159. Бабенко А.Д. Клініко-патогенетичні особливості та оптимізація лікування хронічного гіпертрофічного гінгівіту у ортодонтичних хворих: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.22 «Стоматологія» / А.Д. Бабенко. – Харків, 2013. – 20 с.

160. Суетенков Д.Е. Новый метод профилактики и лечения осложнений в ортодонтии / Д.Е. Суетенков, Т.Б. Магомедов, А.В. Захаров // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2006. – № 1-2. – С. 49-53.

161. Леонова Л.Е. Эффективность использования электрофореза димексида в комплексном лечении пародонтита / Л.Е. Леонова, Ю.Ю. Красина, Т.В. Батсанжиева // Матер. X и XI Всероссийских научно-практических конференций. Труды VIII съезда Стоматологической ассоциации России. – М., 2003. – С. 94.

162. Ростокіна Е.Б. Состояние гигиены полости рта у детей, находящихся на ортодонтическом лечении / Е.Б. Ростокіна. – Стоматология. – 1979. – № 6. – С. 38-40.

163. Гущина Н.В. Влияние напряженного состояния твердых тканей зуба на деминерализацию эмали при ортодонтическом лечении с использованием брекет-систем / Н.В. Гущина, В.С. Печенов, Ю.И. Няшин // Новое в стоматологии. – 1997. – № 1 (51). – Спец. выпуск. – С. 74-79.

164. Sitespecific sublingual colonization by *Actinobacillus actinimycetem* in orthodontic patient / M. Paolantonio, W. Forston, G. di Placido [et al.] // Am. J.

Orthod. Dentofac. Orthop. – 1999. – Vol. 115, № 4. – P. 423-428.

165. Lefebore C.A. Endotoxin affinity for orthodontic brackets / C.A. Lefebore, W.M. Fortson, G.S. Schuster // American J. of Orthod. and Dentofac. Orthop. – 1999. – Vol. 115, № 6. – P. 634-639.

166. Левицкий А.П. Пребиотики и проблема дисбактериоза / А.П. Левицкий, Ю.Л. Волянский, К.В. Скидан. – Харьков, 2008. – ЭДЭНА. – 100 с.

167. Loesche, W.J. Periodontal Disease as a Specific, albeit Chronic, Infection: Diagnosis and Treatment / W.J. Loesche, №.S. Grossman // Clin. Microbiol. Rev. – 2001. – Vol. 14. – P. 727-752.

168. Lyons S.R. Quantitative Real-Time PCR for Porphyromonas gingivalis and Total Bacteria / S.R. Lyons, A.L. Griffen, E.J. Leys // J. Clin. Microbiol. – 2000. – Vol. 38. – P.2362-2365.

169. Smith, A.J. The ecology of Staphylococcus species in the oral cavity / A.J. Smith, M. S. Jecson, J. Bagg // J. Med. Microbiol. – 2001. – Vol. 50. – P. 940-946.

170. Григорьян А.С. Морфогенез ранних стадий воспалительных заболеваний пародонта / А.С. Григорьян, О.А. Фролова, Е.В. Иванова // Стоматология. – 2002. – № 1. – С. 19-25.

171. Канканян А.П. Болезни пародонта: Новые подходы в этиологии, патогенезе, диагностике, профилактике и лечении / А.П. Канканян, В.К. Леонтьев. – Ереван: Тигран Мец, 1998. – 360 с.

172. Логинова Н.К. Патофизиология пародонта: [учеб-метод. пособие. 2-е изд.] / Н.К. Логинова, А. И. Воложанин. – М., 1994. – 108 с.

173. Загант В.Ф. Изучение связи признаков воспаления пародонта с изменениями микробного содержимого пародонтального кармана по данным микроскопии: автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.21 «Стоматология» / В.Ф. Загант. – М., 1992. – 22 с.

174. Хамитова Н.Х. Распространенность и интенсивность кариеса зубов и заболеваний краевого пародонта у детей с зубочелюстными аномалиями

10-15 лет. / Н.Х. Хамитова. – Профилактика и лечение кариеса и его осложнений у детей: науч. тр. – Казань, 1990. – Т. 72. – С. 133-137.

175. Жукова Л.В. Фармакологическая коррекция воспалительно-дегенеративных повреждений тканей пародонта с помощью биологически активных добавок, содержащих ламинарию и хлорофилл: автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.21 «Стоматология» / Л.В. Жукова. – СПб, 2003. – 23 с.

176. Лагодин П.В. Лечение воспалительных заболеваний пародонта метро-нидазолом, иммобилизованным на силиксе: автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.21 «Стоматология» / П.В. Лагодин. – Ставрополь, 2003. – 22 с.

177. Петрухина Н.Б. Использование «имудона» и медицинского озона в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта: автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.21 «Стоматология» / Н.Б. Петрухина. – М., 2004. – 30 с.

178. Янковский Д.С. Микрофлора и здоровье человека / Д.С. Янковский, Г.С. Дымент. – К.: ТОВ «Червона Рута-Турс», 2008. – 552 с.

179. Барер Г.М. Болезни пародонта. Клиника диагностика: [учебное пособие] / Г.М. Барер, Т.И. Лемецкая. – М.: ВУНМЦ, 1996. – 87 с.

180. Дисбиоз. Современные возможности профилактики и лечения / В.М. Бондаренко, В.Ф. Учайкин, А.О. Мурашова [и др.]. – М., 1995. – 218 с.

181. Плотникова В.Г. Дисбактериоз полости рта у детей с хроническим катаральным гингивитом и его коррекция с помощью «Лизомукоида» / В.Г. Плотникова // Вісник стоматології. – 2008. – № 4. – С. 15-17.

182. Роль микробиологических исследований в профилактике и лечении стоматологических заболеваний / И.В. Яковец, Н.Н. Пидченко, Д.В. Яковец [и др.] // Вісник Стоматології. – 2002. – № 4. – С. 135-138.

183. Slots J. Actinobacillus actinomycetecomicans and Bacteroides gingivales in human periodontitis age relationship and mutual associations / J. Slots, D. Feik, T.E.Rams // Clin Periodontol. – 1990. – Vol. 17. – P. 658-662.

184. Wennstrom J.L. Actinobacillus actinomycetemcomitans and Bacteroides gingivalis and Bacteroides intermedius: of attachment loss? / J.L. Wennstrom, G. Dahlen, J. Svenson, S. Nyman // Oral Microbiol. Immunol. – 1987. – Vol. 2. – P. 158-163.

185. Грудянов А.И. Методы диагностики воспалительных заболеваний пародонта: руководство для врачей / А.И. Грудянов, О.А. Зорина. – М.: МИА, 2009. – 112 с.

186. Заболевания пародонта [под ред. Л.Ю. Ореховой]. – СПб: ПолиМедиаПресс, 2004. – 432 с.

187. Зубкова Л.П. Лечебно-профилактические мероприятия в ортодонтии / Л.П. Зубкова, Ф.Я. Хорошилкина. – К.: Здоровья, 1993. – 343 с.

188. Земская Е.А. Характеристика микробной флоры полости носа, рта и зева при деформациях лица и челюстей: автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.21 «Стоматология» / Е.А. Земская. – М., 1969. – 17 с.

189. Иванов В.С. Заболевания пародонта / В.С. Иванов. – М.: Медицина, 1989. – 272 с.

190. Росточкина Е.Б. Гигиена полости рта детей с зубочелюстными аномалиями, находящихся на ортодонтическом лечении / Е.Б. Росточкина, Л.В. Морозова. – М., 1980. – 24 с.

191. Bauermeister C.D. Микробиологическая диагностика заболеваний тканей периодонта / C.D. Bauermeister. – Новое в стоматологии. – 2003. – № 7 (115). – С. 27-30.

192. Samaranyake L.P. Essential Microbiology for Dentistry. Ch. Livingstone / L.P. Samaranyake. – Edinburg, 2002. – 293 p.

193. Watson M. R. Presence of Treponema denticola and Porphyromonas gingivalis in Children Correlated with Periodontal Disease of Their Parents / M.R. Watson, W.A. Bretz, WJ. Loesche // JDR. – 1994. – Vol. 73, № 10. – P. 1636-1640.

194. Григорьян А.С. Болезни пародонта. Патогенез, диагностика,

лечение: [руководство для врачей] / А.С. Григорьян, А.И. Грудянов, Н.А. Рабухина. – М.: Мед. информ. агенство, 2004. – 160 с.

195. Мазур И.П. Местная антимикробная терапия пародонтальных карманов / И.П. Мазур // Новое в стоматологии. – 2001. – № 4. – С. 78-80.

196. Пародонтология / Ф. Герберт, М. Вольф, Эдит Ратейцхак, М. Клаус. – М.: Медпрессинформ, 2008. – 547 с.

197. Грудянов А.И. Использование препарата «Имудон» при лечении типичных и атипичных форм воспалительных заболеваний пародонта / А.И. Грудянов, И.В. Безрукова, Н.Б. Охупкина // Труды VI съезда стоматол. асс. России. – М., 2000. – С. 189-190.

198. Рабинович И.М. Коррекция микробиологических изменений у больных с дисбактериозами полости рта / И.М. Рабинович, Н.А. Дмитриева, О.И. Ефимович // Труды VI съезда стоматол. асс. России. – М., 2000. – С. 281-283.

199. Ефимович О.И. Клинико-лабораторное обоснование терапии дисбактериоза слизистой оболочки полости рта: автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.21 «Стоматология» / О.И. Ефимович. – М., 2002. – 24 с.

200. Бондаренко В.М. Дисбактериозы кишечника у взрослых / В.М. Бондаренко, Н.М. Грачева, Т.В. Мацулевич. – М., 2003. – 206 с.

201. Collins M.D. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: approaches for modulating the microbial ecology of the gut. / M.D. Collins, G.R. Gibson // Am. J. Clin. Nutr. – 1999. – Vol. 69 (5). – P. 1052-1057.

202. Cummings J.H. Prebiotics digestion and fermentation / J.H. Cummings, G.T. Macfarlane, H.N. Englyst // Am. J. Clin. Nutr. – 2001. – Vol. 73 (suppl.). – P. 415-420.

203. Roberfroid M.B. Prebiotics: preferential substrates for specific germs? / M.B. Roberfroid // Am. J. Clin. Nutr. – 2001. – Vol. 73 (suppl.). – P. 406-409.

204. Tannock G.W. Probiotics. A Critical Review / G.W. Tannock. – Horizon Sci. Press, Wymondham, UK, 1999. – 170 p.

205. Metchnikoff E. Lactic acid as inhibiting intestinal putrefaction – the prolongation of life: optimistic studies / E. Metchnikoff [ed. by Chalmers Mitchell P]. – London: Heinemann, 1907. – P. 161-183.

206. Lilly D.M. Probiotics: growth promoting substances produced by microorganisms / D.M. Lilly, R.H. Stillwell // *Science*. – 1965. – Vol. 147. – P. 747-748.

207. Чекман І.С. Запобігання дисбактеріозу кишечника при проведенні антибіотикотерапії / І.С. Чекман // *Сучасна гастроентерологія, додаток*. – 2002. – № 1. – С. 13.

208. Шендеров Б. А. Социально-экологические и клинические последствия дисбаланса микробной экологии человека и животных / Б.А. Шендеров. – М: Грант, 1998. – 320 с.

209. *Lactobacillus delbrueckii* UFV-H2b20 induces type 1 cytokine production by mouse cells in vitro and in vivo / E. Neumann, M.G. Ramos, L.M. Santos1 [et al.] // *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. – 2009. – Vol. 42. – P. 358-367.

210. Янковский Д.С. Микробная экология человека: современные возможности её поддержания и восстановления / Д.С. Янковский. – К.: Эксперт ЛТД, 2005. – 362 с.

211. Erickson K. L. Probiotic Immunomodulation in Health and Disease / K.L. Erickson, N. E. Hubbard // *J. Nutr.* – 2000. – Vol. 130 (2S Suppl). – P. 403-409.

212. Kato I. Lactic acid bacterium potently induces the production of interleukin-12 and interferon- gamma by mouse splenocytes / I. Kato, K. Tanaka, T. Yokokura // *Int. J. Immunopharmacol.* – 1999. – Vol. 21. – P. 121-131.

213. Immunomodulatory function of lactic acid bacteria / H. Yasui, K. Shida, T. Matsuzaki, T. Yokokura // *Antonie Van Leeuwenhoek*. – 1999. – Vol. 76 (1-4). – P. 383-389.

214. Первый опыт применения пробиотика «Витафлор» в стоматологической практике / А.И. Яременко, С.Ю. Виноградов,

К.Л. Артеменко [и др.] // Пародонтология. – 2004. – № 2 (31). – С. 1721.

215. Биохимические маркеры воспаления и дисбиоза в слюне больных альвеолитом / Р.В. Керницький, В.И. Карый, Л.Н. Росаханова, Н.В. Карая // Вісник стоматології науково-практичний журнал. – Одеса, 2009. – № 1. – С. 60-64.

216. Палий Е.В. Клинико-лабораторное обоснование медикаментозной обработки корневых каналов с применением пробиотика и нитрата серебра при лечении хронического периодонтита: автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.22 «Стоматология» / Е.В. Палий. – Харьков, 2011. – 222 с.

217. Фоменко Е.В. Применение бактериальных препаратов в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.01.21 «Стоматология» / Елена Владимировна Фоменко. – М., 2004. – 129 с.

218. Гавриленко М. А. Застосування синбіотиків у комплексі профілактичних засобів у дошкільнят з карієсом зубів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.00.22 «Стоматологія» / Марина Аркадіївна Гавриленко. – Одеса, 2008. – 21 с.

219. Safety assessment of the oral cavity probiotic *Streptococcus salivarius* K12 / JP Burton, PA Wescombe, CJ Moore [et al.] // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2006. – Vol. 72. – P. 3050–3053.

220. Megaplasms encode differing combinations of lantibiotics in *Streptococcus salivarius* / PA Wescombe, JP Burton, PA Cadieux [et al.]. – *Antonie Van Leeuwenhoek.* – 2006. – Vol. 90 (3). – P. 269-280.

221. Salivaricin A2 and the novel lantibiotic salivaricin B are encoded at adjacent loci on a 190-kilobase transmissible megaplasmid in the oral probiotic strain *Streptococcus salivarius* K12 / O Hyink, PA Wescombe, M Upton [et al.] // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2006. – Vol. 73. – P. 1107–1113.

222. Vivekananda M.R. Effect of the probiotic *Lactobacilli reuteri* (Prodentis) in the management of periodontal disease: a preliminary randomized

clinical trial / M.R. Vivekananda, K.L. Vandana, K.G. Bhat // *J. Oral Microbiol.* – 2010. – Vol. 2. – P. 5344.

223. Попович З.Б. Застосування пробіотиків для лікування хвороб пародонта / З.Б. Попович // *Український стоматологічний альманах.* – 2006. – № 5. – С. 78-79.

224. Харенко Е.А. Муко-адгезивные лекарственные формы: количественная оценка взаимодействия пленок из синтетических и природных полимеров со слизистой тканью / Е.А. Харенко, Н.И. Ларионова, Н.Б. Демина // *Хим.-фарм. журн.* – 2008. – Т. 42, № 7. – С. 17-24.

225. Харенко Е.А. Муко-адгезивные лекарственные формы (обзор) / Е.А. Харенко, Н.И. Ларионова, Н.Б. Демина // *Хим.-фарм. журн.* – 2009. – Т. 43, № 4. – С. 21-29.

226. Punitha S. Polymers in mucoadhesive buccal drug delivery system – a review / S. Punitha, Y. Girish // *Int. J. Res. Pharm. Sci.* – 2010. – Vol. 1, № 2. – P. 170-186.

227. Применение мукозальных гелей в стоматологии: метод. рекомендации / А.П. Левицкий, О.А. Макаренко, И.А. Селиванская [и др.]. – Одесса, 2012. – 20 с.

228. Кушнир Е.Н. Антидисбиотическое и противовоспалительное действие фитогеля «Виноградный» на слизистую полости рта крыс с генерализованным дисбиозом / Е.Н. Кушнир, И.В. Ходаков // *Вісник стоматології.* – 2012. – № 2 (79). – С. 25-27.

229. Лечебно-профилактическое действие пребиотического фитогеля «Галсодент» на слизистую оболочку полости рта крыс с экспериментальным дисбиозом / В.Н. Почтарь, С.А. Демьяненко, И.А. Давиденко [и др.] // *Вісник стоматології.* – 2012. – № 2 (79). – С. 120.

230. Улитовский С.Б. Основные понятия о составе зубной пасты / С.Б. Улитовский // *Новое в стоматологии.* – 2000. – № 6 (86). – С. 77-84.

231. Хахулина М.А. Разработка и стандартизация гелей на основе сухих экстрактов растительного сырья винограда культурного (*Vitis vinifera*

L.): автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. фарм. наук: спец. 14.04.42 «Фармацевтическая химия, фармакология» / М.А. Хахулина. – М.: МГМА, 2010. – 23 с.

232. Нейман П.Л. Получение и стандартизация стоматологических гелей и жидких лекарственных средств на основе корневища и корней хрена обыкновенного и бутонов гвоздичного дерева: автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. фарм. наук: спец. 14.04.42 «Фармацевтическая химия, фармакология» / П.Л. Нейман. – М., 2011. – 25 с.

233. Тимофеев А.А. Применение Холисала для лечения гингивитов, возникающих при использовании брекет-систем / А.А. Тимофеев, А.Г. Круть // *Соврем. стоматология*. – 2010. – № 1. – С. 136-138.

234. Мікробіологічне дослідження стоматологічного гелю для лікування запальних захворювань пародонту / С.М. Ролік, А.В. Пімінов, І.Л. Дикий, О.А. Шакурн / *Вісник фармації*. – 2006. – № 1 (45). – С. 70-72.

235. Юрженко А.В. Вплив кораргіну на ліпопероксидацію ротової рідини у пацієнтів з генералізованим пародонтитом / А.В. Юрженко // *Мед. хімія*. – 2009. – Т. 11, № 4. – С. 48-51.

236. Пробиотики на основе живых культур микроорганизмов / В.В. Смирнов, Н.К. Коваленко, В.С. Подгорский, И.Б. Сорокулова // *Мікробіол. журн.* – 2002. – Т. 64, № 4. – С. 62-80.

237. Пат. 40496 А Україна. МПК А61К 6/00. Спосіб лікування генералізованого пародонтиту з відновленням нормобіозу пародонтальних тканин / Мащенко І.С., Самойленко А.В., Гудар'ян О.О., Буль Ю.М. – Опубл. 16.07.2001.

238. Косенко К.М. Експериментальне моделювання хвороб – за та проти: біотичні аспекти / К.М. Косенко, О.І. Сукманський // *Матеріали II Національного конгресу з біоетики з міжнародною участю*. – К., 2004. – С. 163-164.

239. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю.М. Кожем'якін, О.С. Хромов, М.А. Філоненко, Г.А.

Сайфетдінова. – К.: Авіценна, 2002. -156 с.

240. Зоренко Т.А. Сердечно-сосудистая система лабораторных животных / Т.А. Зоренко // Лабораторные животные. – 1992. – Т. 2, № 2. – С. 47-57.

241. Иоффе В.С. Маркировка животных (практикум) / Р. Иоффе, З. Добле//Лабораторные животные. – 1992. – Т. 2, № 2. – С. 58-64.

242. Кожухов А.Н. Ветеринарно-санитарные правила и нормы содержания подопытных (лабораторных) животных, соответствующие международно принятым требованиям (методические указания) / А.Н. Кожухов, И.В. Калиниченко, А.Т. Добржинский // Лабораторные животные. – Т. 2, № 2. – С. 27-46.

243. Деклараційний патент на корисну модель № 31012. Спосіб моделювання дисбіозу (дисбактеріозу) / Левицький А. П., Селіванська І.О., Цісельський Ю.В. [та ін.] – № у 200711609; заявл. 22.10.2007; опубл. 25.03.2008. Бюл. № 6.

244. Деклараційний патент на корисну модель № 71429, МПК А61Р 1/16. Гепатопротектор («Квертулін») / Левицький А. П., Левченко О. М., Скидан М. І. [та ін.] – № у 201200359; заявл. 12.01.2012; опубл. 10.07.2012. Бюл. № 13.

245. Квертулин (витамин Р, пребиотик, гепатопротектор) / А.П. Левицкий, О.А. Макаренко, И.А. Селиванская [и др.] – Одесса, 2012. – 20 с.

246. Законодавство України про охорону здоров'я. – К.: Парламентське видавництво, 1999. – С. 23-29.

247. Ковальова О.М. Біоетика (підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів IV рівня акредитації) / О.М. Ковальова, І.С. Вітенко, В.М. Лісовий. – Харків, 2006. – 204 с.

248. Малышева Е.М. Информированное согласие в клинических испытаниях лекарственных средств / Е.М. Малышева // Качественная клиническая практика. – 2002. – № 1. – С. 6-13.

249. Стоматологические обследования. Основные методы. ВОЗ. – Женева, 1997. – 4-е изд. – 24 с.
250. Григорьева Л.П. Прикус у детей / Л.П. Григорьева. – Полтава, 1995. – 231с.
251. Заболевания пародонта / Н.Ф. Данилевский, А.В. Борисенко. – К.: Здоровье, 2000. – 464 с.
252. Диагностика, лечение и профилактика стоматологических заболеваний (2-ое издание) / В.И. Яковлева, Е.К. Трофимова, Т.П. Давидович, Г.П. Просверяк.- Мн.: «Высшая школа», 1994. – С. 17-22, 34-48.
253. Дитяча стоматологія / О.В. Удовицька, Л.П. Лепорська, Т.М. Спирідонова [та ін.]. – К.: Здоров'я, 2000. – 296 с.
254. Профилактика стоматологических заболеваний: учебное пособие для студентов 3-го курса стоматологического факультета / Л.А. Хоменко, А.В. Савичук, Н.В. Биденко [и др.]. – К.: Книга-плюс, 2007. – 128 с.
255. Профилактика стоматологических заболеваний: учебное пособие для иностранных студентов, врачей интернов / В.И. Куцевляк, Ю.А. Литовченко, В.В. Никонов [и др.]; Под ред. В.И. Куцевляка. – Харьков: ХГМУ, 1998. – 216 с.
256. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков: метод. рекомендации / А.П. Левицкий, О.А. Макаренко, И.А. Селиванская [и др.]. – К.: ГФЦ, 2007. – 23 с.
257. Рабухина Н.А. Ортопантомография в стоматологии (Методические рекомендации) / Н.А. Рабухина, Э.И. Жибицкая, А.П. Аржанцев. – Москва, 1989. – 17 с.
258. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости (метод. рекомендации) / А.П. Левицкий, О.В. Деньга, О.А. Макаренко [и др.]. – Одесса, 2010. – 16 с.
259. Асатиани В.С. Новые методы биохимической фотометрии / В.С. Асатиани. – М.: Наука, 1965. – 298 с.
260. Экспериментальные методы исследования стимуляторов

остеогенеза: Метод. рекомендації / А.П. Левицкий, О.А. Макаренко, О.В. Деньга [и др.]. – К.: ГФЦ, 2005. – 50 с.

261. Левицкий А.П. Сравнительная характеристика трех методов определения фосфатаз слюны человека / А.П. Левицкий, А.И. Марченко, Т.Л. Рыбак // Лабораторное дело. – 1973. – № 10. – С. 624-625.

262. Visser L. The use of p-nitrophenyl-N-tret-lutyl-oxycarbonyl-L-alanine as substrate for elastase/ L. Visser, E.R. Braif // Biochim. And biophys. Acta. – 1972. – Vol. 268, No. 1. – P. 275-280.

263. Стальная И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С. 66-68.

264. Гирин С.В. Модификация метода определения активности каталазы в биологических субстратах / С.В. Гирин // Лабораторная диагностика. – 1999. – № 4. – С. 45-46.

265. Антиоксидантно-прооксидантний індекс сироватки крові щурів з експериментальним стоматитом і його корекція зубними еліксирами / А.П. Левицкий, В.М. Почтар, О.А. Макаренко, Л.І. Гридiна // Одеський медичний журнал. – 2006. – № 6. – С. 22-25.

266. Левицкий А.П. Лизоцим вместо антибиотиков / А.П. Левицкий. – Одесса: Изд-во КП ОГТ, 2005. – 74 с.

267. Гаврикова В.И. Уреазная активность ротовой жидкости у больных с острой одонтогенной инфекцией челюстно-лицевой области / Л.М. Гаврикова, И.Т. Сегень // Стоматология. – 1996. – Спец. Выпуск. – С. 49-50.

268. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. / С. Гланц. – М.: Практика, 1998. – 459 с.

269. Репужинський Й.М. Роль загальної неспецифічної резистентності при ортодентальному лікуванні зубощелепних аномалій у дітей / Й.М. Репужинський, О.В. Деньга // Вісник стоматології. – 2002. – № 3. – С. 32-35.

270. Тимофеев А.А. Неспецифическая резистентность организма у

пациентов с брекет-системами в динамике ортодонтического лечения / А.А. Тимофеев, А.Г. Круть // Современная стоматология. – 2011. – № 2 (56). – С. 141-145.

271. Левицкий А.П. Актуальные проблемы дисбиоза полости рта / А.П. Левицкий // Дентальные технологии. – 2012. – № 1-2 (48-49). – С. 6-9.

272. Руководство по клинической лабораторной диагностике. В 2-х ч. [под ред. проф. Базарновой М.А.]. – К.: Вища школа, 1982. – Ч. 2. – С. 18.

273. Protein measurement with Folin phenol reagent / O.H. Lowry, N.J. Rosebrough, A.L. Farr, R.J. Randall // J. Biol. Chem. – 1951. – Vol. 193. – P. 265-275.

274. Горячковский А.М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике [3-е изд.] / А.М. Горячковский. – Одесса: Экология, 2005. – 616 с.

275. Патофизиологические основы применения пребиотических гепатопротекторов в стоматологии / А.П. Левицкий, О.А. Макаренко, С.А. Демьяненко [и др.] // Таврийский медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 3. – Ч. 2. – С. 350.

276. Ферментативний метод оцінки стану кісткової тканини / А. П. Левицький, О. А. Макаренко, І. В. Ходаков [та ш.] // Одеський медичний журнал. - 2006. - № 3. - С. 17-21.