

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА  
«ІНСТИТУТ СТОМАТОЛОГІЇ ТА ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ХІРУРГІЇ  
НАМН УКРАЇНИ»

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

ФУРДИЧКО АНАСТАСІЯ ІВАНІВНА

УДК: 616.311.2+616.314.17/.19)–002–06:616.36/.361]–036–08–084–092.9

**КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ  
КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ЗАХВОРЮВАНЬ  
ПАРОДОНТУ У ХВОРИХ З ГЕПАТОБІЛІАРНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ**

14.01.22 – стоматологія

Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук.

Дисертація містить результати власних досліджень.

Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

---

Науковий консультант: Скиба В. Я., доктор медичних наук, професор.

Одеса – 2019

## АНОТАЦІЯ

*Фурдичко А.І.* Клініко-експериментальне обґрунтування комплексного лікування та профілактики захворювань пародонту у хворих з гепатобіліарною патологією. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.22 «Стоматологія». – ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», Одеса, 2019.

Дисертаційна робота присвячена обґрунтуванню концепції комплексного лікування хронічного катарального гінгівіту та генералізованого пародонтиту хронічного перебігу початкового – I ступенів у хворих із патологією гепатобіліарної системи. Запропоновано поліфункціональний антидисбіотичний засіб, який володіє антиоксидантною, протизапальною, мембранопротекторною, антидисбіотичною та гепатопротекторною активністю.

Метою даного дослідження було вивчення стану тканин пародонту в умовах розвитку гепато-орального синдрому та розпрацювання методів підвищення ефективності його лікування з використанням поліфункціональних засобів, які володіють антиоксидантною, протизапальною, мембранопротекторною та антидисбіотичною дією. Дисертантка є співавтором розробки рецептури та нормативної документації на клінічне застосування препаратів «Леквін» та «Лекасил».

Вперше надано характеристику клінічної картини запальних захворювань пародонту при поєднанні з патологією гепатобіліарної системи.

У експерименті використовували білих щурів лінії Вістар, у яких відтворювали гепатобіліарну патологію. Було проведено 14 серій дослідів на 581 щурі. У 1-й серії визначали порівняльну дію різних патогенів на рівень активності лізоциму, як найбільш чутливої мішені організму.

Визначали протеолітичну активність, активність еластази, біохімічні маркери запалення. Про мікробне обсіменіння біооб'єктів свідчила активність уреаз, а про стан неспецифічного імунітету – активності лізоциму.

Розраховували ступінь дисбіозу біооб'єктів за ферментативним методом А. П. Левицького[17].

Стан антиоксидантної системи визначали за рівнем активності каталази і за антиоксидантно-прооксидантним індексом АПІ.

У кістковій тканині пародонту щурів визначали активність лужної (ЛФ) і кислої фосфатази (КФ) [169].

Стан печінки оцінювали за рівнем печінкових маркерів у сироватці крові. Визначали вміст загального білірубіну, активність аланінамінотрансферази (АлАТ), активність лужної фосфатази (ЛФ) [136].

Різні патогени здатні пригнічувати антимікробну функцію печінки, показником якої є активність уреазі в сироватці крові.

Зниження активності лізоциму і збільшення активності уреазі призводять до росту ступеня дисбіозу, наслідком якого є розвиток системного запалення, і зростання вмісту МДА.

З метою профілактики та лікування дисбіозу необхідно застосовувати методи патогенетичного впливу, що є підґрунтям розробки рецептури поліфункціональних антидисбіотичних засобів.

Основу таких засобів складають пребіотики – олігосахариди, які стимулюють ріст пробіотичних бактерій. Нами запропоновано засоби, які володіють антиоксидантною, протизапальною, мембранопротекторною та антидисбіотичною дією, а саме «Леквін» і «Лекасил». Препаратом порівняння обрали препарат «Квертулін» [230].

Отримані нами результати показали, що антидисбіотичні засоби, а саме «Леквін», володіє антиоксидантною, протизапальною, мембранопротекторною, антидисбіотичною та гепатопротекторною активністю, яка перевищує активність препарату порівняння «Квертулін».

Установлено, що в осіб з ураженням гепатобіліарного тракту, запальні захворювання пародонту перебігають клінічно важче, ніж в осіб без вказаної патології. Нами було проведене обстеження стану тканин пародонту у 420

хворих, які були поділені на три групи. Основну групу склали 298 осіб, які хворіють на запальні захворювання пародонту (ЗЗП) на тлі гепатобілірної патології, з них 106 осіб (група 1А) – із супутнім хронічним безкам'яним холециститом (ХБХ), 94 особи (група 1Б) із хронічним токсичним гепатитом (ХТГ) та 98 осіб (група 1В) хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ). Групу порівняння склали 92 хворих на ЗЗП (хронічний катаральний гінгівіт та генералізований пародонтит початкового - I ступеня) без супутньої патології. Для співставлення результатів обстеження та оцінки проведеної терапії до дослідження було залучено 30 практично здорових осіб з інтактним пародонтом.

При клінічному обстеженні пацієнтів визначали: показник йодного числа Свракова (ЧС, бали); гігієнічні індекси Silness-Loe (бали) і Stallard (бали); ступінь кровоточивості ясен – за методом Мюлемана (РВІ, бали) та папілярно-маргінально-альвеолярний індекс (РМА, %).

Для визначення активності секреторних ферментів печінки досліджували активність аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ). Вираженість синдрому холестазу оцінювали за активністю ЛФ та концентрацією загального білірубину в сироватці крові. У ротовій рідині пацієнтів досліджуваних груп визначали: активність лізоциму, уреазі, каталази, еластази, рівень МДА. Розраховували СД та АПІ.

Було проведено визначення швидкості нестимульованої саливації, яка характеризує стан та функціональну активність слинних залоз [48]. Проводили спектроколориметричну оцінку різних ділянок видимого діапазону довжин хвиль проникності слизової оболонки ясен, ступеня запалення в ній і функціонального стану мікрокапілярного русла тканин пародонту в процесі лікувальних заходів у пацієнтів з ураженнями ГБС. Оцінювали стабільність рН ротової рідини.

Результати клінічних досліджень свідчать, що ЧС у хворих на ЗЗП на тлі ГБП вірогідно ( $p < 0,05$ ) перевищує показники у пацієнтів групи порівняння та у

осіб з інтактним пародонтом. Найвищий показник виявлено у пацієнтів з НАСГ ( $2,06 \pm 0,11$  бала).

Індекси гігієни S-L та Stallard мали найвищі значення у пацієнтів, які страждали на НАСГ і вірогідно перевищувало дані у групах 1А, 1Б, групі порівняння та у групі осіб з інтактним пародонтом.

Встановлено, що результати індексу РМА мали найвищі показники у групах осіб із гепатобіліарною патологією: у групі 1А – становив  $51,02 \pm 0,55$  %, у групі 1Б –  $52,84 \pm 0,57$  % та групі 1В –  $55,35 \pm 0,83$  %, які вірогідно ( $p < 0,05$ ) перевищували аналогічний показник у групі порівняння –  $40,77 \pm 0,60$  %.

Найвищий показник РВІ ( $1,89 \pm 0,01$  бала) виявлений у групі хворих на стеатогепатит неалкогольного генезу (1В), а найнижчий ( $1,21 \pm 0,03$  бала) – у хворих на захворювання пародонту без соматичної патології.

Встановлено, що клінічний перебіг ЗЗП у пацієнтів із шкідливих звичок (тютюно- та наркозалежність) асоційований з ступенем клініко-лабораторної активності ураження печінки.

Для більш детальної оцінки ефективності лікування хворих основної групи із хронічним катаральним гінгівітом та генералізованим пародонтитом початкового – I ступенів було поділено на такі групи: 2А та 3А – хворі на запальні захворювання пародонту із хронічним безкам'яним холециститом, 2Б та 3Б – хворі на запальні захворювання пародонту із хронічним токсичним гепатитом, 2В та 3В – хворі на запальні захворювання пародонту на тлі стеатогепатиту неалкогольного генезу. У групах 2А, 2Б та 2В застосували розпрацьований нами терапевтичний комплекс, а у контрольних групах (3А, 3Б, 3В) використали базове лікування. У даних групах «Леквін» призначали по 1-2 таблетки 2-3 рази на день після їжі впродовж 10 днів. Окрім того, хворі щоденно здійснювали оральні аплікації «Леквін» гелем шляхом нанесення 0,52 мл (одноразове натискання дозатора) тонким шаром на ясна після їжі 2-3 рази на добу впродовж 5-7 днів при хронічному катаральному гінгівіті та 7-10 днів при генералізованому пародонтиті початкового - I ступеня. Ефективність

проведеного лікування оцінювали відразу після лікування та через 3, 6, 12 місяців після лікування.

Для дослідження ефективності запропонованої схеми лікування результати лабораторних досліджень оцінювали у пацієнтів групи 2 (хворі з запальними захворюваннями пародонту на тлі ГБП, у лікування яких включали запропонований комплекс), групи 3 (хворі із запальними захворюваннями пародонту на тлі ГБП, що отримували базове лікування) та групи осіб з інтактним пародонтом,

Активність лізоциму істотно знижувалась у осіб з патологією ГБС, а показника мікробного обсіменіння – активність уреаз, навпаки, зростає у даної когорти осіб.

Після лікування у осіб, до терапії яких входив розпрацьований комплекс, СД суттєво покращувався.

Показником запального процесу в тканинах пародонту є зростання активності еластази, та вмісту МДА у осіб з ГБП. Після лікування ці показники знижувалися, проте більш виражено у групі 2.

Індекс АПІ був низьким у обстежених хворих перед лікуванням, а після проведеної терапії у групі 2, наблизився до результатів у групі осіб з інтактним пародонтом.

Концентрація загального білірубіну в сироватці крові хворих на ГБП групи 2 перед лікуванням була вищою порівняно з даними осіб із інтактним пародонтом. Після проведеної нами запропонованої схеми лікування у осіб 2-ї групи даний показник знизився у 2,7 раза і вірогідно ( $p < 0,05$ ) відрізнявся від результатів хворих у 3-й групі, який після традиційного лікування знизився у 2,1 раза.

Активність АлаТ в сироватці крові хворих на ЗЗП на тлі ГБП до лікування у обох досліджених групах перевищував результати у осіб з інтактним пародонтом. Після проведеної запропонованої схеми лікування у осіб 2-ї групи активність АлаТ знизилася у 2,7 раза ( $p < 0,05$ ) порівняно із

даними до лікування. У хворих 3-ї групи після проведеного традиційного лікування активність АлАТ, знизилася, проте, всього у 1,9 раза відразу після лікування, порівняно із даними до лікування.

При аналізі активність АсАТ у сироватці крові хворих на ЗЗП на тлі ГБП до лікування була вищою ніж у осіб із інтактним пародонтом. Відразу після терапії у групі 2 активність АсАТ знизилася у 2,1 раза ( $p < 0,05$ ) і була вірогідно ( $p < 0,05$ ) нижчою, ніж результати у групі 3.

Значне збільшення активності ЛФ в сироватці крові перед лікуванням виявлено у хворих груп 2 та 3, яке вірогідно ( $p < 0,05$ ) різнилося від показника у групі осіб з інтактним пародонтом у 1,9 раза. Відразу після лікування у групі 2 активність ЛФ знизилася у 1,8 рази і вірогідно не відрізнялася від показника у групі осіб з інтактним пародонтом ( $p > 0,05$ ). У групі 3 після лікування активність даного ферменту знизилась у 1,6 раза і вірогідно ( $p < 0,05$ ) відрізнялась від даних у осіб з інтактним пародонтом.

У хворих з ГБП присутня виражена гіпосалівація, яка виникає внаслідок зниження функціональної активності печінки і може залишатися навіть після проведеного лікування. У пацієнтів групи 2 і 3 досліджуваний показник до лікування був нижчим, ніж у групі осіб з інтактним пародонтом. У обох групах хворих на ГБП після лікування швидкість салівації зросла порівняно з показниками до лікування: у групі 2 – у 1,7 раза ( $p < 0,05$ ), а у групі 3 – у 1,3 раза ( $p > 0,05$ ). Спектроколориметричне дослідження засвідчило, що розроблений лікувально-профілактичний комплекс у пацієнтів з порушеннями ГБС нормалізує цілий ряд функціональних реакцій в організмі і в порожнині рота, зокрема, пов'язаних з процесами мікроциркуляції крові в тканинах пародонту, з захисними бар'єрними реакціями в слизовій оболонці ясен і запальними процесами у ній. Уже через 6 місяців від початку проведення запропонованої схеми лікування із застосуванням поліфункціонального АДЗ у таблетованій та гелевій формах нестабільність величини рН ( $\Delta$ рН) ротової рідини у пацієнтів

групи 2 знизилась майже вдвічі, натомість, у групі 3 вона практично не змінилася.

Через 6 та 12 місяців після лікування отримані дані лабораторних досліджень вказували на збереження стійкого позитивного терапевтичного ефекту при застосуванні поліфункціонального АДЗ «Леквін» у хворих з ГБП.

У всіх пацієнтів показник ЧС після проведеного лікування зазнавав змін у кращу сторону, однак, у групі 2 його значення залишалось без суттєвих змін і у віддалені терміни після лікування. Гігієнічні індекси S-L та Stallard мали кращі результати у пацієнтів, до лікування яких включали поліфункціональний АДЗ як відразу після лікування, так і через 3, 6 та 12 місяців.

Після лікування показник індексу РМА у обох групах істотно знижувався, проте, у групі 2 більш вірогідно ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів групи 3 даний показник вже через 3 місяці набував тенденцію до зростання, на відміну від пацієнтів групи 2, у яких вдалося досягнути стабільного лікувального ефекту. Також, ми визначали індекс кровоточивості у цих хворих, який дозволяє виявити початкові ранні стадії запального процесу у тканинах пародонту. Після лікування вдалося досягнути зниження показника індексу РВІ у групі 2 та 3, однак, результат, отриманий у осіб групи 3, уже через 3, 6 та 12 місяців істотно ( $p < 0,05$ ) перевищував результати у групі 2.

Проведені дослідження виявили високу лікувальну ефективність використання запропонованої схеми лікування у хворих на запальні захворювання пародонту на тлі гепатобіліарної патології як відразу після лікування, так і через 3, 6 та 12 місяців.

Отже, за умови експериментальної гепатобіліарної патології в пародонті розвиваються запальні процеси, про що свідчать активізація протеолізу, пероксидного окислення ліпідів в яснах та зниження мінералізуючої активності в кістковій тканині пародонту. У патогенезі патології пародонту вирішальну роль відіграє зниження активності лізоциму, збільшення рівня мікробного обсіменіння і значне зростання ступеня дисбіозу. За питомою антилізоцимною



активністю кишечний ендотоксин ліпополісахарид в сотні разів перевищує усі інші патогени, включаючи тетрахлорметан. Наявність ГБП посилює клінічний перебіг захворювань тканин пародонту. Застосування у комплексному лікуванні хворих на ЗЗП на тлі ГБП поліфункціонального АДЗ «Леквін» (таблетована і гелева форми) дозволило покращити клінічні показники та зберегти отримані результати впродовж року.

## ANNOTATION

*Furdychko A.I.* Clinical and experimental about *e* steadfastness comprehensive treatment and prevention of periodontal disease in patients with hepatobiliary pathology background - Qualifying scientific work on the manuscript.

Dissertation for the Doctor of Medical Sciences (MD, doctor of medicine) degree by specialty 14.01.22 "Dentistry" (222 Medicine). - State institution "Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery, NAMS of Ukraine", Odessa, 2019.

The dissertation is devoted to the substantiation of concept of the complex treatment of chronic catarrhal gingivitis and generalized periodontitis of chronic course in initial and first stages in patients with pathology of hepatobiliary system. A multifunctional antidysbiotic agent having antioxidant, anti-inflammatory, membrane-protecting, antidisbiotic and hepatoprotective activity has been proposed.

The purpose of this research work was to study the state of periodontal tissues in the conditions of hepato-oral syndrome development and to develop methods of improving the effectiveness of its treatment with the use of multifunctional agents that have antioxidant, anti-inflammatory, membranoprotective and antidisbiotic action. The dissertationist is a co-author of development of formulation and regulatory documentation for the clinical use of drugs "Lekvin" and "Lekasil".

For the first time the clinical picture of inflammatory periodontal diseases in combination with pathology of the hepatobiliary system has been presented.

White Wistar rats were used in the experiment to reproduce hepatobiliary

pathology. 14 series of experiments were performed on 581 rats. In the 1st series the comparative effect of different pathogens on the level of lysozyme activity was determined as the most sensitive target of the organism.

The proteolytic activity, elastase activity and biochemical markers of inflammation were determined. The activity of urease evidenced the microbial contamination of biological objects, and the activity of lysozyme proved the state of nonspecific immunity. The degree of dysbiosis of biological objects was calculated by the enzymatic method of A.P. Levytskyi [17].

The state of the antioxidant system was determined by the level of catalase activity and by the antioxidant and prooxidant index (API).

The activity of alkaline (ALPH) and acid phosphatase (ACPH) was determined in the bone periodontal tissue of rats [169].

The condition of the liver was assessed by the level of liver markers in blood serum. Total bilirubin content, alanine aminotransferase activity (ALAT) and alkaline phosphatase activity (ALPH) were determined [136].

Various pathogens are able to inhibit the antimicrobial function of the liver, which indicator is the activity of urease in the blood serum.

Decreased lysozyme activity and increased urease activity lead to an increase in the degree of dysbiosis which results in the development of systemic inflammation and an increase in MDA content.

In order to prevent and treat dysbiosis, it is necessary to apply methods of pathogenetic effects that underlie the formulation development of multifunctional antidysbiotic agents.

The basis of such remedies is prebiotics: oligosaccharides that stimulate the growth of probiotic bacteria. We have offered the agents that have antioxidant, anti-inflammatory, membrane-protecting and antidysbiotic action, namely "Lekvin" and "Lekasil". "Quertulin" was selected as the drug of comparison [230].

The results obtained showed that anti-dysbiotic agents, namely "Lekvin", have antioxidant, anti-inflammatory, membrane-protecting, antidisbiotic and hepatoprotective activity, which exceeds the activity of the drug "Quertulin".

It is established that in persons with a lesion of the hepatobiliary tract, inflammatory periodontal diseases are clinically more difficult than in persons without the specified pathology. We examined the condition of periodontal tissues in 420 patients, which were divided into three groups. The main group consisted of 298 people suffering from inflammatory periodontal diseases (IPD) on the background of hepatobiliary pathology, 106 of them (group 1A) with concomitant chronic stone free cholecystitis (CHSFCH), 94 persons (group 1B) with chronic toxic hepatitis (CHTH) and 98 persons (group 1C) with patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH). The comparison group consisted of 92 patients with CCG (chronic catarrhal gingivitis and generalized periodontium of grade I) without concomitant pathology. In order to compare the results of the examination and evaluate of the conducted therapy, 30 practically healthy persons with intact periodontium were enrolled in the study.

In the clinical examination of patients the indicator of Svrakov iodine number (SIN, points); hygienic indexes Silness-Loe (points) and Stallard (points); the degree of gums bleeding according to the Muhleman method (PBI, points) and papillary-marginal-alveolar index (PMA,%) were evaluated.

To determine the activity of the secretory enzymes of the liver, the activity of alanine aminotransferase (ALAT), aspartate aminotransferase (ASAT) was investigated. The severity of cholestasis syndrome was assessed by the activity of ALPH and the concentration of total bilirubin in blood serum. In the mouth fluid of patients of the study groups the activity of lysozyme, urease, catalase, elastase, MDA level were determined. DD and API were calculated.

The rate of unstimulated salivation was determined, which characterizes the condition and functional activity of the salivary glands [48]. Spectrocolorimetric evaluation of various sections of visible wavelength range of permeability of the mucous membrane of the gums, the degree of inflammation in it and the functional

state of the microcapillary bed of periodontal tissues during the course of treatment in patients with lesions of HBS were performed. The stability of the pH of the oral fluid was evaluated.

The results of clinical studies indicate that the SIN in patients with IPD against HBP is significantly ( $p < 0.05$ ) higher than in patients of the comparison group and in persons with intact periodontal disease. The highest rate was found in patients with NASH ( $2.06 \pm 0.11$  points).

The S-L and Stallard hygiene indices were the highest in patients with NASH and probably exceeded those of the groups 1A, 1B, the comparison group, and the intact periodontal group.

The PMA index results were found to be the highest in the groups with hepatobiliary pathology: in group 1A it was  $51.02 \pm 0.55\%$ , in group 1B -  $52.84 \pm 0.57\%$  and group 1B -  $55.35 \pm 0.83\%$ , which is likely ( $p < 0.05$ ) to exceed the similar index  $40.77 \pm 0.60\%$  in the comparison group.

The highest PBI index ( $1.89 \pm 0.01$  points) was found in the group of patients with non-alcoholic steatohepatitis (1B), and the lowest ( $1.21 \pm 0.03$  points) in patients with periodontal disease without somatic pathology.

It was established that the clinical course of IPD in patients with harmful habits (tobacco and drug dependence) is associated with the degree of clinical and laboratory activity of liver lesions.

For a more detailed evaluation of treatment effectiveness of patients in the main group with chronic catarrhal gingivitis and generalized periodontitis of the initial I<sup>st</sup> stage was divided into the following groups: 2A and 3A - patients with inflammatory periodontal disease with chronic stone free cholecystitis, 2B and 3B - patients with inflammatory diseases periodontal patients with chronic toxic hepatitis, 2V and 3B - patients with inflammatory periodontal diseases on the background of non-alcoholic steatohepatitis. In groups 2A, 2B and 2C we used the therapeutic complex we developed, and in the control groups (3A, 3B, 3C) the basic treatment was used. In these groups, "Lekvin" was prescribed to take 1-2 tablets 2-3 times a day

after meals for 10 days. In addition, the patients daily made oral applications of "Lekvin gel by applying 0.52 ml (single pressing of the dispenser) with a thin layer on gum after meals 2-3 times a day for 5-7 days with chronic catarrhal gingivitis and 7-10 days with generalized periodontitis of initial 1<sup>st</sup> degree. The effectiveness of the treatment was evaluated immediately after treatment and 3, 6, 12 months after treatment.

To investigate the effectiveness of the proposed treatment regime, the results of laboratory tests were evaluated in patients of group 2 (patients with inflammatory periodontal disease in the background of HBP, who received treatment including the proposed complex), group 3 (patients with inflammatory periodontal disease in the background of HBP receiving basic treatment) and groups of people with intact periodontium.

The activity of lysozyme was significantly decreased in persons with HBS pathology, and the indicator of microbial contamination with urease activity, on the contrary, increased in this category of persons.

After treatment in persons whose therapy included the developed complex, DD significantly improved.

An indicator of the inflammatory process in periodontal tissues is the increase in the activity of elastase, and the content of MDA in people with HBP. After treatment, these indicators declined, but more pronounced in group 2.

The API index was low in the examined patients before treatment, and after treatment completion in group 2 it was close to the results in the group of persons with intact periodontal disease.

The concentration of total bilirubin in blood serum of patients for HBP of group 2 before treatment was higher than in those with intact periodontal disease. After completion of our proposed treatment regime in persons of group 2, this indicator decreased 2.7 - fold and was significantly ( $p < 0.05$ ) different from the results of patients in group 3, which decreased by 2.1 times after traditional treatment.

The activity of ALAT in the blood serum of patients with IPD on the background of HBP before treatment in both study groups exceeded the results in persons with intact periodontal disease. After completion of our proposed treatment regime, ALAT activity decreased 2.7-fold ( $p < 0.05$ ) compared to pre-treatment data. In patients of group 3 after conducted traditional treatment, the activity of ALAT decreased, however, only 1.9 -fold immediately after treatment, compared with the data before treatment.

In the analysis, the activity of AsAT in the blood serum of patients with IPD on the background of HBP before treatment was higher than in persons with intact periodontal disease. Immediately after treatment in group 2, ASAT activity decreased 2.1-fold ( $p < 0.05$ ) and was significantly ( $p < 0.05$ ) lower than the results in group 3.

A significant increase OF ALPH activity in blood serum prior to treatment was found in patients of groups 2 and 3, which was significantly ( $p < 0.05$ ) different from the indicator in the group of persons with intact periodontium 1.9-fold.

Immediately after treatment in group 2, ALPH activity decreased 1.8-fold and was not significantly different from that in the intact periodontal group ( $p > 0.05$ ). In group 3 after treatment the activity of this enzyme decreased 1.6-fold and was significantly ( $p < 0.05$ ) different from the data in persons with intact periodontal disease.

In patients with HBP there is a pronounced hyposalivation, which occurs as a result of a decrease in the functional activity of liver and may remain even after the treatment. In patients in groups 2 and 3, the indicator under study before treatment was lower than in the group of people with intact periodontal disease. In both groups of patients with HBP after treatment the rate of salivation increased compared to the indicators before treatment: in group 2 - 1.7-fold ( $p < 0.05$ ), and in group 3 - 1.3-fold ( $p > 0.05$ ). The spectrophotometric testing has shown that the developed therapeutic and prophylactic complex in patients with disorders of GBS normalizes a number of functional reactions in the body and in the oral cavity, in particular, associated with the processes of blood microcirculation in the tissues of the periodontium, with

protective barrier reactions in gingival mucosa and the inflammatory processes in it. Already in 6 months after the start of the proposed treatment regime using multifunctional antidysbiotic agent in tablet and gel forms, the instability of the pH ( $\Delta$ pH) value of the oral fluid in the patients of group 2 decreased almost twice, however, in group 3 it practically did not change.

In 6 and 12 months after treatment, the obtained laboratory test data indicated the persistence of a stable positive therapeutic effect when using the multifunctional antidysbiotic agent "Lekvin" in patients with HBP.

In all patients, the index of SIN after the treatment underwent changes for the better, however, in group 2 its values remained without significant changes in the long term after treatment as well. The S-L and Stallard hygiene indices had better results in patients whose treatment included multifunctional antidysbiotic agent both immediately after treatment and in 3, 6 and 12 months.

After treatment, the PMA index in both groups decreased significantly, however, in group 2 more probably ( $p < 0.05$ ). In patients of group 3, this indicator after 3 months tended to increase, unlike patients in group 2, who managed to achieve a stable therapeutic effect. Also, we determined the index of bleeding in these patients, which allows us to detect the initial early stages of the inflammatory process in periodontal tissues. After treatment it was possible to achieve a decrease in the PBI index in group 2 and 3, however, the result obtained in persons of group 3 after 3, 6 and 12 months significantly ( $p < 0,05$ ) exceeded the results in group 2.

Conducted studies have shown high therapeutic efficacy of using the proposed treatment regime in patients with inflammatory periodontal diseases on the background of hepatobiliary pathology both immediately after treatment and in 3, 6 and 12 months.

Thus, with experimental hepatobiliary pathology, inflammatory processes develop in the periodontium, as evidenced by the activation of proteolysis, lipid peroxidation in the gums, and a decrease in the mineralizing activity in the periodontal bone tissue. In the pathogenesis of periodontal pathology, a decisive role

is played by a decrease in lysozyme activity, an increase in the level of microbial contamination and a significant increase in the degree of dysbiosis. According to the specific antilysozyme activity, the intestinal endotoxin lipopolysaccharide is hundreds of times greater than all other pathogens, including tetrachloromethane. The presence of HBP increases the clinical course of periodontal tissue diseases. The use in the complex treatment of patients with IPD on the background of HBP multifunctional antidysbiotic agent "Lekvin" (in tablet and gel form) has allowed to improve clinical parameters and maintain the results obtained throughout the year.

### **Список публікацій здобувача**

1. Clinical-laboratory justification of dependence of periodontal inflammatory diseases on the condition of hepatobiliary system / A. I. Furdychko, P. A. Hasiuk, V. V. Ivanchyshyn, N. V. Hasiuk // Світ медицини та біології (Web of Science). – 2018. – №1 (63). – С. 87–89.

2. The antidysbiotic and antiphlogistic actions of quertulin at the experimental toxic hepatitis / A. P. Levitsky, A. V. Bocharov, A. I. Furdichko, V. T. Stepan // Journal of education, health and sport formerly journal of health sciences. – 2017. – №7 (3). – С. 500–511.

3. Furdichko A. I. Parodontoprotective action of flavan- and lecithincontent hepatoprotectors on rats, which received the peroxide sunflower oil / A. I. Furdichko // Journal of education, health and sport formerly journal of health sciences. – 2017. – №7 (7). – С. 1316-1324.

4. The influence of different pathogens on lysozyme activity into tissues of rat oral cavity / A. P. Levitsky, M. A. Ostafiichuk, O. E. Uspenskii, G. Z. Boris, A. I. Furdychko, I. V. Ginzul, V. L. Vasiuk, V. T. Stepan, M. F. Iarynich, E. P. Stupak // Journal of education, health and sport formerly journal of health sciences. – 2017. – №7 (8). – С. 1070–1081.



5. Фурдичко А. І. Вплив інуліну на стан пародонта щурів з експериментальним гепатитом / А. І. Фурдичко // Вісник стоматології. – 2015. – №2 (91). – С. 6-10.

6. Фурдичко А. І. Пародонтопротекторна активність екстравіну у щурів з токсичним гепатитом на тлі дисбіозу / А. І. Фурдичко // Вісник стоматології. – 2015. – №3 (92). – С. 17-21.

7. Фурдычко А. И. Пародонтопротекторное действие антидисбиотического гепатопротектора при экспериментальном стеатогепатите / А. И. Фурдычко, С. А. Демьяненко, А. П. Левицкий // Вісник стоматології. – 2015. – №4 (93). – С. 15-19..

8. Фурдичко А. І. Вплив антидисбіотичних засобів на рівень маркерів запалення і захисних систем у сироватці крові щурів із гепатитом на тлі дисбіозу / А. І. Фурдичко, Г. З. Борис, І. О. Селіванська // Одеський медичний журнал. – 2015. – №5 (151). – С. 19-23.

9. Фурдичко А. І. Пародонтопротекторна дія кверцитину у щурів з гепатитом на тлі кишкового дисбіозу / А. І. Фурдичко, М. І. Скидан, О. А. Макаренко // Одеський медичний журнал. – 2015. – №6 (152). – С. 18–22.

10. Фурдичко А. І. Вплив антидисбіотичних засобів на стан пародонта у щурів з експериментальним неалкогольним стеатогепатитом / А. І. Фурдичко, М. І. Скидан, А. П. Левицький // Вісник стоматології. – 2016. – №1, 94. – С. 5–10.

11. Фурдичко А. І. Вплив гепатопротектору з вмістом розторопші та лецитину на стан пародонта у щурів з токсичним гепатитом / А. І. Фурдичко // Вісник стоматології. – 2016. – №2, 95. – С. 9-13.

12. Фурдичко А. І. Пародонтологічний статус наркозалежних хворих із гепатобіліарною патологією / А. І. Фурдичко, І. Р. Федун, А. Я. Диба // Клінічна стоматологія. – 2016. – №2. – С. 20-23.

13. Пародонтопротекторна ефективність антидисбіотичного гепатопротектора "Леквіна" у хворих на гепато-біліарну патологію / В. М.

Зубачик, А. І. Фурдичко, Г. З. Борис, В. Я. Скиба, О. А. Макаренко // Вісник стоматології. – 2017. – № 4 (101), Т. 26. – С. 26–29.

14. Фурдичко А. І. Пародонтопротекторна активність адаптогену "Біотрит" у щурів з токсичним гепатитом на тлі дисбіозу / А. І. Фурдичко, О. А. Макаренко // Вісник стоматології. – 2017. – №2(24). – С. 16-20.

15. Фурдичко А. І. Клінічне обґрунтування використання антидисбіотичного засобу "Леквин" в комплексному лікуванні запальних захворювань пародонта у хворих на гепатобіліарну патологію / А. І. Фурдичко // Актуальні проблеми сучасної медицини (Crossref, Index Copernicus, Google Scholar). – 2018. – № 18 (2). – С. 218-221.

16. Профілактика стоматиту і гінгівіту з використанням лізоцима-форте / М. О. Остафійчук, Г. З. Борис, А. І. Фурдичко, О. Є. Успенський, А. П. Левицький // Вісник стоматології. – 2017. – № 3 (100), Т. 25. – С. 6-11.

17. Біохімічні показники запалення і дисбіозу в ротовій рідині (слині) хворих на гепато-біліарну патологію / В. М. Зубачик, Г. З. Борис, А. І. Фурдичко, О. А. Макаренко, В. Я. Скиба // Вісник стоматології. – 2017. – № 3 (100), Т. 25. – С. 11–15.

18. Фурдичко А. І. Вплив захворювань гепатобіліарної системи та шкідливої звички тютюнопаління на виникнення запальних захворювань пародонта / А. І. Фурдичко, М. П. Ільчишин, А. Я. Баріляк // Новини стоматології. – 2018. – № 2, 95. – С. 53–56.

19. Васюк В. Л. Порівняльна гепатопротекторна ефективність флаванвмісних антидисбіотичних засобів у щурів з токсичним гепатитом / В. Л. Васюк, А. І. Фурдичко // Актуальні проблеми транспортної медицини (Index Copernicus). – 2017. – № 2 (48). – С. 60–65.

20. Furdychko A. I. The effectiveness of the use of anti-dysbiotic hepatoprotector in the complex treatment of patients with periodontal inflammatory diseases on the background of chronic non-calculous cholecystitis / A. I. Furdychko,

A. Yu. Buchkovska, M. A. Pasechnik // Клінічна стоматологія (Index Copernicus). – 2018. – № 33 (24). – С. 44–50.

21. Фурдичко А. І. Обґрунтування використання антидисбіотичного гепатопротектора при лікуванні хворих на запальні захворювання пародонту на тлі хронічного токсичного гепатиту / А. І. Фурдичко, В. Я. Скиба, С. А. Шнайдер // Вісник стоматології. – 2019. – № 1. – С. 46-49.

22. Деньга О. В. Методы экспериментальной патологии пародонта [в монографии: Шнайдер С. А., Левицкий А. П. Экспериментальная стоматология. Часть I. Экспериментальные модели стоматологических заболеваний] / О. В. Деньга, О. А. Макаренко, Т. В. Томилина, Е. П. Ступак, К. В. Скидан, А. И. Фурдычко. – Одесса: изд-во КП ОГТ, 2017. – С. 68-86.

23. Патент на корисну модель № 108536, Україна, МПК (2016.01), А61К 36/00, А61Р 3/00. Антидисбіотичний засіб “Леквин” / Левицький А. П., Макаренко О. А., Селіванська І. О., Фурдичко А. І., Ступак О. П., Деньга О. В. – № u 2015 12750; Заявл. 23.12.2015; Опубл. 25.07.2016. – Бюл. № 14.

24. Фурдычко А. И. Роль дисбиоза в патогенезе заболеваний гепатобилиарной системы и современные представления о гепато-оральном синдроме (огляд літератури) / А. И. Фурдычко // Strategia supraviețuirii din perspectiva bioeticii, filosofiei și medicinei: Culegere de articole științifice cu participare internațională. – 2016. – Vol 22. – P. 237–240.

25. Фурдычко А. И. Изучение клинической эффективности фитопрепаратов в комплексной терапии хронического генерализированного пародонтита у пациентов с табачной зависимостью / А. И. Фурдычко, М. П. Ильчишин // Актуальные проблемы медицины : республ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвященная 25-летию основания учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, 5-6 ноября 2015 г.: тезисы докл. – Гомель, ГомГМУ, 2015. – С. 1017-1019.

26. Дисбиотические аспекты патогенеза и профилактики гепато-орального синдрома / Левицкий А. П., Фурдычко А. И., Демьяненко С. А., Борис Г. З. // Патофізіологія і фармація: шляхи інтеграції : Національний конгрес патофізіологів України, 5-7 жлвтня 2016 р.: тези допов. – Харків, 2016. – С. 138.

27. Furdychko A. Periodontal status of patients with hepatobiliary system disorders // Między funkcją a estetyką : VI Międzynarodowa Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Lekarzy Dentystów, Lublin, 20-21 kwiecien 2018 : zglos streszczenie. – Lublin, 2018. - P. 39.

28. Пародонтопротекторные свойства антидисбиотических средств / Макаренко О. А., Деньга О. В., Фурдычко А. И., Борис Г. З. // Бюллетень XVI чтений им. В. В. Подвысоцкого : научн. конф., г. Одесса, 18-19 мая 2017 г.: тезисы докл. – Одесса, 2018. – С. 210-211.

29. Антидисбиотическая профилактика экспериментальных гепатопатий / Васюк В. Л., Гоженко А. И., Левицкий А. П., Фурдычко А. И., Дзулит И. П., Петренко А. А. // Бюллетень XVII чтений им. В. В. Подвысоцкого : научн. конф., г. Одесса, 24-25 мая 2018 г.: тезисы докл. – Одесса, 2018. – С. 59-60.

30. Обґрунтування використання антидисбіотичного гепатопротектору в лікуванні хворих із запальними захворюваннями пародонта на тлі гепатобіліарної патології / Фурдичко А. І., Гриновець І. С., Ільчишин М. П., Федун І. Р. // Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України : VIII Міжнародний медичний конгрес, м. Київ, 17-19 квітня 2019 р.: тези допов. – Київ, 2019. – С. 167-168.

## ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ .....	24
ВСТУП .....	26
РОЗДІЛ 1. ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТУ ІЗ ПАТОЛОГІЄЮ ГЕПАТОБІАРНОЇ СИСТЕМИ ТА МЕТОДИ ЇХ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ (Огляд літератури).....	34
1.1. Етіологія та патогенез захворювань пародонту .....	34
1.2. Ураження тканин пародонту у хворих із соматичною патологією .....	41
1.3. Дисбіоз і захворювання гепатобіліарної системи .....	53
1.4. Сучасні уявлення про гепато-оральний синдром.....	57
1.5. Методи профілактики та лікування гепатобіліарної патології із використанням антидисбіотичних гепатопротекторів.....	61
1.6. Сучасні підходи до лікування запальних захворювань пародонту .....	63
Висновки до розділу 1 .....	65
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ, ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	67
2.1. Обґрунтування мети досліджень .....	67
2.2. Експериментальні дослідження .....	67
2.2.1. Матеріали і реактиви.....	67
2.2.2. Дослідження антилізоцимної активності гепатотоксинів .....	68
2.2.3. Методи відтворення експериментальної патології .....	70
2.2.4. Методи дослідження впливу антидисбіотичних препаратів у експериментальних тварин на тлі гепатобіліарної патології .....	72
2.2.5. Методи біохімічних досліджень .....	78
2.3. Клінічні дослідження .....	79
2.3.1. Загальна характеристика обстежених груп пацієнтів, хворих на запальні захворювання пародонту .....	79
2.3.2. Дослідження стоматологічного статусу обстежених пацієнтів....	89

2.3.3. Характеристика хворих на хронічний катаральний гінгівіт та генералізований пародонтит початкового – I ступенів на тлі гепатобіліарної патології залежно від лікування .....	92
2.4. Клініко-лабораторні дослідження.....	96
2.5. Статистичні методи обробки результатів .....	99
<b>РОЗДІЛ 3. СТАН ПАРОДОНТУ У ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ГЕПАТИТОМ.....</b>	<b>100</b>
3.1. Результати дослідження антилізоцимної активності гепатотоксинів.....	100
3.2. Токсичний гепатит.....	102
3.3. Дисбіотичний гепатит .....	112
3.4. Ендотоксиновий гепатит.....	117
Висновки до розділу 3.....	123
<b>РОЗДІЛ 4. РОЗРОБКА РЕЦЕПТУРИ І ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПОЛІФУНКЦІОНАЛЬНИХ АНТИДИСБІОТИЧНИХ ЗАСОБІВ .....</b>	<b>125</b>
Висновки до розділу 4.....	129
<b>РОЗДІЛ 5. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ПРОФІЛАКТИКА І ТЕРАПІЯ ПАРОДОНТИТУ ПРИ ГБП.....</b>	<b>131</b>
5.1. Антидисбіотична профілактика і терапія пародонтиту на тлі токсичного гепатиту за допомогою поліфункціональних антидисбіотичних засобів .....	131
5.2. Вплив поліфункціональних антидисбіотичних засобів на стан пародонту у щурів з експериментальним неалкогольним стеатогепатитом .....	139
5.3. Експериментальна профілактика і терапія пародонтиту при гепатиті на тлі дисбіозу за допомогою фітопрепаратів .....	148
5.4. Пародонтопротекторна дія флаван- і лецитинвмісних гепатопротекторів у щурів, які отримували переокиснену соняшникову олію (ПСО) .....	157

Висновки до розділу 5.....	169
РОЗДІЛ 6. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАСОБІВ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ІЗ ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ПАРОДОНТУ З ГЕПАТОБІЛІАРНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ.....	170
6.1. Клінічна характеристика хворих на запальні захворювання пародонту на тлі гепатобіліарної патології.....	170
6.2. Результати обстеження стану тканин пародонту у хворих на ЗЗП з та без патології гепатобіліарної системи та у осіб з інтактним пародонтом .....	176
6.3. Індексна характеристика стану тканин пародонту у тютюнозалежних хворих на ЗЗП на тлі патології гепатобіліарної системи .....	178
6.4. Індексна характеристика стану тканин пародонту у наркозалежних хворих на ЗЗП на тлі патології гепатобіліарної системи.....	180
6.5. Визначення печінкових маркерів у сироватці крові, біофізичних та біохімічних показників ротової рідини осіб з інтактним пародонтом, хворих на ЗЗП та хворих на ЗЗП на тлі ГПБ.....	184
6.6. Ефективність лікування запропонованою схемою хворих на ЗЗП на тлі гепатобіліарної патології.....	203
Висновки до розділу 6.....	248
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ .....	250
ВИСНОВКИ .....	259
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....	262
ДОДАТКИ .....	

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І  
ТЕРМІНІВ

АДЗ	– антидисбіотичний засіб
АЛА	– антилізоцимна активність
АлАТ	– аланінамінотрансфераза
АсАТ	– аспаргатамінотрансфераза
АПІ	– антиоксидантно-прооксидантний індекс
ВЖР	– високожировий раціон
ГБП	– гепатобіліарна патологія
ГБС	– гепатобіліарна система
ГП	– генералізований пародонтит
ЗБ	– загальний білірубін
ЗЗП	– запальні захворювання пародонту
ЗПА	– загальна протеолітична активність
КЛА	– казеїнолітична активність
КФ	– кисла фосфатаза
ЛПС	– ліпополісахарид
ЛФ	– лужна фосфатаза
МБ	– мікробіота
МДА	– малоновий діальдегід
МІ	– мінералізуючий індекс
НАСГ	– неалкогольний стеатогепатит
НВА	– науково-виробнича асоціація
ПОЛ	– перекисне окиснення ліпідів
ПСО	– пероксидна соняшникова олія
ППЛ	– продукти пероксидації ліпідів
СД	– ступінь дисбіозу
ТГ	– токсичний гепатит
ХБХ	– хронічний безкам'яний холецистит



ХКГ	–хронічний катаральний гінгівіт
ХТГ	–хронічний токсичний гепатит
ТГ	–токсичний гепатит
Ш-П	– розчин Шиллера-Писарева
ЦП	– цироз печінки
ЧС	– число Свракова
CCl <sub>4</sub>	– тетрахлорметан
IgA	– імуноглобулін А
PBI	– індекс кровоточивості ясен
PMA	– папілярно-маргінально-альвеолярний індекс
S-L	–індекс Silness-Loe

## ВСТУП

**Актуальність теми.** На сьогодні патологія пародонту є найроповсюдженішою проблемою серед стоматологічних захворювань, незважаючи на те, що постійно вивчається патогенез їх виникнення та удосконалюються методи їх профілактики та лікування [12, 27, 184].

В останнє десятиріччя з'явилося достатньо багато даних, які свідчать про значний вплив захворювань різних органів та систем організму людини на розвиток патологічних процесів порожнини рота [3, 4, 68]. Зокрема, частіше страждають тканини порожнини рота у пацієнтів з комплексною недостатністю гепатобіліарної системи [177, 272].

Відтак, у розвитку стоматологічних захворювань та їх перебігу важливу роль відіграє стан найважливішого метаболічного органу організму людини – печінки, що знайшло своє визначення в гепато-оральному синдромі [151, 354].

Однак, як показали дослідження останніх років, у патогенезі гепато-рального синдрому вирішальну позицію займають не метаболічні порушення, а неспроможність печінкою здійснити антимікробну функцію [155], реалізація якої полягає у створенні бар'єру по відношенню до бактерій та продуктів їх життєдіяльності, що потрапляють з кишечника [345, 505].

Недостатня ефективність антимікробної функції печінки посідає центральне місце в розвитку дисбіотичного синдрому, який проявляється бактеріємією, ендотоксинемією та системним запаленням [177, 370, 499]. Встановлено, що саме дисбіотичний синдром є першопричиною розвитку більшості неінфекційних захворювань, включаючи також і стоматологічні, зокрема запальні та дистрофічно-запальні процеси в пародонті [344, 503].

Для профілактики дисбіотичного синдрому використовують антидисбіотичні засоби, до яких відносять про- і пребіотики, а також їх комбінації (синбіотики) [34, 35, 36, 158].

Існує низка праць, в яких встановлена здатність про- і пребіотиків протидіяти розвитку патології пародонту [160, 221]. На жаль, про- і пребіотики впливають лише на одну з складових дисбіотичного синдрому, а саме на дисбактеріоз, під яким розуміють порушення видового і кількісного складу ендогенної (головним чином, кишкової) мікробіоти [32]. На інші складові дисбіотичного синдрому (порушення бар'єрної функції слизової оболонки кишечника та печінки, недостатній рівень неспецифічного імунітету і антизапальних систем організму) про- і пребіотики мало впливають і це вимагає використовувати засоби, що впливають на вищеперелічені складові патогенезу дисбіотичного синдрому.

Саме ця обставина стала обґрунтуванням для розробки поліфункціональних антидисбіотичних засобів, здатних впливати не лише на дисбактеріоз, але і на стан кишечника, печінки, системи неспецифічного імунітету та антизапальних систем організму.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідних робіт ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» за темами:

1. Дослідити порушення стану тканин ротової порожнини при системній ендотоксинемії і розробити методи їх корекції (ДР № 0112U000511).
2. Дисбіотичні аспекти патогенезу і профілактики стоматологічних ускладнень за умов імунодефіциту (ДР № 0114U000379).
3. Вивчити дисбіотичні аспекти патогенезу і антидисбіотична профілактика неінфекційних захворювань, включаючи стоматологічні (ДР № 0117U007012)

Здобувач була співвиконавцем окремих розділів зазначених тем.

**Мета дослідження** – обґрунтувати дисбіотичну концепцію патогенезу хронічного катарального гінгівіту та генералізованого пародонтиту початкового – I ступеня хронічного перебігу у хворих з гепатобілірною патологією і на цій основі запропонувати застосування поліфункціональних

засобів, які володіють антиоксидантною, протизапальною, мембранопротекторною, антидисбіотичною та гепатопротекторною дією, в комплексному їх лікуванні та профілактиці.

**Основні завдання роботи:**

1. Дослідити стан антимікробної функції печінки за умов дії експериментальних пошкоджуючих чинників.
2. Дослідити розвиток дисбіозу в пародонті щурів з експериментальною патологією печінки.
3. Визначити вплив порушення антимікробної функції печінки на стан запальних процесів в пародонті експериментальних тварин.
4. Обґрунтувати розробку поліфункціональних антидисбіотичних засобів з вмістом біофлавоноїдів, пребіотиків, лізоциму, що володіють антиоксидантною, протизапальною, мембранопротекторною, антидисбіотичною та гепатопротекторною дією.
5. Дослідити лікувально-профілактичну дію нових засобів на стан пародонту в умовах експериментального гепато-орального синдрому.
6. Провести клінічні дослідження лікувально-профілактичної дії найефективніших поліфункціональних антидисбіотичних засобів, що володіють антиоксидантною, протизапальною, мембранопротекторною, антидисбіотичною та гепатопротекторною дією у хворих на запальні захворювання пародонту на тлі гепатобіліарної патології.

**Предмет дослідження:** оцінка ефективності комплексного лікування хворих із запальними захворюваннями пародонту на тлі гепатобіліарної патології.

**Об'єкти дослідження:** запальні захворювання пародонту у хворих з гепатобіліарною патологією.

**Методи дослідження:** експериментальні – для вивчення впливу захворювань гепатобіліарної системи на тканини пародонту та обґрунтування застосування «Леквіну» з метою корекції стану пародонту, клінічні –

обстеження хворих з використанням індексної оцінки стану тканин пародонту; біофізичні; біохімічні методи дослідження визначення маркерів запалення та дисбіозу; статистичні – для об'єктивізації отриманих даних.

**Наукова новизна отриманих результатів.** На основі багатопланових досліджень запропонована та обґрунтована дисбіотична концепція патогенезу захворювань пародонту у хворих з порушеннями гепатобіліарної системи.

Уперше виявлено, що у хворих з захворюваннями пародонту супутня патологія гепатобіліарної системи складає 70,9 %.

В експерименті встановлено обов'язкове порушення антимікробної функції печінки за умов дії класичних гепатотоксикантів (тетрахлорметан, гідразин), за умов кишечного дисбіозу і ендотоксинемії, а також при споживанні деяких продуктів харчування (високопальмітинових жирів, термічно обробленої соняшникової олії), про що свідчить зростання активності уреазы та значне зниження активності лізоциму у сироватці крові піддослідних тварин.

Показано, що у щурів з експериментальними гепатопатіями ступінь дисбіозу в тканинах пародонту зростає в 3,5-7 разів.

Встановлено, що в розвитку дисбіозу вирішальну роль може відігравати зниження активності лізоциму – одного з основних факторів неспецифічного імунітету, про що свідчить зниження його активності з  $372,0 \pm 23,0$  од/л до  $147,0 \pm 23,0$  од/л в яснах щурів з токсичним гідразиновим гепатитом.

За питомою антилізоцимною активністю з усіх досліджених патогенів найактивнішим виявився ліпополісахарид (кишечний ендотоксин), який за цим показником в десятки разів перевищив стандартний гепатотоксин тетрачлорметан.

Визначена поліфункціональність дії рослинних поліфенолів, зокрема, біофлавоноїдів (Р-вітамінних сполук): позитивно впливають на стан кишкової мікробіоти, на стан антимікробної функції печінки і слизової оболонки

кишечника, відновлюють активність лізоциму і володіють протизапальною і антиоксидантною активністю.

Вперше встановлено пригнічення мінералізуючої активності кісткової тканини пародонту за умов гепатобілярної патології (на 38,3 %) та обґрунтована ефективність застосування поліфункціональних антидисбіотичних засобів для відновлення цієї функції.

Результати клінічних досліджень відображають негативний вплив гепатобілярної патології на показники пародонтальних індексів. Показник числа Свракова у хворих на запальні захворювання пародонту на тлі гепатобілярної патології вірогідно перевищував (в 9,1 рази) показники у пацієнтів групи порівняння та у осіб з інтактним пародонтом без соматичної патології. У хворих з неалкогольний стеатогепатитом даний показник становив  $2,06 \pm 0,11$  бала.

Встановлено найвищі показники гігієнічних індексів Silness-Loe ( $1,89 \pm 0,02$  бала) і Stallard ( $2,13 \pm 0,02$  бала) у хворих на неалкогольний стеатогепатит, що вірогідно перевищувало дані у групах порівняння та у групі осіб з інтактним пародонтом.

Встановлено, що результати визначення індексу РМА були найвищими у групах осіб із гепатобілярною патологією: у групі хворих на хронічний безкам'яний холецистит –  $51,02 \pm 0,55$  %, у групі хворих на хронічний токсичний гепатит –  $52,84 \pm 0,57$  % та у групі хворих на неалкогольний стеатогепатит –  $55,35 \pm 0,83$  %, які вірогідно ( $p < 0,05$ ) перевищували аналогічний показник у групі порівняння (особи із запальними захворюваннями пародонту без патології білярного тракту –  $40,77 \pm 0,60$  %).

Виявлено, що найвищий показник індексу кровоточивості (РВІ) складає  $1,89 \pm 0,01$  бала у групі хворих на стеатогепатит неалкогольного генезу, а найнижчий ( $1,21 \pm 0,03$  бала) – у хворих із захворюваннями пародонту без соматичної патології.

Запропонована низка поліфункціональних антидисбіотичних засобів: «Леквін», «Лекасил», «Лізоцим-форте», з яких при дослідженні на різних моделях гепато-орального синдрому найефективнішими виявився «Леквін», що володіє антиоксидантною, протизапальною, мембранопротекторною, антидисбіотичною та гепатопротекторною дією.

Доведено, що розпрацьовані нові поліфункціональні антидисбіотичні засоби «Леквін» і «Лекасил» володіють пародонтопротекторною і гепатопротекторною активністю.

Уперше теоретично обґрунтована доцільність, підтверджена в експериментальних та клінічних умовах ефективність застосування препарату «Леквін» в комплексному лікуванні та профілактиці хронічного катарального гінгівіту і генералізованого пародонтиту початкового – I ступеню хронічного перебігу у хворих на гепатобіліарну патологію.

**Практичне значення отриманих результатів.** Результати дослідження взаємозв'язку запальних захворювань пародонту та патології гепатобіліарної системи є важливими в організації стоматологічної допомоги хворим. Отримані дані дослідження патогенетичних механізмів розвитку захворювань пародонту дозволяють оцінити вплив патології гепатобіліарної системи.

Розроблено нові експериментальні моделі гепато-орального синдрому з використанням комбінації гепатотоксикантів і антибіотика лінкоміцину, з утриманням тварин на високожировому раціоні з використанням високопальмітинових або пероксидних жирів на тлі кишечного дисбіозу, а також за умов експериментальної ендотоксинемії.

Запропонована оптимальна схема лікування хронічного катарального гінгівіту та генералізованого пародонтиту початково-I ступеню у хворих на гепатобіліарну патологію, яка включає таблетовану форму засобу, що володіє антиоксидантною, протизапальною, мембранопротекторною, антидисбіотичною та гепатопротекторною активністю – «Леквін» та мукозоадгезивний гель «Леквін».

Розроблені методичні рекомендації щодо використання оральних гелів для профілактики та лікування запальних захворювань пародонту у хворих на гепатобіліарну патологію.

Результати, що отримали під час досліджень, використовуються у лікувальній роботі та в навчальному процесі у Стоматологічному медичному центрі та на кафедрах стоматологічного профілю ЛНМУ ім. Данила Галицького; на кафедрі терапевтичної стоматології Інституту стоматології НМАПО ім. П. Л. Шупика; на кафедрі терапевтичної стоматології ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського; на кафедрі терапевтичної стоматології ВДНЗУ «УМСА», м. Полтава; КНП „Стоматологічна поліклініка № 4”, м. Львів; КНП „Стоматологічна поліклініка № 1”, м. Львів; Стрийській міській стоматологічній поліклініці; Стоматологічній поліклініці м. Сколе Львівської області; стоматологічній поліклініці Золочівської ЦРЛ Львівської області.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертанткою проведено інформаційно-патентний пошук і разом з науковим консультантом визначена мета і основні завдання роботи. Дисертантка виконала усі експериментальні дослідження, в проведенні яких певну участь брали працівники лабораторії біохімії ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України»<sup>1</sup>. Дисертантка є співавтором розробки рецептури та нормативної документації на клінічне застосування препарату «Леквін».

Дисертантка самостійно провела клінічні дослідження, провела аналіз отриманих результатів, оформила для публікації наукові статті, заявки на патенти, підготувала методичні рекомендації та самостійно написала усі розділи дисертації, сформулювала наукові положення та основні висновки роботи.

**Апробація результатів дисертації.** Основні результати роботи доповідалися та обговорювалися на Республіканській науково-практичній

---

<sup>1</sup> автор висловлює щирю подяку працівникам лабораторії за допомогу при проведенні досліджень.



конференції «Актуальные проблемы медицины», присвяченій 25-річчю заснування закладу освіти «Гомельский государственный медицинский университет» (Гомель, 2015), Національному конгресі патофізіологів України «Патофізіологія і фармація: шляхи інтеграції» (Харків, 2016), VI Międzynarodowa Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Lekarzy Dentystów «Między funkcją a estetyką» (Lublin, 2018), наукових конференціях «Бюллетень XVI и XVII чтений им. В.В. Подвысоцкого (Одеса, 2017, 2018), VIII Міжнародному медичному конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (Київ, 2019).

**Публікації.** . Основні результати дисертаційної роботи викладено у 30 наукових працях, із них 17 статей у наукових фахових виданнях України (в тому числі 4 статті у журналі з індексом Web of Science, Crossref, Index Copernicus, Google Scholar), 4 статті у наукових виданнях інших країн (в тому числі 1 огляд літератури), 1 монографія (у співавторстві), 1 патент України на корисну модель, 7 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій, конгресів різних країн.

**Структура та обсяг дисертації.** Результати роботи викладено на 314 сторінках комп'ютерного тексту. Дисертація складається з вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали і методи дослідження», чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, переліку використаної літератури (506 джерел, з них 347 написано кирилицею та 159 – латиницею) і додатків. Дисертація містить 63 таблиці, проілюстрована 40 рисунками.

## РОЗДІЛ 1

# ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТУ ІЗ ПАТОЛОГІЄЮ ГЕПАТОБІАРНОЇ СИСТЕМИ ТА МЕТОДИ ЇХ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ (Огляд літератури)

### 1.1. Етіологія та патогенез захворювань пародонту

Із кожним роком захворювання тканин пародонту прогресують, охоплюючи від 65 % до 95 % населення земної кулі і різко поширюється серед осіб молодого віку [24, 55, 64, 74, 78, 455, 461]. За даними низки авторів захворювання пародонту зустрічаються у 90 % дорослого населення (старших 35 років), серед загальної структури стоматологічних захворювань їх поширеність досягає максимально 85 %, значна частина яких припадає на запальні захворювання пародонту [78, 122, 129, 381, 396, 424, 435]. Україна належить до країн зі значною поширеністю даної патології, яка залежить від регіону та віку обстежених і досягає 85-95 % [42, 129]. Ранні ознаки захворювань пародонту частіше проявляються у віці між 10 та 20 роками, а значна деструкція тканин пародонту, зазвичай, спостерігається після 40 років [27, 95, 129, 188, 409].

Накопичення епідеміологічних і клінічних даних зумовило формування гіпотези: у розвитку і прогресуванні захворювань пародонту істотна роль належить певним чинникам ризику. Патогенез уражень тканин пародонту полягає у зв'язку між патогенними чинниками і початковим станом пародонту, що визначається резервними можливостями організму [55, 142, 181, 197, 389, 411, 457].

Захворювання пародонту – одна з актуальних проблем сучасної стоматології, медична і соціальна гострота якої зумовлена ослабленням функції зубощелепового апарату, а отже, порушенням травлення, обмінних процесів,

інфікуванням і сенсibiliзацією організму, небезпекою утворення джерела хроніосепсису і нервово-психічними розладами, що призводять до зниження працездатності [34, 64, 276, 444, 470, 472, 497].

Відомо, що хвороби тканин пародонту у п'ять разів частіше призводять до часткової вторинної адентії, ніж карієс та його ускладнення [78, 122, 406, 412, 480]. Захворювання пародонту мають властивість розвиватися під впливом як місцевих так і загальних чинників, а також поєднаного впливу місцевих і загальних (ендогенних) факторів на тлі зміненої реактивності організму [122, 351, 378, 391, 484, 498]. Тому, фактори розвитку захворювань пародонту поділяють на три групи: 1) стан зубного нальоту (біоплівки) і продуктів життєдіяльності мікроорганізмів у цих утвореннях [123, 132, 222, 425]; 2) фактори порожнини рота, здатні посилювати чи послаблювати пародонтопатогенний потенціал мікроорганізмів і продуктів їхнього обміну [81, 407]; 3) загальні (системні) фактори, що регулюють метаболізм тканин порожнини рота, від яких залежить відповідна реакція макроорганізму і пародонтального комплексу на патогенний вплив [317]. Ці захворювання можуть мати запальне, травматичне, неопластичне, генетичне або метаболічне походження [355, 365, 401, 414].

Порожнина рота є унікальною екосистемою, у якій найрізноманітніші мікроорганізми формують постійну мікробіоту. Багатство харчових ресурсів, постійна вологість, оптимальне значення рН і температури створюють сприятливі умови для адгезії, колонізації та розмноження мікроорганізмів [30, 202, 318, 326, 383, 402].

Поява мікробів в організмі людини відбувається ще на ембріональній стадії, а наймасивніше заселення мікроорганізмами новонародженої дитини проходить в момент пологів [97, 314, 211, 325, 379, 422, 492].

Ротова порожнина, як і всі зовнішні поверхні тіла та кишечник, заселена мікроорганізмами, що живуть у симбіозі з корисною мікробіотою господаря. Мікробіота ротової порожнини містить сотні видів аеробних та анаеробних

бактерій. Ці мікроорганізми живуть на поверхні зубів у складі комплексних, змішаних, взаємозалежних колоній у біоплівках, які щільно прилягають до зуба в глибших шарах і більш рухливі в поверхневому шарі [202, 320, 380, 408, 423]. Компенсаторні властивості симбіонтної мікробіоти не безмежні і під впливом різних факторів екзогенного або ендогенного характеру динамічна рівновага між нормальними і патогенними мікроорганізмами може бути порушена. У результаті чого відбувається різке пригнічення представників нормальної мікробіоти та розвивається дисбіоз, тобто якісні та/або кількісні зміни резидентної мікробіоти [113, 211, 320, 441].

Види мікроорганізмів, що виявлені у біоплівці, варіюють не тільки у різних пацієнтів, але навіть в одного пацієнта у різних ділянках порожнини рота. Рання дентальна біоплівка (1-2 дні) представлена в основному грампозитивними і менше грамнегативними коками і паличками. На 2-4-й день у біоплівці збільшується кількість грамнегативних коків і паличок, з'являються веретеноподібні бацили і ниткоподібні організми. На 4-9-й день склад мікробіоти ще більше урізноманітнюється, збільшується кількість рухливих бактерій (спірил і спірохет) [73, 80, 207, 320].

Мікробний зубний наліт і продукти його життєдіяльності є важливою ланкою в ланцюзі факторів, що викликають запальні та деструктивні зміни в тканинах пародонту. Склалася думка про існування колоній асоціативної пародонтопатогенної мікробіоти, яка проявляє свою найвищу активність у зубоясенних борознах і пародонтальних кишнях. Дослідження культур показують, що більш ніж 500 різних видів мікробів можна знайти в дентальних бляшках [117, 132, 207]. Особливого значення надають грамнегативним анаеробам, бактероїдам, фузобактеріям, спірохетам, актиноміцетам, анаеробним кокам [80, 346, 427]. Як тільки зубні бляшки дозрівають до стану, що асоціюється з пародонтитом, число грамнегативних і анаеробних бактерій збільшується [312, 314, 500, 506].

Мікробіота у різних ділянках порожнини рота відрізняється. Окрім слини (тут кількість мікроорганізмів досягає 750 млн в 1 мл), бактерії розташовуються у таких зонах: у зубних бляшках, на коронках зубів, у гінгівальних борознах, на спинці язика (особливо у задніх його відділах). Основне місце накопичення бактерій є пародонтальні кишень, зубні відкладення та каріозні порожнини [116, 133, 407, 430, 448, 450, 466, 482, 488].

По своєму впливу на макроорганізм усі мікроби, що заселяють людський організм, можна поділити на три групи [173]:

- Індігенна, аутохтонна, пробіотична мікробіота (біфідумбактерії, лактобактерії, ряд стрептококів), яка виявляє позитивний вплив на стан макроорганізму. Ця група складає близько 98-99 % усіх мікробів.
- Умовно-патогенна мікробіота (УПМ) (стафілококи, ентерококи, ентеробактерії та інші), яка здатна, в певних випадках, викликати патологічні явища в організмі. Їх кількість менша 2 %.
- Патогенна мікробіота, яка продукує токсини і майже завжди негативно впливає на макроорганізм, викликаючи інфекційні захворювання [149].

Кількісний склад мікроорганізмів залежить від багатьох чинників, серед яких такі, як склад слини та інтенсивність її утворення, морфологія порожнини рота, гігієнічний стан, наявність соматичних захворювань та ін. [76, 414]. Зміна складу мікроорганізмів також залежить від характеру та якості харчування: надлишок в їжі вуглеводів приводить до збільшення кількості кислотоутворюючих мікроорганізмів, а надлишок білків - навпаки [145, 376, 384, 426]. Зниження в харчуванні кількості вітамінів також призводить до зміни мікробіоценозу [147, 485].

Перевага в пародонтальних кишнях грамнегативних мікроорганізмів над грампозитивними стала підставою поділити їх на шість груп [479]: червоний, жовтий, зелений, блакитний, помаранчевий і пурпуровий комплекси [206]. Для пародонту найбільш патогенними є мікроорганізми «червоного» комплексу: *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus* або *Tannerella forsythia*,

*Treponema denticola*. Присутність цього комплексу зумовлює сильну кровоточивість ясен і швидкий перебіг деструктивних процесів в пародонті. Взаємодія мікроорганізмів червоного комплексу має дуже агресивний вплив на пародонт [133].

Зелений комплекс являє собою поєднання пародонтопатогенних: *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Campylobacter concosus*, *Eikenella corrodens*. Основним фактором вірулентності *A. actinomycetemcomitans* є лейкотоксин, що викликає лізис нейтрофілів. Це поєднання мікробів може стати причиною, як захворювань пародонту, так і інших запальних уражень слизової оболонки порожнини рота [257].

У «блакитний» комплекс входить рід *Actynomices*. Стрептококи входять у «жовту» групу: (*S. mitis*, *S. israelis*, *S. sanguis*). У «пурпурову» групу входять: *Actynomices odontoliticus*, *Veilonella parvula*. Висока патогенність притаманна також помаранчевому комплексу: *Campylobacter rectus*, *Campylobacter showae*, *Eubacterium nodatum*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia* (продукує фосфоліпазу А, порушує цілісність мембран епітеліальних клітин, є активним продуцентом гідролітичних протеаз, що розщеплюють білки пародонтальних тканин і тканинної рідини на поліпептиди, тому грає головну роль в утворенні пародонтальних абсцесів), *Prevotella nigrescens*, *Peptostreptococcus micros*, *Prevotella intermedia* [118, 257].

Виділення цих комплексів не означає, що в їх склад входять тільки перераховані види мікроорганізмів, але саме ці групи видів є найстійкішими. На підставі дослідження причинного зв'язку між деякими видами мікроорганізмів і деструктивними хворобами пародонту [116, 264], були сформульовані дві основні точки зору з приводу патогенезу захворювань пародонту: перша – певні збудники бактеріальної природи, що викликають ураження тканин пародонту; друга – до розвитку пародонтиту призводить дисбаланс захисно пристосувальних механізмів організму [14, 73, 257].

Потрібно врахувати, що ясенний бар'єр має цілий ряд особливостей, пов'язаних із будовою слизової цього компонента пародонту. Епітелій сулькулярного відділу ясен, розташований навколо шийки зуба, не має зроговілих клітин. Відстань між епітеліальними клітинами цього відділу більша, ніж в інших відділах слизової оболонки ясен. Ці фактори зумовлюють більш високу проникливість епітелію для мікробних токсинів і лейкоцитів [277].

Багато дослідників вважають, пріоритетними для розвитку захворювань тканини пародонту наступні чинники: стаття, куріння, вживання алкоголю та наркотичних середників (спосіб життя), робота на шкідливому виробництві; діабет, захворювання шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи [275, 303]; ожиріння та метаболічний синдром; остеопороз, нестача кальцію та вітаміну D; стрес[3, 90, 96, 102, 104, 105, 112, 115, 120, 121, 135, 281, 292, 363, 468, 478].

Для розвитку запальних захворювань пародонту необхідні два фактори – наявність бактерій і сприйнятливність організму. Імунозапальна реакція, яка розвивається в тканинах ясен і пародонту у відповідь на хронічну присутність бактерій зубного нальоту, призводить до руйнування структурних елементів пародонту і, в кінцевому підсумку, до появи клінічних ознак пародонтиту. Ризик виникнення пародонтиту пов'язаний із запаленням ясен у відповідь на нагромадження бляшок [44, 56, 287]. Відповідь організму є важливим фактором патогенезу, проте як гіпо- так і гіперреактивність певних патогенетичних шляхів можуть спричинити підвищення деструкції тканин [27, 204, 218, 280, 287].

Після формування пародонтальної кишені, яка наповнюється бактеріями, ситуація стає незворотною. Відбувається проліферація епітелію ясен, і навіть якщо лікування усуває запальний процес і кісткова та сполучна тканини частково регенерують, повне їх відновлення є неможливим. Без відповідного лікування активний пародонтит призводить до втрати зуба [131, 236, 347].

Одним із головних патогенетичних факторів, які призводять до патології тканин пародонту, є порушення регіонарної гемодинаміки та мікроциркуляції. Особливого значення порушення мікроциркуляції набуває у разі розвитку пародонтиту на тлі цукрового діабету. Перебіг запального процесу в пародонті ускладнюється виникненням специфічного для цукрового діабету ураження мікросудин – мікроангіопатії [120, 138, 243].

Важливими моментами патогенезу пародонтиту є також розлади фермент-інгібіторних систем, біокоагуляційна дистрофія, гіпофункція жувальної системи. Значну роль відводять центральній і периферичній нервовій системі, порушенням обміну, пародонтопатогенній дії ліпідних медіаторів та розладам ендокринної системи [7, 224, 241].

Незаперечним є факт включення імунологічних механізмів у розуміння етіології і патогенезу патології пародонту. Як тканини організму, так і бактерії пародонтальної біоплівки вивільняють протеолітичні ферменти, які пошкоджують тканини. Вони продукують хемотаксичні фактори, що притягують поліморфноядерні лейкоцити в тканини; якщо процес продовжується, ці клітини виділяють ферменти, які розщеплюють тканини. Мікробні антигени викликають як гуморальну антитілоопосередковану, так і клітиноопосередковану імунні відповіді. Ці відповіді зазвичай мають захисний характер, але тривала мікробна інвазія за наявності вищезгаданих факторів ризику призводить до руйнування м'яких і твердих тканин. Гістологічно непрогресуючі запальні вогнища, як правило, складаються в основному з Т-лімфоцитів і макрофагів. Це дає змогу припустити, що в даному випадку клітинна відповідь може контролювати хворобу. При деструктивних пошкодженнях переважають В-лімфоцити і плазматичні клітини. Це дозволяє стверджувати, що гуморальний імунітет не завжди є ефективним [249].

Розвиток і перебіг патологічного процесу, ефективність лікування та вторинна профілактика хвороб пародонту значною мірою залежать від стану і кооперативної взаємодії різних типів клітин. За сучасним тлумаченням,



пусковим механізмом розвитку багатьох видів патології в організмі є структурно-функціональні порушення біологічних мембран, оскільки вони виконують або мають відношення до всіх функцій на молекулярно-клітинному рівні. Одними з найбільш чутливих до дії різних патогенних факторів є ліпіди мембран, що підтримують постійність і стабільність їх молекулярної організації. Навіть незначні зміни рівноваги між фазами ліпідів можуть порушувати конформаційні переходи структурних компонентів мембран, викликати зміни їх проникності, впливати на функціональну активність їх білків, значної кількості рецепторів, ферментів. Одним із механізмів виникнення і перебігу генералізованого пародонтиту є гіперактивація пероксидного окислення ліпідів [191]. Зі зниженням захисних властивостей антиоксидантної системи, наростання продуктів пероксидації призводить до ультраструктурних пошкоджень мембран і, як наслідок, до руйнування цитоскелета і погіршення транспорту речовин у тканинах пародонту [119, 141].

Поряд із неферментним автоокисленням у тканинах пародонту відбувається ферментне окислення полієнових жирних кислот ліпідного бішару мембран фосфоліпазами, зокрема фосфоліпази  $A_2$  (ФЛА<sub>2</sub>). Продукти розпаду арахідонової кислоти циклооксигеназного і ліпоксигеназного типів із прозапальними властивостями, разом з детергентними лізофосфоліпідами, порушують мікроциркуляцію, проявляють мембранотоксичну дію і призводять також до виникнення дистрофічного і запального процесів у тканинах пародонту [119].

## 1.2. Ураження тканин пародонту у хворих із соматичною патологією

Оскільки захворювання пародонту виникають внаслідок низки причин, передумовою їх розвитку можуть бути зміни в різних органах і системах організму людини. Численні дослідження доводять, що розвиток і перебіг хвороб пародонту патогенетично тісно пов'язаний із системною патологією

організму і є вторинними відносно системних процесів в організмі, що лежать в основі ряду захворювань внутрішніх органів [7, 10, 68, 69, 91, 92, 126, 129, 175, 241]. Патологічні процеси внутрішніх органів і систем зумовлюють значну поширеність та переважно швидкопрогресуючий та генералізований перебіг захворювань пародонту [33, 131, 224, 333, 367]. У свою чергу патологія пародонту є пусковим механізмом у розвитку сепсису порожнини рота, що спричинює виникнення 85 % загальносоматичних захворювань, які поєднані з патологією пародонту, адже патологічний процес у будь-якому органі чи системі знаходиться в патогенетичному поєднанні із запальним процесом у порожнині рота [38, 70, 91, 129, 216, 324].

Усунення стоматогенних вогнищ інфекції має неабияке значення в розвитку загальних захворювань організму та сприяє зворотному розвитку цих хвороб. Саме через це вогнище інфекції в пародонті слід розглядати як джерело аутоінфекції та аутоінтоксикації всього організму [26, 235, 255, 316].

Безпосередній вплив на стан тканин пародонту у пацієнтів мають ендокринні захворювання [260, 372, 415, 419], остеопороз [112, 363], нефрологічні захворювання [6, 67] ревматичні захворювання [13, 18, 358], захворювання шлунково-кишкового тракту [8, 190, 196, 208], гепатобіліарної системи [128, 257, 413, 474, 486, 494], серцево-судинні захворювання [20, 22, 142, 225, 371, 451, 490]. Для поєднаних патологій характерним є те, що вони можуть ускладнювати одна одну [26]. Одна з найбільш поширених причин резистентності генералізованого пародонтиту до місцевого лікування – наявність у хворого не діагностованої супутньої патології, що значно знижує ефективність пародонтологічного лікування [129].

Ендокринологічні аспекти стоматологічних захворювань, відображені в ряді фундаментальних наукових досліджень. Встановлено тісний взаємозв'язок захворювань органів порожнини рота з патологією ендокринної системи (гіпотиреоз, цукровий діабет) [33, 224, 260]. Цукровий діабет зачіпає всі етапи

етіопатогенезу запальних захворювань пародонту, включаючи бактеріальну інвазію, репаративні процеси, кровообіг, метаболізм в тканинах пародонту [129, 195, 243, 419]. Гіперглікемія і гіперліпідемія спричиняють метаболічні зміни, які ускладнюють бактеріально індуковане запалення в пародонті [7, 10, 279]. У хворих на діабет порушується гемодинаміка і транскапілярний обмін у навкол зубних тканинах, тому патологія пародонту у них – це локальний прояв діабетичної мікроангіопатії, при якій настають виражені структурні зміни всіх компонентів зроговілого епітелію і стромы ясен. Висока концентрація глюкози в ротовій рідині в таких хворих створює умови для розмноження мікроорганізмів та утворення зубного каменю, і, навпаки, пародонтальна інфекція може несприятливо впливати на рівень глюкози в крові, а лікування зменшує ступінь бактеріального обсіменіння, сприяючи зниженню рівня глюкози в крові. Наявність гіпоглікемії також серйозно погіршує метаболічні процеси в пародонті, пришвидчуючи прогресування патології пародонту [129, 260, 279].

При захворюваннях пародонту різноманітні компоненти метаболічного синдрому виявляються значно частіше, ніж в осіб з інтактним пародонтом [72, 158]. Розвитку пародонтиту сприяє не тільки гіперглікемія, але і толерантна до глюкози гіперінсулінемія, що спостерігається при метаболічному синдромі [46, 129, 332]. У той же час інші дослідники вважають, що для розвитку генералізованого пародонтиту більш вагоме значення має гіперліпідемія, ніж гіперінсулінемія [158, 279].

На тлі захворювань щитоподібної залози, в тканинах пародонту переважають різні метаболічні порушення. Зокрема, у разі уражень пародонту на тлі гіпофункції щитоподібної залози спостерігається підвищення протеолітичної активності крові, посилення екскреції мінеральних компонентів, особливо кальцію і фосфору. Порушення обміну мінеральних речовин призводить до того, що у всіх хворих на дифузний токсичний зоб навіть на ранній стадії захворювання наявні дистрофічно-запальні зміни в пародонті

[279].

При гіперфункції щитоподібної залози патологія пародонту зустрічається в 98,7 % випадків та пов'язана зі зсувами в імунній системі і має виражений запальний характер зі значним порушенням метаболізму кісткової тканини [64, 129]. При аутоімунному тиреоїдиті переважає дифузний характер запальних змін у пародонті з частими загостреннями й агресивністю процесу, що призводить до передчасної втрати зубів [129, 279, 390].

Останнім часом особливу увагу у виникненні захворювань пародонту стали приділяти ролі патології кістково-м'язової системи, зокрема, деформуючим дорсопатіям. [126, 241, 279]. Оскільки пародонт утворений комплексом тканин, єдність яких зумовлено спільністю їх онтогенетичного розвитку, зміни, що відбуваються в кістковій тканині альвеолярного відростка в період її формування і впродовж всього життя, не можуть не впливати на інші складові пародонту [91, 175, 279]. Одним з провідних чинників в патогенезі захворювань пародонту є порушення кровопостачання та патологія обміну речовин з різкою затримкою процесів синтезу білка, що призводить до порушення трофіки тканин пародонту, зниження активності окислювально-відновних процесів і, як наслідок, дистрофічними змінами в кістковій тканині альвеолярних відростків щелеп [279].

Особливий інтерес у стоматологів викликає остеопороз – системне захворювання з групи метаболічних остеопатій [72]. Існує думка, що остеопорозні зміни в кістках скелета зачіпають і щелепні кістки, посилюючи деструкцію альвеолярної частини і відростка, а також сполучної тканини періодонта. Дослідження показали значне підвищення прогресії пародонтиту у пацієнтів з остеопенією [64, 359, 363].

Деякі дослідники відносять остеопороз до факторів ризику розвитку хронічного генералізованого пародонтиту у жінок в постменопаузальному періоді [219, 279, 360].

Під час вагітності дуже часто виявляється гінгівіт, який в деяких випадках переходить в пародонтит з серйозними деструктивними ураженнями тканин пародонту і альвеолярної кістки щелепи [129].

Однією, досить поширеною, формою комбінованої патології є ураження пародонту при захворюваннях сечовидільної системи. Низка авторів зазначають, що пародонтит і гінгівіт, а також інші вогнища одонтогенної інфекції часто поєднуються з захворюваннями нирок та сечовивідних шляхів [67, 279]. Існують праці, які доводять взаємний вплив запальних захворювань пародонту і захворювань нирок. На тлі даної патології у хворих на запальні захворювання пародонту спостерігається хронічна або епізодична бактеріємія. У дослідженнях, присвячених вивченню перебігу генералізованого пародонтиту на тлі сечокам'яної хвороби, встановлено, що патологія пародонту розвивається швидше й особливо агресивно – у молодому віці [67, 330, 364], оскільки інтенсивність запальних процесів у тканинах пародонту посилюється, особливо при оксалоурії. Через те, що в цих хворих переважає горизонтальний тип резорбції кісткової тканини, а в крові і ротовій рідині збільшується вміст іонізованого кальцію, у твердих тканинах зубів з'являється пористість, що збільшує ризик формування патології твердих тканин зубів і тканин пародонту в 2,8-26,0 разів. До основних чинників, що впливають на утворення зубних відкладень, відносяться порушення сольового обміну і зміни в організмі, викликані супутніми захворюваннями сечовидільної системи [67, 279, 332].

Шлунково-кишковий тракт і тканини пародонту перебувають у тісному анатомічному, нервовому і гуморальному взаємозв'язку. Захворювання пародонту при патології шлунково-кишкового тракту зустрічається у 68–90 % обстежених пацієнтів [38, 69, 70, 190, 361, 428]. Провідною ланкою у розвитку такої синтропії є порушення ряду регуляторних механізмів: дисбаланс імунної та ендокринної систем, порушення мікроциркуляції, нейрогуморальної регуляції, психосоматичних взаємин, зміни в метаболізмі сполучної тканини, мінеральному обміну та дефіцит вітамінів [190, 269, 409, 481]. Супутня

патологія травного тракту послаблює захисні сили організму і створює умови для зниження резистентності навколозубних тканин по відношенню до бактерій зубної бляшки і активації пародонтопатогенної мікробіоти [133, 319, 452]. Крім того, на тлі захворювань органів травлення порушується функціональна активність слинних залоз та динамічна рівновага процесів де- і ремінералізації емалі. Аналізуючи зв'язок захворювань пародонту та шлунково-кишкового тракту, більшість авторів встановили, що патологія органів травлення частіше передуює появі захворювань пародонту. Частота та інтенсивність захворювань пародонту збільшувалась пропорційно тривалості та тяжкості основного захворювання [328]. Через наявність взаємозв'язків між органами порожнини рота і гастро-дуоденальної зони розвиток гінгівіту та пародонтиту розглядають як наслідок захворювань шлунково-кишкового тракту, а саме: виразкової хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки, гастроезофагеальної рефлюксної хвороби, хронічного гастриту, панкреатиту, коліту [247]. Клінічне стоматологічне обстеження пацієнтів з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою показало, що зміни у тканинах пародонту наявні у 84 % випадків. При цьому у 67 % випадків реєстрували хронічний катаральний гінгівіт, а у 23 % хронічний генералізований пародонтит I-II ступенів тяжкості. [190, 208, 209]. Підтвердженням наявності тісного взаємозв'язку між порожниною рота і шлунково-кишковим трактом є виражена позитивна динаміка місцевих імунологічних показників у хворих з пародонтитом в результаті корекції дисбактеріозу кишечника та значне зменшення глибини пародонтальних кишень і часткова регенерація кісткової тканини пародонту при ортомолекулярній санації кишечника [133, 190]. Більшість авторів висловлює припущення про можливу схожість патофізіологічних і патоморфологічних процесів у слизовій оболонці шлунку і пародонті [68, 319]. Слід зазначити, що при виразковій хворобі шлунку та дванадцятипалої кишки створюються умови для виникнення запалення в пародонті, тому що має місце порушення низки регуляторних механізмів. Внаслідок цього послаблюється

резистентність організму, що призводить до розвитку гінгівіту і пародонтиту. Одна з причин швидкого прогресування запальних захворювань пародонту на тлі виразкової хвороби – збільшення в крові пацієнтів рівня кальційрегулюючих гормонів: паратиреоїдного і кальцитоніну. Припускають, що пусковим механізмом цього процесу є підвищене вироблення при виразковій хворобі гормонів шлунково-кишкового тракту (гастрину, холіцистокініну та ін.). Дані гормони сприяють збільшенню продукції кальцитоніну, і, відповідно, посиленню резорбтивних процесів у пародонті [126, 190]. При поєднанні виразкової хвороби і пародонтиту спостерігаються зрушення клітинного імунітету: зниження вмісту Т-лімфоцитів та їх функціональної активності [196]. При обстеженні ротової порожнини пацієнтів із дисбіозом кишечника в більшості випадків спостерігалась погана гігієна порожнини рота та наявність твердих та м'яких зубних відкладень, що є передумою виникнення запального процесу в пародонті [8, 124, 190, 266, 331, 334, 341].

У пацієнтів із захворюваннями печінки та жовчовивідних шляхів виявлене 100 % ураження тканин пародонту. Відзначається етіологічний зв'язок між хронічними захворюваннями печінки та маргінальним пародонтом. Зокрема, при хронічних гепатитах виявляється більша частота стоматологічної патології ніж у здорових осіб, а наявність цирозу печінки значно впливає на глибину пародонтальних кишень та втрату прикріплення [4, 129, 155, 170]. При цьому спостерігається значне ураження судин мікроциркуляторного русла, особливо капілярів у поєднанні з дистрофічними змінами в епітелії та стромі ясен [128, 152, 155, 343]. Захворювання пародонту виявлені в 97,4 % хворих неспецифічним виразковим колітом. Втягнення у патологічний процес органів, які зв'язані функціонально з товстим кишечником супроводжується порушенням їх діяльності. Захворювання травної системи призводить до зниження неспецифічної резистентності організму, що в свою чергу сприяє негативному впливу на пародонт та слизову оболонку мікробіоти, яка

знаходиться в порожнині рота. Існують дані в літературі, що кількісний та якісний склад мікробіоти порожнини рота залежить від реактивності організму [91, 129, 190].

Серцево-судинні захворювання, основою яких залишається атеросклероз, є найбільш поширеною причиною захворюваності та смертності дорослого населення всього світу [22, 225, 279, 456, 464]. Багаточисельні спостереження, підтверджують зв'язок між клінічно діагностованими захворюваннями пародонту та патологією серцево-судинної системи. [23, 275]. На клінічний перебіг запальних і дистрофічно-запальних захворювань пародонту суттєво впливають мікроциркуляторні порушення в його тканинах, які зумовлені наявністю у хворих ішемічної хвороби серця. Ці хвороби патогенетично пов'язані з розвитком змін усієї судинної системи, в тому числі ушкодженням судин зубо-щелепного апарату [68, 175, 279]. Розвитку патології пародонту може передувати також артеріальна гіпертензія, яка викликає лімфостаз і підвищену проникність капілярної стінки, що супроводжується вираженим набряком і кровоточивістю ясен [23, 279, 322].

Практично не існує таких захворювань в розвитку і перебігу яких не брала би участь вегетативна нервова система. В одних випадках вона є суттєвим фактором патогенезу, в інших активується вторинно, як правило на фоні багатьох психічних, неврологічних та загальносоматичних захворювань [10, 91, 175]. В останні роки з'явився ряд робіт, в яких встановлено, що однією з причин захворювань зубощелепової системи є поєднання судинних змін з порушенням вегетативної регуляції [225, 279].

Будь-яке стоматологічне втручання в ротовій порожнині спричиняє короткочасну бактеріємію, коли мікроорганізми ротової порожнини (умовно-патогенні чи патогенні) потрапляють у кровообіг. За наявності в такого пацієнта хронічного захворювання (ревматизму, ендокардиту тощо), це може викликати його загострення. Ризик негативного впливу різко зростає в разі захворювань пародонту. Підраховано, що при утворенні пародонтальних



кишень глибиною 3-4 мм виникає своєрідна виразкова поверхня площею від 30 до 40 см<sup>2</sup> [129]. Патогенні мікроорганізми та їхні токсини з пародонтальних кишень дуже легко і в значній кількості проникають у кровообіг, тобто, стан бактеріємії стає постійним [26]. Окрім того, вони можуть аспіраційно проникнути з ротової порожнини в органи травлення та дихальні шляхи, де колонізуються і виділяють цитокіни, що може призвести до виникнення пневмоній. Тому у пацієнтів із захворюваннями пародонту легенева функція є значно гіршою, ніж у пацієнтів із санованою ротовою порожниною, а при пневмоніях часто діагностується пародонтальні кишені. Ураження тканин пародонту виявлені в 95-100 % хворих на туберкульоз легень [129, 223, 453, 476].

Детальним терапевтичним обстеженням більше 1000 хворих на захворювання пародонту виявлено в 100 % ті чи інші захворювання внутрішніх органів [7, 10, 92, 126, 129, 241].

При різних хворобах внутрішніх органів ураження пародонту буває тим частіше, чим важча форма соматичної патології та чим триваліший її перебіг [33, 69, 129, 224]. Л.М. Цепов та співавт. виділяють три варіанти можливого поєднання патології пародонту і загальносоматичних хвороб: пародонтологічні вияви захворювань інших органів і систем; поєднання захворювань пародонту та інших органів; клінічні зміни за межами пародонту, зумовлені його захворюванням [317]. На думку В.С. Іванова [122], встановлено як мінімум 32 групи хвороб, перебіг яких пов'язаний з ураженням пародонту. Серед них ті, при яких патологія пародонту розвивається зі 100 % закономірністю: цукровий діабет, сечокам'яна хвороба, підгострий септичний ендокардит, гіпертонічна хвороба, виразкова хвороба шлунку і дванадцятипалої кишки, гіпо- й авітаміноз С, ураження центральної нервової системи тощо. На клінічний перебіг захворювань пародонту суттєво впливають мікроциркуляторні порушення в його тканинах, які часто зумовлені серцево-судинною патологією [22, 23, 275], зокрема, при атеросклерозі [110, 131, 225, 322]. У пацієнтів із гіпертонічною та

ішемічною хворобами серця захворювання пародонту реєструються в 93,5 % обстежених, що в 1,8 раза частіше, ніж без них, а найчастіше (в 79 % осіб) трапляється генералізований пародонтит, поширеність і ступінь тяжкості якого корелює з тривалістю основного захворювання. Уражаються найбільш соціально активні люди віком 35-44 роки, які в 46-58 % випадків втрачають зуби внаслідок патології пародонту [78]. Генералізований пародонтит виявляється і при захворюваннях центральної нервової системи. Зокрема, поширеність даної патології у хворих на травматичну хворобу спинного мозку становить 98 % [279]. Близько 80 % працездатного населення України мають вияви вегетативної дисфункції. Порушення місцевого імунітету в таких хворих проявляється змінами вмісту імуноглобулінів і цитокінів у ротовій рідині, що корелюють зі ступенем тяжкості уражень пародонту [69, 129, 279]. У разі нейроциркуляторної дистонії та генералізованого пародонтиту порушення мікроциркуляції в тканинах пародонту поєднується зі зниженням фагоцитуючої активності нейтрофілів крові. На перебіг захворювань пародонту, також, впливає психологічний стан, адже стреси, негативні емоції, шкідливі звички, нервово-психічні розлади призводять до одночасного ураження тканин пародонту та слизової оболонки порожнини рота [102, 115]. Психоемоційні зміни у хворих на генералізований пародонтит сповільнюють терміни ліквідації запального процесу в пародонті під час лікування і сприяють раннім рецидивам, що зумовлено поєднанням порушень мікроциркуляції й інфекційно-імунного конфлікту в тканинах пародонту [115].

Рідкісні синдроми, що впливають на функціонування фагоцитів, структуру епітелію, сполучної тканини або зубів, можуть проявлятися тяжкими формами захворювань пародонту. Для деяких захворювань виявлено відповідний ген або тканинний дефект. Синдроми Хаїм–Мунка і Папілон–Лефевра є аутосомно-рецесивними розладами, що рідко зустрічаються та асоціюються з пародонтитом у дитячому віці й ранньою втратою молочних і постійних зубів [141, 347]. Дані досліджень близнюків вказують на те, що

близько половини популяційної варіації пародонтиту може бути пов'язано з генетичними факторами. Крім того, накопичується все більше відомостей, які свідчать про те, що генетичні варіації в межах або поблизу генів цитокінів можуть впливати на системну запальну реакцію в людей з пародонтитом. Хоча декілька генетичних поліморфізмів пов'язані із захворюваннями пародонту, на сьогодні все ще недостатньо широко використовують генетичні тести, щоб або оцінити ризик хвороби, або передбачити реакцію на лікування [141].

Ступінь тяжкості захворювань пародонту корелює зі зловживанням алкоголем, наркотичними речовинами, тютюнопалінням, станом нервової і гормональної систем, забрудненням навколишнього середовища і характером праці людини [28, 96, 121, 281, 477].

Наркоманія сьогодні посідає чільне місце серед захворювань, які мають деструктивний вплив на організм людини, а її соціальні наслідки загрожують функціонуванню будь-якого суспільства. Серед низки медичних ускладнень наркоманії, одним із найменше вивчених є її стоматологічні вияви, зокрема захворювання тканин пародонту. У виникненні та прогресуванні захворювань пародонту вирішальну роль може мати вплив безпосередньої дії наркотиків, брак мотивації у хворих до підтримання на належному рівні власного здоров'я, нехтування елементарними правилами особистої гігієни й інші чинники [121, 403].

Численні дослідження засвідчили, що тютюнопаління має багатofакторний вплив на організм людини, зумовлений хімічними канцерогенами, іонізуючою радіацією, термічною, токсичною, подразнювальною, а також загальнорезорбційною дією. Куріння нівелює лікувальний ефект різних медикаментозних засобів, які використовують при терапії захворювань пародонту і хірургічних втручань у ротовій порожнині [303, 477, 478].

За захворювання пародонту часто розвиваються, якщо змінена реактивність організму або порушена імунна функція (ВІЛ і СНІД). Такі системні

захворювання, як лейкоемія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, циклічна нейтропенія і порушення адгезії лейкоцитів, можуть бути пов'язані з підвищенням ступеня тяжкості захворювань пародонту [68, 92, 129, 279].

Серед загальних факторів ризику виникнення патології пародонту одне з визначних місць посідає низький соціально-економічний рівень життя та характер харчування. У людей, які у раціоні отримують недостатньо вітамінів, білків, мікро- та макроелементів розвивається пародонтит. Також, відомий взаємозв'язок між високохолестероловою дієтою та пародонтитом. Отже, порушення кількісного та якісного аліментарного дисбалансу призводить до виникнення клінічних проявів руйнування тканин пародонту [420, 421, 442, 465].

Емоційний і психосоціальний стрес, як і багато інших захворювань є важливим фактором розвитку захворювань пародонту, хоча його роль у патогенезі цього захворювання досконало не доведена [102, 115].

Деякі хронічні захворювання обов'язково викликають зміни в кістковій тканині. Зокрема, це ревматоїдний артрит, при якому виникає дисбаланс між резорбцією та формуванням кісткової тканини, у т. ч. коміркової, що призводить до втрати кісткової маси і є передумовою для прогресування захворювань пародонту [13, 18]. Виявляється чітка залежність між запальними явищами в суглобах та в ділянці ясен: у хворих із максимальним ступенем активності ревматоїдного запалення діагностують генералізований пародонтит II і III ступеня, що зумовлено і суттєвими порушеннями мікроциркуляції в пародонті [120].

Значну частину населення світу уражають паразитози, які є частими супутниками хвороб пародонту [21], дослідниками доведено їх негативний вплив на стан органів порожнини рота [248, 354].

Таким чином, численними дослідженнями встановлено, що при різних захворюваннях органів і систем відбуваються суттєві функціональні і морфологічні зміни у пародонтальному комплексі. Взаємозв'язок між

загальносоматичними захворюваннями і станом органів порожнини рота пов'язаний з порушеннями метаболізму, гемодинаміки, імунологічними і нейрорегуляторними порушеннями і зрушеннями мікробіоценозу [7, 10, 68, 69, 91, 92, 126, 129, 175, 241]

### 1.3. Дисбіоз і захворювання гепатобіліарної системи

Незважаючи на велику кількість наукових досліджень з вивчення патогенезу стоматологічних захворювань, до останнього часу залишилися не вирішеними такі питання, як роль харчування та роль ендогенної мікробіоти в розвитку запальних процесів у тканинах порожнини рота. Під дисбіозом розуміють будь-які порушення складу та функцій мікробіоти людини. Раніше для позначення змін в бактеріальному складі кишечника використовували термін «дисбактеріоз», введений А. Nissle в 1916 році. Зараз загальноприйнятим поняттям є «дисбіоз», який означає наявність змін не тільки зі сторони бактерій, але й вірусів, рикетсій, грибків. Крім того, він застосовується для позначення порушень в різних біотопах організму людини [212, 229]. Ряд авторів вважає, що розвиток дисбіозу та системної ендотоксинемії в патогенезі пародонтиту, стоматитів, карієсу зубів відіграє одну з найважливіших ролей [77, 97, 98, 239, 253, 332, 341]. Доведено, що розвиток дисбіозу в ротовій порожнині відбувається за умов надмірного споживання жирів, які містять значну кількість пальмітинової кислоти (пальмова олія, тваринні жири) [159]. Етіологічними факторами дисбіозу можуть бути не тільки аліментарні чинники, але й лікарські засоби (антибіотики, цитостатики, нестероїдні протизапальні засоби) [77, 98, 153, 180, 186, 199, 331].

Одною з патогенетичних ланок розвитку патологічного процесу і одночасно несприятливим наслідком хронічних захворювань печінки є дисбіотичні явища зі сторони кишечника. Це зумовлено різкими змінами

середовища життя мікроорганізмів в кишечнику внаслідок порушень функціонального стану печінки, шлунку, підшлункової залози, кишечнику, а також жовчовиділення. Кількісні та якісні порушення мікробіоценозу кишечнику, що виникають як вторинні стани, можуть відігравати значну роль в патогенезі основного захворювання [88, 97, 212, 370, 418, 434, 459, 499]. У підтримці здоров'я організму-господаря беруть участь індигенні представники нормальної мікробіоти кишечника, яка є дуже лабільними і змінюються під впливом багатьох чинників – кліматичних умов, забруднення довкілля, способу життя в кількісному та якісному аспектах. Нормальну мікробіоту людини розглядають як філогенетично складену систему безлічі мікробіоценозів, які характеризуються певним видовим складом і займають той чи інший біотоп в організмі людини [352, 443, 483].

Будучи органом детоксикації, мікробіота шлунково-кишкового тракту, подібно печінці, охороняє організм від токсичного впливу продуктів метаболізму. Порушення взаємодії цих знешкоджуючих систем викликає взаємні функціональні та структурні зміни у них самих та організмі в цілому. Зниження детоксикаційної функції мікробіоти шлунково-кишкового тракту веде до того, що кров, яка містить токсини, із кишечника потрапляє по ворітній печінковій вені в печінку, збільшуючи навантаження на її ферментні системи, приводячи до метаболічних та структурних пошкоджень гепатоцитів [77, 212, 331]. Найбільш показний і складний в організмі людини – кишковий мікробіоценоз. У його складі знаходяться представники 17 сімейств, 45 родів і понад 1500 видів мікроорганізмів (деякі дослідники повідомляють про 150 тис. видів). В 1 г вмісту товстої кишки кількість бактерій складає  $10^{12}$  КУО, при цьому загальна кількість мікробних тіл досягає  $10^{14}$ - $10^{15}$ . Важливо, що анаеробних мікроорганізмів в 100-1000 разів більше, ніж аеробних [97, 212, 253, 352].

Тривалий час вважалося, що бактерії, які заселяють поверхню слизової оболонки формують біоплівку, яка примикає безпосередньо до апікальної

частини епітелію. Однак, останнім часом показано, що мікроорганізми утворюють грона (колонії) на апікальній поверхні епітелію [212, 253, 341]. Ці мікроорганізми складають так звану нормальну мікробіоту конкретного біотопу на відміну від мікроорганізмів, які знаходяться в просвіті відкритої порожнини (кишки, трахеї т.д.). Нормальна мікробіота занурена в слизову, або ентеральне (пристінкове), середовище організму. Склад ентерального середовища включає муцин, продукти життєдіяльності мікроорганізмів (метаболіти), низькомолекулярні фрагменти їжі, гуморальні і клітинні компоненти імунної системи. Це особливе середовище в ієрархії внутрішніх середовищ організму, яке має проміжні властивості, між властивостями зовнішнього та внутрішнього середовищ [212]. На частку облигантної мікробіоти припадає понад 90 % всіх доступних для культивування в клінічній практиці бактерій. Саме цю частину мікробного спектру кишечника відносять до постійної (аутохтонної) мікробіоти. У процесі спільної еволюції між організмом господаря і представниками нормальної мікробіоти склалися тісні взаємини, що наклали відбиток на фізіологічні особливості кожної з взаємодіючих сторін. Мікробіота бере участь в здійсненні практично всіх найважливіших функцій макроорганізму. Так, резидентная мікробіота бере участь у постачанні клітин і тканин макроорганізму поживними речовинами. Орім цього, нормальна мікробіота слизових оболонок є еволюційно детермінованою, природним і фізіологічним імуномодулятором, тобто компонентом, що нормалізує імунну захисну функцію організму [80, 212, 331].

У численних клінічних дослідженнях показано, що метаболічні порушення в печінці, нерідко асоційовані зі змінами мікробіоценозів кишечника, включають як печінкові, так і кишкові ланки патогенезу [47, 137, 313, 321, 323, 440]. У формуванні стеатозу і стеатогепатиту виділяють екзогенні фактори ризику – надмірне надходження в гепатоцит з кишечника продуктів гідролізу ліпідів (жирних кислот), глюкози, фруктози, галактози, алкоголю, і ендогенні – підвищення концентрації і порушення окислення

жирних кислот в гепатоциті, що утворюються при ліполізі периферичного жиру, який посилюється при дефіциті або зниженні тканинної чутливості до інсуліну, накопичення в гепатоцитах тригліцеридів, відносний або абсолютний дефіцит апопротеїнів В, С1-С3, Е [212, 215, 221, 345, 350, 374].

Термін «стеатогепатит» використовують для опису гетерогенної групи патологічних змін печінки, які характеризуються запальною інфільтрацією на тлі жирової дистрофії гепатоцитів [357, 374, 395, 439, 446, 460, 504]. Основним етіопатогенетичним чинником розвитку жирового гепатозу та стеатогепатиту залишається алкоголь, роль якого простежується у 65% пацієнтів [66, 134, 289, 329]. У 1980 р. J. Ludvig описав зміни печінки, аналогічні виявам алкогольного гепатиту, які спостерігалися у осіб, що не вживали алкоголь в гепатотоксичних дозах (понад 40 г абсолютного етанолу за добу). З другої половини 1990-х років діагноз неалкогольного стеатогепатиту міцно зайняв місце серед основних уражень печінки, у зв'язку з чим помітно зменшилася кількість відомостей про «криптогенні» гепатити [9, 100, 143, 174, 237, 254, 265, 348, 354].

Трансформація стеатозу в стеатогепатит зумовлена: підвищенням продукції фактора некрозу пухлини жировою тканиною, збільшенням концентрації жирних кислот, які надають прямий ушкоджуючий ефект на мембрани гепатоцитів і активують цитохром Р450-2Е1 з підвищенням перекисного окислення ліпідів, накопичення реактивних форм кисню (оксидативний стрес) і утворення надмірної кількості високо-токсичних ксенобіотиків [114, 261, 387, 417, 441, 454, 463, 502]. Суттєве значення в трансформації стеатозу в стеатогепатит має наявність надлишкового бактеріального росту в кишечнику. Максимальна вираженість зростання бактерій виявлена при неалкогольному стеатогепатиті [114, 174, 271, 369, 438, 440, 489, 463].

Морфологічні зміни при токсичних ураженнях печінки можуть мати практично будь-який характер, у тому числі некроз, стеатоз, фіброз, холестаз та



пошкодження судин. Необхідно розглядати можливість токсичної дії антибіотиків, анальгетиків, протиблювотних засобів, протипухлинних препаратів [246]. Наявні проблеми зі здоров'ям, локалізація пухлини, імуносупресія, вірусні гепатити [30, 278, 290, 294] та інші інфекції, а також ожиріння [295] або недостатність харчування можуть вплинути на стан печінки та жовчного міхура [15, 40, 106]. Тому в деяких випадках досить важко чітко встановити причини виникнення токсичного ураження печінки. Медикаментозні ураження печінки становлять близько 10–28% всіх побічних реакцій організму, пов'язаних із застосуванням фармакологічних препаратів [87, 283].

Важливо пам'ятати, що кишкова мікробіота втягується в патофізіологічні реакції при розвитку більшості захворювань людини [77, 98, 99, 144, 253, 331, 332].

Саме тому, своєчасна діагностика та корекція дисбіотичних змін мікробіоценозу на основі сучасних досягнень терапії, медичної мікробіології, біотехнології, імунології та алергології є важливим спільним завданням лікарів різних спеціальностей, оскільки від них багато в чому залежить вибір найадекватнішої тактики лікування.

#### 1.4. Сучасні уявлення про гепато-оральний синдром

Одночасний патогенний вплив багатьох шкідливих чинників, у тому числі довкілля, безумовно, веде до синтропічної коморбідності серед хворих терапевтичного профілю у всьому світі та в Україні зокрема. Як відомо, ураження гепатобіліарної системи не обмежується лише даною патологією, а поширюється й на інші органи та системи [1, 2, 284, 285, 377, 410, 436, 445, 446]. Втягнення у патологічний процес різних органів і систем організму здебільшого стають причиною тимчасового, а відтак стійкого порушення працездатності, та часто інвалідності хворого [356, 362, 429, 462, 471].

Результати аналізу фахової літератури [9, 51, 100, 106, 139, 174, 183, 283, 404, 505] дають змогу стверджувати, що синтропічними у хворих з гепатобіліарною патологією є втягнені в патологічний процес шкіра, її придатки, слизові оболонки, кістково-суглобова система, система дихання, система кровообігу, система кровотворення, сечовидільна і статева системи, нервова система [1, 31, 50, 61, 101, 140, 189, 244, 284, 431, 449].

Чітка залежність прослідковується між станом печінки і органами порожнини рота, на які чинять патологічний вплив токсини, жовчні кислоти, непрямий білірубін, недоокислені продукти і мікроорганізми. У хворих на гепатобіліарну патологію обов'язково наявні такі стоматологічні захворювання як пародонтит, атрофічний гінгівіт, глосит, гіпосалівація, навіть ксеростомія, карієс та гіперестезія емалі та дентину, афтозні та герпетичні ураження слизової оболонки щік, губ, язика, кандидоз [392]. У зв'язку із надмірним ростом мікроорганізмів розвиваються дисбіотичні зміни, тобто «гепато-оральний синдром» [151, 152]. Встановлено, що у хворих на генералізований пародонтит на тлі патології гепатобіліарної системи розвивається значна бактеріємія, а при хронічних ураженнях печінки присутня, також, ендотоксинемія [129, 214]. У свою чергу мікроорганізми порожнини рота в процесі життєдіяльності продукують патогенні ферменти і токсини, які лізують білкові структури мембран клітин печінки [151].

При хронічних захворюваннях печінки ушкодження тканин пародонту присутнє в 100 % випадків [129, 151, 155, 170, 250, 272, 336, 337, 338]. У 97,2 % дітей 11-12 років із патологією гепатобіліарного тракту виявлені ознаки різних форм гінгівіту [4]. Дослідження стану тканин пародонту у хворих на вірусні гепатити, патологія пародонту виявлена в 68,33 % [4, 129]. У разі хронічних гепатитів і цирозу печінки [399, 400] діагностовано вірогідно більшу частоту стоматологічної патології через значне ураження судин мікроциркуляторного русла, у комплексі з дистрофічними змінами в епітелії та стромі ясен

[1, 52, 79, 94, 107, 194, 210, 256, 285]. У цих хворих спостерігається виражена гіпосалівація та, навіть, ксеростомія, що виникає внаслідок зниження функціональної активності печінки [148, 270, 327]. У 77 % хворих на гепатит в'язкість ротової рідини підвищена, а в 60 % пацієнтів залишається такою ж навіть після проведеного лікування [148]. Доволі часто у цієї когорти хворих визначається надмірна вага [368, 469, 473, 475]. Високий приріст інтенсивності карієсу та генералізованого пародонтиту при цирозі печінки після санації спостерігається через низький рівень базового слиновиділення і недотримання хворими належної гігієни ротової порожнини [151].

Однією із найвагоміших причин ускладнень патології гепатобіліарного тракту та розвитку патології стоматологічного профілю є пригнічення загального та місцевого імунітету, який розвивається внаслідок гіпоксії тканин, порушення антиоксидантної системи, зниження неспецифічної резистентності, порушення мікроциркуляції та обміну речовин на тлі порушення гомеостатичної рівноваги в організмі [129, 151, 220]. Отже, необхідність дослідження стану тканин пародонту у хворих на гепатобіліарну патологію викликане наявністю вторинного імунодефіциту, значних порушень в імунному статусі, цитокиновій системі, дисбалансу пероксидного окиснення ліпідів і антиоксидантного статусу. Порушення функцій печінки вимагає високої уваги і ретельного вивчення її патології не лише у загальномедичному, а й у вузькоспеціалізованому аспектах, зокрема стоматологічному [151, 258].

Багато дослідників вивчали вплив захворювань печінки вірусної етіології на стан тканин пародонту та особливості перебігу даної патології [129]. Ретроспективний аналіз показав, що генералізований пародонтит може сприяти прогресуванню вірусного захворювання печінки, тому для профілактики і лікування фіброзу печінки необхідні санація порожнини рота та контроль за станом тканин пародонту [166, 258]. У хворих із алкогольними ураженнями печінки найчастіше зустрічаються некаріозні ураження твердих тканин зубів, серед яких переважає ерозія емалі зубів (35,5%), що в свою чергу збільшує

частоту пульпиту [32, 60]. Патологічна стертість зубів визначається в 43% випадків у даної когорти хворих [129, 151]. Перелічені зміни є наслідком постійного хімічного впливу алкоголю на зуби та порушенням мінерального балансу внаслідок синдрому мальабсорбції [282]. У осіб, що зловживають алкоголем переважають дистрофічні й атрофічні процеси пародонту (пародонтоз), також, зустрічається гінгівіт та пародонтит. У генезі цих порушень, лежать три фактори: активація пародонтопатогенних мікроорганізмів при зниженні слиновиділення, втрата кісткової тканини альвеолярних відростків через негативний вплив алкоголю на метаболізм кальцію (зниження всмоктування і підвищення виведення) та гіпоксія як наслідок вентиляційних і гемодинамічних порушень при токсичних пошкодженнях дихальної та серцево-судинної систем. При пародонтозі легкого ступеня у хворих із алкогольним ураженням гепатобіліарної системи в судинах переважають процеси дистрофії та склерозу. Значні зміни виявляються в слинних залозах: язиковій, підщелепних і особливо в привушних. Також, для хронічного вживання алкоголю або його сурогатів характерними симптомами ураження слизової оболонки і м'яких тканин порожнини рота є афтозний стоматит і травматичні виразки, лейкоплакія, атрофія грибоподібних і ниткоподібних сосочків язика, гіпертрофія [79, 94, 282].

При гепатитах вірусної етіології найчастіше зустрічаються запальні зміни пародонту (катаральний гінгівіт і генералізований пародонтит). Виявлений тісний зв'язок між порушенням функції печінки та резорбцією тканин альвеолярного відростка. Водночас генералізований пародонтит із високою вірулентністю *Porphyromonas gingivalis* може бути фактором ризику розвитку і прогресування безалкогольного жирового захворювання печінки і стеатогепатиту [129, 257].

Доведено, що специфічні зміни біохімічних показників нестимульованої змішаної слини та ясенної рідини у хворих з хронічними захворюваннями гепатобіліарної системи знаходяться в прямій залежності як від біохімічних

показників сироватки крові, так і від факту санації порожнини рота. Порушення мікроциркуляції в дистальних відділах судинного русла пародонту залежать від місцевих факторів, а в більш великих судинах слизової оболонки порожнини рота – від тяжкості загального захворювання [15, 151, 272, 343]. Ці автори пов'язують стоматологічну патологію при гепатитах з розвитком гіпосалівації, зниженням вмісту лізоциму і секреторного імуноглобуліну А (sIgA), що приводить до розвитку дисбіозу порожнини рота [41, 151, 166].

Перебіг запальних захворювань пародонту на тлі хронічних невірусних захворювань гепатобіліарної системи вивчався окремими дослідниками [82, 84, 85, 87, 129], проте відомості про механізм формування захворювань пародонту в цих осіб, особливості перебігу поєднаної патології, засобів та методів лікування та профілактики суперечливі і потребують детальнішого вивчення.

#### 1.5. Методи профілактики та лікування гепатобіліарної патології із використанням антидисбіотичних гепатопротекторів

На сьогодні лікарі мають у своєму розпорядженні великий арсенал медикаментозних засобів для лікування хворих хронічними гепатитами, серед яких особливе місце займають гепатопротектори [25, 36, 54, 62, 89, 109, 203, 210, 251, 315].

Гепатопротектори – препарати, що становлять основу патогенетичної терапії захворювань печінки, підвищують стійкість гепатоцитів до патологічних впливів; підсилюють їх антитоксичну функцію і сприяють відновленню порушених функцій печінкових клітин [82, 111, 217, 240, 256, 263, 291, 343]. Механізми дії гепатопротекторів наступні: посилення знешкоджуючої функції гепатоцитів в результаті збільшення запасів глутатіону, таурину, сульфатів або підвищення активності ферментів, що беруть участь в окисленні; гальмування реакцій надлишкового перекисного

окислення ліпідів (ПОЛ), зв'язування продуктів ПОЛ і репарація структур клітинних мембран; протизапальна дія; блокування фіброгенеза за рахунок купірування некрозів гепатоцитів, перешкоджання вступу антигенів з шлунково-кишкового тракту в результаті транслокації кишкових бактерій і їх токсинів, які є активаторами клітин Купфера, стимуляції активності колагеназ в печінці і блокади ферментів, які беруть участь в синтезі компонентів сполучної тканини [59, 62, 83, 111, 217, 239, 240, 291].

Основні вимоги до ідеального гепатопротектора були сформульовані ще у 1970 р. [149, 155]. Відповідно з цими вимогами гепатопротектор повинен:

- зменшувати запальні та дистрофічні зміни в тканинах печінки;
- посилювати репаративні процеси в гепатоцитах; ослаблювати процеси фіброгенезу в печінці;
- знижувати ризик розвитку ускладнень при печінковій патології.

За походженням усі гепатопротектори поділяють на наступні групи:

1. Препарати рослинного походження:

1.1. Флаволігнани розторопші: карсил, легалон, силібор.

1.2. Натуральні або напівсинтетичні флавоноїди різних рослин: хофітол, ЛИВ-52, кверцитин.

1.3. Есенціальні фосфоліпіди (з сої, соняшника): есенціале, ліпостабіл, еслівер, ліволін, ліпін, лецитин.

1.4. Гліциризинова кислота з кореня солодки: неомінофаген.

2. Препарати тваринного походження:

2.1. Органопрепарати з печінки свині: гепатосан.

2.2. Препарати урсодезоксихолієвої кислоти: УДХК, урсофальк, уросан.

3. Препарати метаболічної дії: адеметіон, орнітин, ліпоєва кислота.

4. Комбіновані препарати: фосфоглів, гепабене (сілібінін+ флавоноїди дим'янки аптечної).

Дослідженнями проф. А. П. Левицького встановлено, що у хворих на гепатобіліарну патологію спостерігаються ураження тканин порожнини рота.

Порушення антимікробної функції печінки та зміни з боку біліарного тракту значною мірою впливають на розвиток дисбіозу порожнини рота [149, 155].

Багатьма дослідниками доведено, що найефективнішими гепатопротекторами, є ті, котрі наділені пребіотичними властивостями та мають здатність усувати та/або знижувати ступінь дисбіозу [35, 57, 58, 85, 86, 127, 130, 154, 158, 167, 170, 172, 187].

Для профілактики і лікування дисбіозу, який виникає на тлі гепатобіліарної патології запропоновано використовувати антидисбіотичні гепатопротектори.

#### 1.6. Сучасні підходи до лікування запальних захворювань пародонту

Сьогочасний підхід до лікування хворих на ЗЗП включає комплекс загальних і місцевих лікувальних заходів, що поєднує етіотропну, патогенетичну та симптоматичну терапію, яка спрямована на пригнічення запальних процесів у тканинах пародонту з індивідуальним підходом та урахуванням переваги цього чи іншого впливу місцевих та загальних факторів у конкретного хворого [24, 75, 181, 185, 349, 353].

Зазвичай, комплекс загальних лікувальних заходів поєднує у собі зміцнення адаптаційних механізмів організму, вітамінотерапію, рекомендації з дієтичного харчування [43, 53, 108, 165, 182, 184, 205]. Незважаючи на ступінь тяжкості та характер перебігу захворювань пародонту, на початковому етапі проводять професійну гігієну порожнини рота, (видалення зубних відкладень ультразвуковим та ручним методами) [12, 45, 342, 375, 382, 433], антимікробною та протизапальну терапію [39, 125, 198, 277, 385, 447, 496]. Обов'язково, місцеве лікування включає санацію ротової порожнини та гігієнічний догляд [342]. Медикаментозна терапія спрямована на ліквідацію запального процесу в яснах, усунення гіпоксії й порушень мікроциркуляції, призупинення процесу деструкції кісткової тканини, підвищення регенераторної здатності тканин пародонту [43, 45, 198]. Низка авторів

вважають, що основний принцип комплексної терапії патології тканин пародонту полягає у застосуванні прицільної антимікробної терапії у поєднанні з адекватною імунокоригуючою терапією [125, 385].

Для зняття запального процесу у тканинах пародонту застосовують аплікації зрошення та ротові ванночки 0,05-0,2 % розчином хлоргексидину і 0,01 % мірамистину, 1 % водним розчином йодинолу, 0,25 % спиртовим розчином хлорофіліпту, накладають пародонтальні пов'язки з аспіриновою маззю, 25 % гелем «Метрогіл-Дента», стоматологічні плівки, до складу яких входять антисептичні середники, нестероїдні протизапальні засоби, антибіотики [53, 73, 259, 277, 288, 405, 496].

Захворювання пародонту, доволі часто, виникають на тлі дисбіозу порожнини рота, прогресування якого співставне з ступенем тяжкості патології пародонту [153, 180, 199, 386, 398]. У зв'язку з цим, обґрунтованим є застосування пре- та пробіотиків у комплексному лікуванні захворювань тканин пародонту [65, 93, 163, 179, 205, 238, 252].

Доцільно використовувати засоби, до складу яких входить лізоцим, оскільки даний фермент є одним з факторів неспецифічного захисту організму, пов'язаного з функцією моноцитарно-макрофагальної системи. Лізоцим стимулює функціональну активність фагоцитів, синтез антитіл, підвищує адгезивні властивості імунокомпетентних клітин, розеткоутворюючі властивості Т-лімфоцитів, а також викликає лізис та дезінтеграцію імунних комплексів [161, 493].

У сучасній стоматології широко використовують озоновані розчини та олії для ротових ванночок та інсталяцій у пародонтальні кишені.

Для зняття запалення також використовують нестероїдний протизапальний гель «Диклоран». Максимальний ефект цього препарату досягається при комплексному застосуванні його з антибактеріальним гелем «Метрогіл-Дента» [39, 78, 182, 199].

При вираженій кровоточивості та явищах застою в яснах



рекомендується застосування препаратів калію, кальцію, таніну, вітамінів А, В<sub>1</sub>, С, Е, Р [78, 181]. Для зміцнення судинної стінки ясен запропоновано ін'єкції 5 % розчину аскорбінової кислоти [78, 184].

У комплексній терапії запальних захворювань пародонту використовують фізіотерапевтичні процедури, які спрямовані на зменшення активності запальних процесів, покращення трофіки тканин, оптимізацію репаративних процесів і зняття больового синдрому. Напоширенішими є електрофорез лікарських засобів, дарсонвалізація, флюктуоризація, діатермометрія, ультразвук, ультрафіолетове та лазерне випромінювання, гідротерапія та масаж [39, 78, 181]. Широкого використання з позитивним ефектом набула фотодинамотерапія [178].

Низка дослідників, що займалися розробкою ефективних схем лікування хворих на патологію пародонту, вважають доцільним застосування імуноотропних препаратів [181, 197, 349].

На сьогодні, провідні виробники випускають ряд гігієнічних засобів (зубних паст, ополіскувачів), які наділені лікувально-профілактичними властивостями з протизапальною дією на тканини пародонту [103]. Доволі часто до складу таких засобів входять рослинні середники [162, 200, 201, 213, 245, 262, 274, 286, 296, 388, 432].

При призначенні лікування хворим на ЗЗП, слід враховувати наявність супутньої соматичної патології. Особливості розвитку запальних захворювань пародонту на тлі патології гепатобіліарного тракту та наявності дисбіозу порожнин рота, вимагають подальшого удосконалення схеми лікування із використанням нових антидисбіотичних гепатопротекторів.

### **Висновки до розділу 1.**

Патологія пародонту відноситься за етіологічними і патогенетичними факторами до гетерогенних захворювань, на етіологію і патогенез яких впливає

комплекс патологічних змін. Наявність соматичної патології ослаблює захисні сили організму і сприяє розвитку захворювань тканин порожнини рота.

Серед низки медичних ускладнень патології гепатобіліарної системи, одним із найменш вивчених є її стоматологічні вияви, зокрема захворювання тканин пародонту. Можна вважати, що в патогенезі гепатогенних уражень тканин ротової порожнини суттєву роль відіграє оральний дисбіоз, а саме мікробні токсини. Дослідженнями проф. А. П. Левицького та його школи встановлено, що в розвитку орального дисбіозу значну роль відіграє порушення антимікробної функції печінки. Тому у хворих на гепатобіліарну патологію спостерігаються ураження тканин пародонту та їх прогресування.

Аналіз даних літератури, присвячених вирішенню питань наукового дослідження лікування захворювань пародонту, свідчать про те, що не завжди до уваги бралась супутня патологія організму, а зокрема захворювання гепатобіліарної системи. Для успішного лікування захворювань пародонту необхідний комплексний підхід, який поряд з місцевою терапією передбачає обов'язкове виявлення і лікування загальносоматичної патології. Враховуючи вищенаведені дані, ми дійшли висновку, що особливості розвитку запальних захворювань пародонту на тлі патології гепатобіліарного тракту, вимагають подальшого вивчення як в експериментальних, так і в клінічних дослідженнях.

Матеріали, викладені у розділі, висвітлені у публікаціях [297] списку використаних джерел.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Обґрунтування мети дослідження

Обґрунтуванням мети дослідження була висока поширеність та важкість профілактики та лікування запальних захворювань пародонту серед осіб, що страждають на патологію гепатобіліарної системи. Для вирішення поставленої мети та завдань дисертаційної роботи нами були проведені експериментальні, клінічні, лабораторні та статистичні дослідження, на підставі яких слід було розпрацювати ефективні, результативні схеми профілактики та лікування запальних захворювань тканин пародонту на тлі гепатобіліарної патології.

#### 2.2. Експериментальні дослідження

Усі експерименти виконувались з використанням білих щурів лінії Вістар різного віку і статі з обов'язковим включенням контрольної групи відповідних тварин. В якості стандартного раціону використовували комбікорм для лабораторних тварин ПК 121-10 виробництва НВА «Одеська біотехнологія». Всього було проведено 14 серій дослідів на 581 щурі.

##### 2.2.1. М а т е р і а л и і р е а к т и в и.

Для виконання експериментальних досліджень (відтворення патологічних станів, розробка поліфункціональних засобів, що володіють антиоксидантною, протизапальною, мембранопротекторною, антидисбіотичною та гепатопротекторною активністю, проведення експериментальної профілактики і терапії) були використані наступні матеріали:

– «Лізоцим» з яєчного білка («Afilact instant» виробництва фірми «Chr. Hansen», Данія);

- «Кверцетин», чистий для аналізу (виробник «Merck», Німеччина);
- «Лецитин» соняшниковий (виробник НВА «Одеська біотехнологія», Україна);
- «Інулін» (поліфруктозид) з цикорію «Fibruline» (виробник Consucra Groupe Wargoine S. A., Бельгія);
- «Біотрит» (харчова трав'яна мука) з листя пшениці, ТУ У 013903778-13-96 (виробник НВА «Одеська біотехнологія», Україна);
- «Екстравін» (екстракт з вичавок винограду червоних сортів), ТУ У 15.8-34737476-001:2007 (виробник фірма «Боліс», Україна);
- макуха розторопші;
- паста чорниці (виробник Україна);
- лінкоміцин, ампули з 30 %-ним розчином (виробник ПАТ «Фармфірма «Дарниця», Україна);
- гідразин хлорид або сульфат, чистий для аналізу (виробник Російська федерація);
- ліпополісахарид (ЛПС), кишечний ендотоксин з *E. coli* 0111В4 (виробник «Sigma», США);
- пероксидна соняшникова олія (ПСО), отримували за вказівками [491] шляхом нагрівання нерафінованої олії в присутності розчину  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  при температурі 125-130 °С впродовж 1 години;
- карбоксиметилцелюлоза натрієва сіль, харчова (виробник Узбекистан);
- цитрат кальцію, чистий для аналізу. (виробник Китай);
- циклофосфан, цитостатик (виробник ПАТ «Київмедпрепарат», Україна);
- ацетоновий порошок бактерій *M. lysodeicticus* (виробник Російська федерація).

Усі інші реактиви, розчини і аналітичні комплекси для визначення ферментів і хелатних сполук вітчизняного і закордонного виробництва кваліфікації хімічно чисті або чисті для аналізу.

### 2.2.2. Дослідження антилізоцимної активності гепатотоксикантів.

З метою визначення антилізоцимної активності різних патогенів була проведена серія дослідів, яка складалась із 7 підсерій. Оскільки, зниження рівня лізоциму, як найчутливішої мішені організму, безперечно, призводить до активного розмноження УПМ та патогенної мікробіоти, що у свою чергу провокує зростання активності уреаз, і, як наслідок, до розвитку патологічних процесів.

Таблиця 2.1

#### Порівняльна антилізоцимна активність в яснах різних патогенів (M±m)

Патогени	n	Доза
Лінкоміцин	12	70 мг/кг 5 днів (350 мг)
Протамін сульфат-гель	12	2 мг/кг 5 днів (10 мг)
Індометацин per os	14	10 мг/кг (10 мг)
Бджолина отрута-гель	14	9 мг/кг 5 днів (45 мг)
Гідразин сульфат в/ч	14	50 мг/кг 3 дні (150 мг)
Ліпополісахарид, в/м	20	200 мкг/кг 3 дні (0,6 мг)
Ліпополісахарид, гель	10	90 мкг/кг (0,09 мг)

Тривалість експерименту становила, у середньому, 2 місяці. Щоденно перед проведенням маніпуляцій тварин обстежували. Стан тканин пародонту визначали за результатами візуально-інструментального обстеження. Евтаназію тварин здійснювали шляхом декапітації на тлі наркозу диетиловим ефіром.

### 2. 2. 3. Методи відтворення експериментальної патології.

Гострий токсичний гепатит відтворювали у щурів за методом [15, 164], використовуючи гепатотоксикант гідразин хлорид або сульфат, який вводили у вигляді 2 %-вого розчину в/черевно в дозі 50 або 100 мг/кг. Гострий гепатит виявляється вже через 1-2 доби. У другій серії експериментальних досліджень було використано 16 білих щурів лінії Вістар (самці, 1-1,5 місяці, середня жива маса  $95 \pm 7$  г), яких було поділено на дві рівноцінні групи: 1-а – контроль, 2-а – тварини із гепатитом, який викликали шляхом введення в/м'язево розчин гідразину сульфату в дозі 100 мг/кг. Евтаназію тварин здійснювали через 2 доби та визначали в гомогенаті ясен вміст малонового діальдегіду (МДА), активність протеаз (казеїнолітична активність (КЛА) при рН 7,6), активність уреаз, лізоциму, каталази. За співвідношенням активності каталази та вмісту МДА розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ), а за співвідношенням відносних активностей уреаз і лізоциму – ступінь дисбіозу за А. П. Левицьким (СД). У гомогенаті кісткової тканини (альвеолярний відросток нижньої щелепи) визначали активність лужної (ЛФ) і кислої (КФ) фосфатаз, активність еластази і КЛА.

Наступна (третя) серія експериментальних досліджень нами була проведена на 14 білих щурах лінії Вістар (самиці, 7 місяців, середня жива маса  $216 \pm 10$  г), яких було поділено на 2 рівні групи: 1-а – контроль, 2-а – токсичний гепатит, який відтворювали за допомогою гідразина сульфата (50 мг/кг внутрішньо/черевно (в/ч) впродовж 3-х днів). Евтаназію тварин здійснювали на 5-й день досліду. У гомогенаті печінки визначали вміст МДА, активність еластази та ЛФ. У сироватці крові досліджували активність аланінамінотрансферази (АлАТ), вміст білірубину і активність ЛФ. У гомогенаті ясен визначали вміст МДА, активність еластази, уреаз, лізоциму та каталази. За співвідношенням активності каталази і вмісту МДА розраховували індекс АПІ, розраховували СД.

Також, були проведені експериментальні дослідження, за допомогою яких визначали вплив на стан кісткової тканини пародонту щурів тетрахлорметанового токсичного гепатиту (четверта серія). Для цього було використано 13 білих щурів лінії Вістар (самиці, 5 місяців, середня середня жива маса  $300 \pm 15$  г), розподілених у 2 групи: 1-а (7 голів) – контроль і 2-а (6 голів) – гепатит, який відтворювали за допомогою тетрахлоретану ( $CCl_4$ ). Експериментальним тваринам вводили в/ч по 1 мл 50 %-вого розчину  $CCl_4$  у соняшниковій олії одноразово. Евтаназію тварин здійснювали через 2 місяці. У гомогенаті печінки визначали вміст МДА, активність еластази і ЛФ, а в сироватці крові піддослідних тварин досліджували печінкові маркери: активність АлАТ і ЛФ та вміст білірубіну. У гомогенаті альвеолярної кістки пародонту визначали активність ЛФ, КФ, еластази, КЛА та вміст кальцію (Ca) і фосфору (P). За співвідношенням активності ЛФ і КФ розраховували мінералізуючий індекс (МІ) [293].

У 5-й серії експериментальних досліджень, проведених на 20 білих щурах лінії Вістар (самиці, 14 місяців, середня жива маса  $320 \pm 17$  г) визначали стан тканин пародонту при дії комбінованої патології: токсичного гепатиту та експериментального дисбіозу. Усіх щурів було розподілено на 2 рівні групи, з яких 1-а була контролем, а 2-а – дослідна група, яка отримувала з першого дня дослідження лінкоміцин у дозі 60 мг/кг щоденно з питною водою впродовж 5-ти днів. На 7-й день досліджень тваринам 2-ої групи ввели в/ч по 1 мл 50 %-вого розчину  $CCl_4$  у соняшниковій олії. Евтаназію експериментальних тварин здійснювали на 13-й день досліджень. У гомогенаті печінки визначали вміст МДА, активність ЛФ та КЛА, а в сироватці крові – активність АлАТ, ЛФ та вміст білірубіну. У гомогенаті ясен досліджували вміст МДА, активність КЛА, уреазу, лізоциму, каталази. Також, розраховували індекс АПІ та СД.

6-а серія експериментальних досліджень була проведена на 16 щурах (1-1,5 місяці, середня жива маса  $80 \pm 8$  г), яких було поділено на дві рівні групи: 1-а – контроль, 2-а – дослідна група, тварини якої отримували з першого дня

впродовж 5-ти днів з питною водою антибіотик лінкоміцин в дозі 50 мг/кг, а на 22-й день – отримали в/ч розчин гідразину сульфату в дозі 100 мг/кг. Евтаназію тварин здійснювали на 23-й день експерименту, після чого, виділяли альвеолярний відросток нижньої щелепи для дослідження ступеня атрофії [218], а в гомогенаті кісткової тканини визначали активність ЛФ, КФ, КЛА і активність еластази. Окрім цього, проводили розрахунок МІ.

У 7-й серії експериментальних досліджень ми визначали вплив антибіотика лінкоміцина на розвиток гепатиту та гінгівіту. Для цього було використано 77 білих щурів (самці, 1,5 місяці, середня жива маса  $94 \pm 8$  г). Лінкоміцин вводили з питною водою в дозі 30, 50 і 70 мг/кг щоденно впродовж 5, 10 і 15 днів. Досліджували стан печінки за рівнем печінкових маркерів: активність АЛАТ і вміст білірубіну в сироватці крові. Стан тканин пародонту оцінювали за рівнем в яснах маркерів запалення: КЛА та вмісту МДА. Стан мікробного обсіменіння пародонту визначали за активністю уреазі, а рівень неспецифічного імунітету – за активністю лізоциму. Розраховували СД за А. П. Левицьким.

З метою визначення впливу ЛПС на стан печінки і пародонту нами було проведено 8-му експериментальну серію досліджень на 90 білих щурах (самиці, 13 місяців, середня жива маса  $300 \pm 18$  г), яких було поділено на 9 рівних груп: 1-а – контроль, 2, 3, 4, 5 групи отримували в/ч розчин ЛПС в дозі 6,6 мкг/кг впродовж 1, 3, 7 і 14 днів. Групи 6, 7, 8 і 9 отримували ЛПС в дозі 200 мкг/кг.

Після евтаназії експериментальних тварин досліджували рівень маркерів запалення в печінці (КЛА і МДА), рівень печінкових маркерів у сироватці крові (АЛАТ і білірубін), стан ясен (КЛА, МДА, уреазі, лізоцим, СД) і стан кісткової тканини пародонту (ЛФ, КФ, КЛА, МІ).



#### 2.2.4. Методи дослідження впливу антидисбіотичних препаратів у експериментальних тварин на тлі гепатобіліарної патології.

З метою обґрунтування включення у комплексну терапію захворювань пародонту лікувально-профілактичних засобів, які володіють гепатопротекторними, антидисбіотичними та антиоксидантними властивостями та дослідження їх лікувально-профілактичної дії була проведена наступна серія експериментальних досліджень (9-а). На патогенетичній моделі генералізованого дисбіозу, який відтворювали за допомогою великих доз ЛПС (200 мкг/кг). Піддослідні тварини (35 тварин), були розподілені: 1-а група – контроль, 2-а – ендотоксичний гепатит, 3-я, 4-а та 5-а групи отримували препарати «Леквін», «Лекасил», «Лізоцим-форте» відповідно з першого дня експерименту (по 7 особин у групі). Досліджували стан печінки за такими біохімічними показниками як активність еластази, уреазы, лізоциму, каталази, вмісту МДА у гомогенаті печінки та за рівнем печінкових маркерів у сироватці крові: активність АлАТ, ЛФ та вміст білірубину, а також активність уреазы і еластази у сироватці крові.

Для дослідження лікувально-профілактичної дії нами були використані АДЗ з вмістом біофлавоноїдів і лецитину («Леквін» і «Лекасил»). Препаратом порівняння був відомий АДЗ «Квертулін» (кверцетин + інулін + цитрат Са). Токсичний гепатит у тварин відтворювали за допомогою гідразину сульфату (серія 10). Ці експериментальні дослідження були проведені на 35 білих щурах (самиці, 7 місяців, середня жива маса  $216 \pm 14$  г), яких поділили на 5 рівних груп: 1-а – контроль, 2-а, 3-я, 4-а і 5-а – токсичний гепатит, який відтворювали за допомогою в/ч введення розчину гідразину сульфату в дозі 50 мг/кг щоденно на 8-й, 9-й і 10-й дні досліду. Експериментальні тварини 3-ої групи, починаючи з 1-го дня, отримували з кормом «Квертулін» в дозі 300 мг/кг. Тварини 4-ої групи з першого дня отримували «Леквін» у аналогічній дозі, і щурі 5-ої групи

одержували ідентичну дозу «Лекасилу». Евтаназію тварин здійснювали на 15-й день досліджень.

Для проведення необхідних досліджень отримували сироватку крові, виділяли печінку, ясна та великі слинні залози. У печінці визначали активність уреаз, лізоциму, біохімічні маркери запалення: вміст МДА та активність еластази [192], а також активність ЛФ, як показника холестази. У гомогенаті ясен щурів з гепатитом, які отримували флаванвмісні АДЗ, визначали активність еластази, вміст МДА [16], активність уреаз, лізоциму і СД [17, 339].

Наступні дослідження були проведені на моделі неалкогольного стеатогепатиту (11 серія) з метою дослідження пародонтопротекторної дії препарату «Леквін» у порівнянні із здавна відомим АДЗ – лізоцимом, до яких залучили 40 білих щурів лінії Вістар (самиці, 3 місяці, середня маса тіла  $150 \pm 10$  г), поділених на 4 рівні групи: 1-а – контроль (норма), 2-а, 3-тя та 4-а – стеатогепатит, який викликали шляхом поєднання високожирового раціону (додавання 15% соняшникової олії до стандартного комбікорму для щурів) з експериментальним дисбіозом, який моделювали за допомогою отримування тваринами із питною водою лінкомицину в дозі 70 мг / кг впродовж перших 5 днів. Щурі 3-ої групи отримували з кормом засіб «Леквін» в дозі 300 мг / кг щодня впродовж 20 днів. Тварини 4-ї групи (група порівняння) – препарат «Лізоциму» (10% -вий розчин ферментного препарату «Clerizuma» виробництва фірми «Caglificio clerici S. r. A.», Італія, в 10% -ому розчині харчового желатину; вміст лізоциму гідрохлориду близько 15 мг / мл (г) в дозі 300 мг / кг (у перерахунку на лізоциму гідрохлорид 30 мг / кг). Евтаназію тварин здійснювали на 21-й день досліду під тіопенталовим наркозом (20 мг / кг) шляхом тотального кровопускання з серця. У гомогенаті ясен визначали рівень маркерів запалення: МДА (ТБК – методом) і активність еластази за гідролізом синтетичного субстрату, активність уреаз за гідролізом сечовини, активність лізоциму за просвітлінням суспензії *Micrococcus lysodeicticus*, активність антиоксидантного ферменту каталази. Розраховували СД та індекс АПІ.

Ступінь атрофії альвеолярного відростка визначали за А. В. Ніколаєвою. У гомогенаті кісткової тканини альвеолярного відростка нижньої щелепи визначали вміст білку за Лоурі, активність еластази, активність ЛФ та КФ, розраховували МІ.

Оскільки, ягоди чорниці знайшли чимале застосування у народній медицині при лікуванні хворих на патологію гепатобіліарного тракту та містять значну кількість біофлавоноїдів антоціанового ряду [58], а також велику кількість вітамінів (С, Е, В), ми дослідили в експерименті (12 серія) на 30 щурах лінії Вістар (самиці, 14 місяців, середня жива маса 300 г) вплив пасти, отриманої з ягід чорниці (виробництва фірми «Текмаш», Україна) [231] на стан ясен в умовах комбінованої патології (CCl<sub>4</sub>-гепатит + лінкоміцин). Усіх щурів було поділено на 3 рівні групи: 1-а – контроль, 2-а і 3-я – щури, у яких відтворювали комбіновану патологію. Щури 3-ої групи з першого дня досліду отримували по 2 г пасти чорниці впродовж 2 тижнів. Після евтаназії тварин у гомогенаті ясен визначали рівень біохімічних маркерів запалення (КЛА та вміст МДА), а також активність уреазы, лізоциму, а за їх співвідношенням розраховували СД.

У наступній експериментальній серії (13 серія) досліджень було вивчено вплив на стан тканин пародонту 4-х антидисбіотичних засобів: класичного пребіотика «Інуліну», препарату з паростків пшениці «Біотриту» [43], екстракту з виноградних вичавок «Екстравіну» [245] і класичного, найактивнішого біофлавоноїду «Кверцетину» [187]. В якості експериментальної моделі гепатогенного пародонтиту було обрано комбіновану патологію: гідразиновий гепатит на тлі лінкоміцинового дисбіозу. У цьому експериментальному дослідженні було використано 56 білих щурів лінії Вістар (самці, 1,5-2 місяці, середня жива маса 92±5 г), яких було розподілено в 7 рівних груп. 1-а група – контроль, 2 – токсичний гепатит, який відтворювали за допомогою гідразину гідрохлориду (100 мг/кг в/черевно), 3-7 групи – гепатит + дисбіоз. Останній відтворювали за допомогою лінкоміцину (60 мг/кг з питною водою щоденно,

починаючи з першого дня досліду). Тварини 4-ої групи отримували з першого по двадцятий день з кормом «Інулін» в дозі 200 мг/кг. Щурі 5-ої групи отримували у цей термін і в цьому ж дозуванні препарат «Біотрит», щурі 6-ої групи отримували «Екстравін» ( по 0,5 мл (5 г/кг) препарату з питною водою в термін 1-20-й дні досліджень) і щурі 7-ої групи отримували «Кверцетин» (в дозі 40 мг/кг в/шлунково).

Гепатит відтворювали на 20-й день експериментальних досліджень і евтаназію тварин здійснювали на 22-й день досліду.

Стан печінки піддослідних тварин оцінювали за біохімічними показниками в гомогенаті печінки (КЛА і МДА), за печінковими маркерами в сироватці крові (білірубін і АлАТ). В яснах експериментальних тварин визначали активності уреазы, лізоциму і СД. Стан кісткової тканини пародонту у щурів оцінювали за рівнем фосфатаз (ЛФ, КФ) в альвеолярному відростку нижньої щелепи та за рівнем протеолітичних ферментів (КЛА і еластази).

Здавна відомо, що тривале зберігання і термічна обробка харчових олій з високим вмістом ненасичених жирних кислот є причиною утворення токсичних продуктів пероксидації ліпідів (ППЛ), що призводить до розвитку патологічних станів як з боку органів та тканин порожнини рота, так і зі сторони ШКТ та ГБП. Саме тому, наступну серію (14 серію) експериментальних досліджень було проведено із використанням переокисненої соняшникової олії (ПСО), яку отримували шляхом її нагрівання в присутності 5 %-ного розчину  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (1 мл на 1 л олії) при температурі 120-130 °С впродовж 2 годин.

Дослідження проводили на білих щурах лінії Вістар (самці, 7 місяців, вихідна жива маса 238-253 г), які поділили на 6 груп: 1-а – контроль (інтактні) – 8 щурів; 2-а, 3-я, 4-а , 5-а та 6-а групи (усі по 7 тварин) отримували з кормом щоденно по 1 мл ПСО впродовж 75 днів. Щурі 3-ої групи, починаючи з 31 дня досліду, щоденно з кормом отримували по 300 мг/кг «Квертулін», щурі 4-ої групи отримували аналогічним способом «Леквін» і щурі 5-ої групи – «Лекасил», 6-ої групи – «Лізоцим-форте».

Після евтаназії тварин на 76-й день досліду в гомогенаті ясен визначали рівень маркерів запалення: активність еластази і вміст МДА, активність каталази, уреазі і лізоциму, розраховували індекс АПІ, та СД.

У гомогенаті кісткової тканини пародонту визначали активність фосфатаз (ЛФ, КФ) і за їх співвідношенням розраховували МІ [187]. Визначали ступінь атрофії альвеолярного відростка нижньої щелепи щурів.

#### 2. 2. 5. М е т о д и б і о х і м і ч н и х д о с л і д ж е н ь .

Об'єктами біохімічних досліджень були тканини печінки, пародонту, СОПР щурів, сироватка крові щурів та нестимульована ротова рідина людей (здорових і хворих на ГБП).

В якості біохімічних маркерів запалення ми визначали активність протеолітичних ферментів та вміст МДА [16].

Загальну протеолітичну активність (ЗПА або КЛА) визначали за гідролізом казеїну при рН 7,6, яку вимірювали за кількістю тирозину, використовуючи для цього реактив Фоліна [11]. Активність розраховували в нанокаталах (нкат) на 1 л (кг) біооб'єкта, приймаючи за 1 катал 1 моль тирозину, що утворюється за 1 сек.

Активність еластази визначали за ступенем гідролізу синтетичного субстрату N-t-BOC-l-alanine-h-nitrophenyl ester за методом Visser et al. [157]. Активність еластази розраховували в мікрокаталах (мк-кат) на 1 л (кг) біооб'єкта, приймаючи за 1 катал 1 моль p-нітрофенолу, який утворюється за 1 сек.

В якості додаткового біохімічного маркера запалення ми визначали концентрацію МДА, який утворюється як кінцевий продукт перекисного окиснення поліненасичених жирних кислот, яке практично завжди відбувається при запальних процесах. МДА визначали за допомогою тіобарбітурової кислоти і виражали в мікромолях (або мілімолях) на 1 л (кг) біооб'єкта [268].

Мікробне обсіменіння біооб'єктів оцінювали за активністю фермента уреазу [49]. Уреазну активність визначали за гідролізом сечовини (карбаміду), вимірюючи кількість утвореного аміаку за допомогою реактива Неслера. Активність уреазу виражали в мікрокаталах на 1 кг (л), приймаючи за 1 катал 1 моль аміаку, що утворюється за 1 сек.

Стан неспецифічного імунітету оцінювали за рівнем активності лізоциму [161], яку визначали бактеріолітичним методом або хітиновим методом [17]. В першому випадку активність лізоциму вимірювали нефелометричним способом за зниженням ступеня мутності суспензії стандартної культури *Micrococcus lysodeicticus* (штам 1665) і виражали в одиницях на 1 кг (л) біооб'єкту, приймаючи за 1 одиницю зменшення оптичної щільності на 1,0 за 1 хвилину інкубації. В другому випадку вимірювали кількість лізоциму, який адсорбується на специфічному для лізоциму сорбенті – хітині. Після десорбції кількість білка визначали за методом Лоурі [467] і виражали в мг кристалічного лізоциму на 1 кг (л) біооб'єкта.

За співвідношенням відносних активностей уреазу і лізоциму розраховували ступінь дисбіозу біооб'єктів за ферментативним методом А. П. Левицького [17, 168].

Стан антиоксидантної системи визначали за рівнем активності каталази [63] і за антиоксидантно-прооксидантним індексом АПІ [16, 113]. Останній виражає баланс анти- й прооксидантних систем органів і тканин.

Кількість білка в біооб'єктах визначали за методом Лоурі [467].

У кістковій тканині пародонту (альвеолярна кістка) визначали активність лужної (ЛФ) і кислої (КФ) фосфатаз за гідролізом р-нітрофенілфосфату методом Бессей в модифікації А. П. Левицького [340]. Активність виражали в мікрокаталах на 1 кг, приймаючи за 1 катал утворення 1 молю р-нітрофенолу за 1 сек інкубації.

Стан печінки оцінювали за рівнем печінкових маркерів у сироватці крові. Визначали вміст білірубину [71], активність АлАТ [71], активність ЛФ [340].

## 2.3. Клінічні дослідження

### 2.3.1. Загальна характеристика обстежених груп пацієнтів, хворих на запальні захворювання пародонту.

Нами було проведено обстеження стану тканин пародонту у 420 хворих, які були поділені на три групи. Основну групу склали 298 особи, які хворіють на захворювання пародонту на тлі гепатобілірної патології, з них 106 осіб (група 1А) – із супутнім хронічним безкам'яним холециститом (ХБХ), 94 особи (група 1Б) із хронічним токсичним гепатитом (ХТГ) та 98 осіб (група 1В) хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ). У всіх хворих даної групи стеатогепатит неалкогольного походження протікав із патологією біліарного тракту: хронічним безкам'яним холециститом, хронічним калькульозним холециститом, післяхолецистектомічним синдромом. Усім хворим було проведено серологічне дослідження сироватки крові на маркери вірусних гепатитів В і С (HBsAg, HBeAg, анти-HBc IgM, анти-HCV), полімеразна ланцюгова реакція на HBV, HCV, на підставі яких можна було виключити вірусну етіологію гепатитів В і С. Групу порівняння склали 92 хворих на захворювання пародонту (хронічний катаральний гінгівіт та генералізований пародонтит початкового-І ступеня) без супутньої патології. Стан гепатобіліарної системи у пацієнтів основної групи оцінювали лікарі гастроентерологічного відділення лікарні, у яких було проведено стоматологічне обстеження та подальше лікування виявленої патології пародонту. Для співставлення результатів обстеження та оцінки проведеної терапії хворих на патологію пародонту, до дослідження були залучені 30 практично здорових осіб з інтактним пародонтом із збереженими зубними рядами і без соматичних захворювань, які склали групу – інтактний пародонт.

Окрім цього, було проведене обстеження стану тканин пародонту у хворих із захворюваннями пародонту на тлі хронічних захворювань гепатобіліарної системи, у яких обтяжуючим фактором є наявність шкідливих звичок (вживання наркотичних речовин, тютюнопаління). Оскільки, печінка піддається негативному впливу численних патогенних факторів ендogenousного походження, що призводить до порушення її детоксикаційної функції з подальшим розвитком ендотоксикозу.

Було проведене обстеження 96 пацієнтів, усі тютюнозалежні, з яких 38 – хворих на хронічний безкам'яний холецистит, 22 – хворих на хронічний токсичний гепатит, 20 – хворих на неалкогольний стеатогепатит та 16 – хворих на цироз печінки.

Також, для досягнення поставленої мети дослідження було обстежено 86 наркозалежних пацієнтів, хворих на захворювання пародонту, яких поділили на групи, рівнозначні за віком, активністю патологічного процесу в печінці та тканин пародонту. Першу групу склали 23 особи – uzалежнені з хронічним холециститом, друга група (21 особа) – uzалежнені із хронічним токсичним гепатитом, третя група (22 особи) – uzалежнені з стеатогепатитом неалкогольного походження, четверта група (20 осіб) – наркозалежні особи з хронічним цирозом печінки.

У осіб із наявністю шкідливих звичок проводили виключно діагностику їх пародонтологічного статусу. Лікування не було проведене у зв'язку з тим, що не було впевненості в тому, що хворі позбудуться негативного впливу відповідних звичок та ця когорта обстежених не є надійними у відношенні дотримання усіх правил і умов запропонованого лікування.

Із метою виключення вікового впливу супутньої патології у дослідження (основну, порівняльну та контрольну групи) включали осіб віком 25-45 років (молодий і середній вік за ВООЗ). Такий віковий діапазон хворих обґрунтований тим, що як стан тканин пародонту, так і стан гепатобіліарної системи не завжди залежать від біологічного віку людини.



Критеріями включення стали хворі на хронічний катаральний гінгівіт (ХКГ) та генералізований пародонтит початкового – I ступеня (ГП поч.-I ст.) із супутніми хронічними захворюваннями гепатобіліарного тракту, зокрема хронічним безкам'яним холециститом, хронічним токсичним гепатитом та стеатогепатитом неалкогольного походження, у яких відсутні протипокази до лікування запропонованими засобами та методиками та котрі чітко виконували рекомендації лікаря та надали інформовану згоду на дослідження та лікування.

Критеріями виключення стали пацієнти із: зубощелеповими деформаціями та аномаліями зубних рядів, патологічною стертістю, ортодонтичними апаратами, пацієнти з хронічними вірусними гепатитами, ВІЛ-інфекцією, активною формою туберкульозу, наявністю супутніх захворювань інших органів та систем, серцево-судинною патологією, хронічними захворюваннями нервової та ендокринної систем, аутоімунною патологією, алергічними захворюваннями, перебування на диспансерному обліку з будь-якою патологією, наявністю пухлин будь-якої локалізації. Також, особиста відмова хворого від обстеження та лікування.

Верифікацію діагнозів хвороб печінки здійснювали лікарі гастро-ентерологічного відділення Золочівської районної лікарні Львівської області на основі діючих національних та міжнародних узгоджень і рекомендацій: протоколів МОЗ України (№271 від 13.06.2005 р.), Міжнародної класифікації хвороб (МКХ-10).

Принципи лікування хронічного безкам'яного холециститу передбачали усунення больового синдрому, регуляцію дискінетичних порушень, вплив на інфекцію та запалення, корекцію травлення та обмінних порушень.

Усунення больового синдрому включало знеболючі та спазмолітичні препарати парантерально: но-шпа по 2 мл 2 % розчину, папаверину гідрохлорид по 2 мл 2% розчину, галідор по 2 мл 1 % розчину, платифіліну гідротартрат по 2 мл 0,2% розчину; при вираженому больовому синдромі

вводять анальгін по 2мл 50% розчину, баралгін по 5 мл, фортрал по 1-2 мл 3 % розчину, при необхідності промедол по 1мл 2 % розчину.

Регуляція дискінетичних порушень полягала у призначенні метоклопраміду по 2 мл 0,05% розчину чи перорально домперідон (мотіліум) по 10мг 3-4 рази в день до їжі, цизапрід (координакс, препульсид) по 10 мг 3-4 рази в день до їжі.

Антибактеріальна терапія проводилась з урахуванням чутливості мікробіоти (за даними посіву жовчі). Призначали саме ті антибактеріальні препарати, що надходять у жовч у достатньо високій концентрації: напівсинтетичні пеніциліни (ампіцилін, оксацилін, ампіокс) по 0,25-0,5 г 4 рази в день; цефалоспорины (цефалексин по 0,25-0,5 г 4 рази в день, цефобід по 1 г 2 рази в день внутрішньом'язево, цефтріаксон по 1 г 2 рази в день внутрішньом'язево); фторхінолони (абактал по 0,4 г 2 рази вдень перорально під час їжі, тарівід по 0,2 двічі на день); препарати тетрациклінового ряду (тетрациклін по 0,1-0,25 г 4 рази в день, метациклін, рондоміцин по 0,3 2 двічі на день, доксіциклін чи вібраміцин по 0,1-0,5 двічі на добу в поєднанні з ністатином), метронідазол по 0,5г тричі на день чи тинідазол по 0,5-1 г 1 раз на добу; при наявності стафілококової інфекції в жовчному міхурі - кларитроміцин по 0,25-0,5 двічі на день, еритроміцин по 0,25 г 4 рази в день; похідні нітрофуранів (фурадонін, фуразолідон по 0,1 г 4 рази в день після їжі), оксихінолінов (нітроксолін по 0,1 г 4 рази в день під час їжі); сульфаніламідні препарати (бісептол по 2 таблетки двічі на день після їжі). Тривалість антибактеріальної терапії 7-12 днів.

Тривалість стаціонарного лікування складало 12-14 днів, амбулаторного не менше 2 місяців, після чого хворий підлягає диспансерному спостереженню.

Усім хворим на токсичний гепатит була призначена дієта за Певзнером (стіл №5). Пацієнти отримували активну інфузійну терапію (4-5 л/добу) плазмозамінники, форсований діурез, послаблюючі засоби, сифонне

промивання шлунка та товстої кишки, ентеросорбенти, плазмаферез. У лікування включали монотерапію глюкокортикоїдами (преднізолон) – 20-30 мг/добу 4-10 тижнів з подальшим зниженням дози чи його комбінацію з купренілом (Д-пеніциламін). Призначали глутаргін в залежності від ступеня тяжкості захворювання: в перші п'ять днів по 5 мл 40% розчину (2г) на 200 мл 0,9% розчину натрію хлориду внутрішньовенно крапельно, а з 6-ї доби - перорально по 1-2 таб. (0,25-0,5 г) тричі на день впродовж 7 тижнів; препарати жовчних кислот (урсодезоксихолієва кислота) – усофальк, урсосан 10 мг/кг 1 раз на добу перед сном впродовж 2-10 місяців; гептрал (адеметіонін) по 5-10 мл (0,4-0,8 г/добу) в/м або в/в впродовж 10-14 днів, з переходом на підтримуючу терапію таблетованою формою (2-4 таблетки на добу) впродовж 1-2 місяців; есенціальні фосфоліпіди – есенціале форте Н, ліпофен по 2 капсули тричі на добу, підтримуюча – по 1 капсулі тричі на добу під час прийому їжі, курс лікування – не менше ніж 3 місяці.; синтетичні препарати – тіотриазолін, берлітійон по 1 капсулі натще; препарати рослинного походження – артишоку екстракт, карсил по 1-2 таблетки тричі на добу.

Хворим на неалкогольний стеатогепатит проводили наступне лікування. Немедикаментозне лікування включало дієту з обмеженням жирів та рафінованих вуглеводів, збалансоване харчування, обмеження споживання жирів тваринного походження, простих вуглеводів, кави та напоїв, що містять кофеїн, помірне аеробне навантаження без перенапруги суглобів - ходьба, плавання. Втрата маси тіла за півроку має становити 10 % від початкової. Медикаментозне лікування: токоферол (Вітамін Е) в добовій дозі 200 – 400 мг; омега-3 жирні кислоти, метформін 1500 мг/добу или 20 мг/кг/добу; гептрал парентерально по 400–800 мг внутрішньовенно в перші 5–7 днів, далі перорально по 1 таблетці (400 мг) 2 рази на добу зранку і в день, враховуючи антидепресантний ефект, впродовж 21–28 днів; Эссенціале форте Н по 2 капсули тричі на добу; цитраргінін – комбінація двох натуральних амінокислот – аргініну (1 г) и бетайну (1г) у вигляді розчину для перорального прийому в

ампулах по 10 мл, по 1 ампулі, яку розчиняли в 0,5 склянки води, тричі в день, за 30 хвилин до прийому їжі впродовж 1–2 місяців; глутаргін в дозі 500 мг (2 табл.) 3 рази в день через 1 годині після їжі, впродовж 2–3 місяців; розувастатин – по 10–20 мг 1 раз в добу, ввечері під час їжі; метаболічні препарати з доведеною ефективністю L-карнітин, лецитин, холін, вітаміни групи В, особливо В1, В6, В12, фолієва кислота.

Диспансерне спостереження у лікаря гастроентеролога. Огляд проводиться двічі на рік до стійкої нормалізації показників печінки.

Для детального вивчення стану тканин пародонту на тлі гепатобіліарної патології, хворих основної групи та групи порівняння поділили на групи за ступенем розвитку захворювання (табл. 2.2).

Результати, які наведені у табл. 2.2, свідчать, що серед хворих на захворювання пародонту, котрі протікають на тлі гепатобіліарної патології, переважають жінки.

У групі 1А (хворі із хронічним безкам'яним холециститом) кількість жінок становить 61,32 % (65/106), а чоловіків – 38,68% (41/106). У групі 1Б (хворі на хронічний токсичний гепатит) осіб жіночої статі було 56,38 % (53/94), а чоловічої – 43,62 % (41/94). Схожа закономірність прослідковується при аналізі результатів, отриманих у групі 1В (хворі із стеатогепатитом неалкогольного генезу) жінки склали 56,12 % (55/98), чоловіки – 43,88 % (43/98). У групі порівняння, як і в групах 1А, 1Б, більше було жінок – 51,09 % (47/92), а чоловіків – 48,91 % (45/92).

Таблиця 2.2

**Розподіл хворих основної групи (групи 1А, 1Б, 1В) та групи порівняння за ступенем розвитку патології пародонту, абс.ч. (%)**

Ступінь розвитку захворювання	Стать				Всього	
	Чоловіки		Жінки		абс. число	%
	абс. число	%	абс. число	%		
Група 1А (хворі на захворювання пародонту +ХБХ); n=106						
ХКГ	21	19,81	27	25,47	48	45,28
ГП поч.-І ст.	20	18,87	38	35,85	58	54,72
Всього	41	38,68	65	61,32	106	100
Основна група, підгрупа 1Б (хворі на захворювання пародонту +ХТГ); n=94						
ХКГ	20	21,28	25	26,60	45	47,88
ГП поч.-І ст.	21	22,34	28	29,78	49	52,12
Всього	41	43,62	53	56,38	94	100
Група 1В (хворі на захворювання пародонту + НАСГ); n=98						
ХКГ	22	22,45	26	26,53	48	48,98
ГП поч.-І ст.	21	21,43	29	29,59	50	51,02
Всього	43	43,88	55	56,12	98	100
Група порівняння (хворі на захворювання пародонту); n=92						
ХКГ	21	22,82	23	25,00	44	47,82
ГП поч.-І ст.	24	26,09	24	26,09	48	52,18
Всього	45	48,91	47	51,09	92	100

Також, аналізуючи результати наведені у табл. 2.3, бачимо, що відсоток хворих на генералізований пародонтит початкового-І ступеня захворювання в групі 1А склав 54,72 % (58/106), у групі 1Б –52,12 % (49/94) , у групі 1В – 51,02% (50/98). У групі порівняння кількість хворих із вказаною патологією пародонту склала 52,18 % (48/92).

Розподіл хворих на захворювання пародонту із хронічним безкам'яним холециститом, хронічним токсичним гепатитом та неалкогольним стеатогепатитом за віком, статтю, та ступенем розвитку представлено у

таблицях 2.3, 2.4, 2.5 та 2.6.

Таблиця 2.3

**Розподіл хворих на захворювання пародонту із ХБХ за віком, статтю, та ступенем розвитку, абс.ч (%). Група 1А**

Стать, ступінь розвитку	Вікові групи (роки)				Абсолютна кількість (%)
	25-29	30-34	35-39	40-44	
Чоловіки, ХКГ	3 (14,28)	4 (19,05)	6 (28,57)	8 (38,1)	21 (100)
Жінки, ХКГ	5 (18,52)	5 (18,52)	9 (33,33)	8 (29,63)	27 (100)
Чоловіки, ГП поч.-І ст.	2 (10,00)	4 (20,00)	5 (25,00)	9 (45,00)	20 (100)
Жінки, ГП поч.-І ст.	4 (10,53)	9 (23,68)	11 (28,95)	14 (36,84)	38 (100)

Серед обстежених чоловіків, хворих на хронічний безкам'яний холецистит із хронічним катаральним гінгівітом найбільшою була група у віці 40-44 роки 38,1% (8/21 осіб), така ж ситуація виявлена у чоловіків, хворих на хронічний безкам'яний холецистит з генералізованим пародонтитом початкового-І ступеня, у яких, у цій віковій категорії кількість хворих також була найбільшою і становила 45,0 % (9/20 осіб).

Також, жінок, хворих на хронічний безкам'яний холецистит виявлено найбільша кількість у цій віковій категорії (40-44 роки): 29,63 % (8/27 осіб) з хронічним катаральним гінгівітом та з генералізованим пародонтитом початкового-І ступеня – 36,84 % (14/38 осіб).

Серед обстежених чоловіків, хворих на хронічний токсичний гепатит із хронічним катаральним гінгівітом найбільшими були групи у віці 35-39 років та 40-44 років по 6 осіб (6/20 осіб), які склали по 30% обстежених. У чоловіків із генералізованим пародонтитом початкового-І ступеня найбільше осіб було зафіксовано у віковій категорії 35-39 років – 7/21 (33,33 %).

Таблиця 2.4

**Розподіл хворих на захворювання пародонту із ХТГ за віком, статтю, та ступенем розвитку, абс.ч (%). Група 1Б**

Стать, ступінь	Вікові групи (роки)				Абсолютна кількість (%)
	25-29	30-34	35-39	40-44	
Чоловіки, ХКГ	3 (15)	5 (25,0)	6 (30,0)	6 (30,0)	20 (100)
Жінки, ХКГ	5 (20,0)	5 (20,0)	7 (28,0)	8 (32,0)	25 (100)
Чоловіки, ГП поч.-І ст.	3( 14,29)	5 (23,81)	7 (33,33)	6 (28,57)	21 (100)
Жінки, ГП поч.-І ст.	4 (14,29)	7 (25,0)	7 (25,0)	10 (35,71)	28 (100)

Жінок, хворих на хронічний токсичний гепатит виявлено найбільша кількість у віковій категорії (40-44 роки): 32,0 % (8/25 осіб) з хронічним катаральним гінгівітом та з генералізованим пародонтитом початкового-І ступенів– 35,71 % (10/28 осіб).

Таблиця 2.5

**Розподіл хворих на захворювання пародонту із НАСГ за віком, статтю, та ступенем розвитку, абс.ч (%). Група 1В**

Стать, ступінь розвитку	Вікові групи (роки)				Абсолютна кількість (%)
	25-29	30-34	35-39	40-44	
Чоловіки, ХКГ	3 (13,64)	6 (27,27)	5 (22,73)	8 (36,36)	22 (100)
Жінки, ХКГ	3(11,54)	4 (15,38)	9 (34,62)	10 (38,46)	26 (100)
Чоловіки, ГП поч.-І ст.	3 (14,29)	4 (19,05)	6 (28,57)	8 (38,09)	21 (100)
Жінки, ГП поч.-І ст.	3 (10,35)	5 (17,24)	11 (37,93)	10 (34,48)	29 (100)

Аналізуючи дані таблиці 2.6, робимо висновок, що найбільша кількість

хворих із неалкогольним стеатогепатитом виявлена, як серед жінок, так і серед чоловіків у віковій групі 40-44 роки. З хронічним катаральним гінгівітом чоловіків у даній групі було 36,4% (8/22 осіб), а з генералізованим пародонтитом початкового-I ступенів– 38,1% (8/21 осіб). Жінки у цій віковій групі з хронічним катаральним гінгівітом склали 38,5% (10/26 осіб), а з генералізованим пародонтитом початкового-I ступеня тяжкості в дослідженні взяли участь 34,5% (10/29 осіб) жінок.

Серед обстежених чоловіків без патології гепатобіліарної системи із запальними захворюваннями пародонту виявлено найбільше осіб у віковій групі 40-44 роки: із хронічним катаральним гінгівітом чоловіки склали 33,3 % (7/21 осіб), та з генералізованим пародонтитом початкового-I ступенів– 29,2 % (7/24 осіб). Жінок, також, виявлена найбільша кількість у цій віковій групі – 34,8 % (8/23 осіб) з хронічним катаральним гінгівітом та осіб з генералізованим пародонтитом початкового-I ступенів– 33,3 % (8/24 осіб).

Таблиця 2.6

**Розподіл хворих на захворювання пародонту за віком, статтю, та ступенем розвитку, абс.ч (%). Група порівняння**

Стать, ступінь розвитку	Вікові групи (роки)				Абсолютна кількість (%)
	25-29	30-34	35-39	40-44	
Чоловіки, ХКГ	3 (14,29)	4 (19,05)	7 (33,33)	7 (33,33)	21 (100)
Жінки, ХКГ	3 (13,04)	5 (21,74)	7 (30,44)	8 (34,78)	23 (100)
Чоловіки, ГП поч.-I ст.	4 (16,66)	6 (25,00)	7 (29,17)	7 (29,17)	24 (100)
Жінки, ГП поч.- I ст.	4 (16,66)	7 (29,17)	5 (20,84)	8 (33,33)	24 (100)

Отже, як впливає з проведених нами досліджень та даних, наведених у таблицях, бачимо, що групи 1А, 1Б, 1В та група порівняння за віком, статтю та ступенем розвитку запальних захворювань пародонту цілком співставні.



### 2.3.2. Дослідження стоматологічного статусу обстежених пацієнтів.

Усі пацієнти дали письмову згоду на обстеження відповідно до протоколу клінічного дослідження, схваленого комісією з питань біоетики. Дослідження здійснювали згідно із основними стандартами GCP (1996 р.), Європейської конвенції із прав людини та біомедицини від 04.04.1997, Хельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації із етичних принципів наукових медичних досліджень із залученням людей (1964-2008 рр.), Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. та за інформованої згоди пацієнтів.

Обстеження пацієнтів здійснювали за загальноприйнятими методиками. Кожному з них заводили амбулаторну карту стоматологічного хворого, а також клінічні дані вносили у розроблену нами карту обстеження. Для з'ясування анамнезу та діагнозу супутнього соматичного захворювання вивчали історію хвороби стаціонарного хворого.

Клінічне обстеження хворих починали із скарг пацієнта, збору анамнезу захворювання і життя, та оцінки загального соматичного статусу. При опитуванні пацієнтів звертали увагу на тривалість захворювань – як пародонту, так і захворювань гепато-біліарної системи, характер їхнього перебігу, можливі причини виникнення, ефективність лікувальних заходів, які проводилися лікарями-стоматологами та гастроентерологами під час стаціонарного лікування, що могли б бути інформативними для дослідження. Визначали наявність травматичних вузлів, патологічної рухомості, оголення шийок зубів.

При огляді щелепно-лищевої ділянки звертали увагу на симетричність та пропорційність обличчя, ступінь відкривання рота, а також проводили пальпацію регіонарних лімфатичних вузлів та скронево-нижньощелепного суглоба. При об'єктивному стоматологічному обстеженні проводили огляд присінку ротової порожнини, звертали увагу на його глибину, на рівень прикріплення вуздечок і тяжів слизової оболонки губ та щік, оцінювали ступінь

її зволоження. У процесі об'єктивного дослідження звертали увагу на стан слизової оболонки порожнини рота, ясен, піднебіння, язика. Наступний етап – визначали тип прикусу, стан зубних рядів і положення окремих зубів, якість реставрацій та ортопедичних конструкцій, їх співвідношення з ясенним краєм, наявність або відсутність контактних пунктів. Обстежуючи зубні ряди, враховували їх цілісність, наявність нависаючих країв пломб та нераціональних ортопедичних конструкцій, виявляли вузли травматичної оклюзії та рухомість зубів, звертали увагу на рецесію ясен. Фіксували наявність каріозних порожнин, клиноподібних дефектів, ерозій, гіпоплазії емалі та флюорозу. Діагностували наявність над'ясенних та під'ясенних зубних відкладень, придатність ортопедичних та ортодонтичних конструкцій.

Пародонтологічний статус встановлювали після обстеження тканин пародонта, що включало дослідження стану ясен – кольору (блідо-рожевий, ціаноз, гіперемія), консистенції (нормальний тургор, пастозність, набряк), форми ясенного краю (гострокінцева, зрізаність ясенного краю, валикоподібне потовщення), виявлення ексудату (відсутній, поява при пальпації, самовільне виділення) та поширеності симптоматичного гінгівіту [29, 273].

Із метою визначення глибини та поширеності запального процесу ясен застосовували показник числа Свракова (ЧС). Методика проведення чкого, полягає у нанесенні на ясна в ділянці шести нижніх фронтальних зубів йод-йодидно-калієвого розчину (Шиллера-Писарєва) та визначенні показника індекса за зафарбовування ясенного сосочка, маргінальних та коміркових ясен у ділянці кожного зуба за максимальним значенням [78]. Забарвлюються ті ділянки ясен, у яких відбулося значне накопичення глікогену, вміст якого різко зростає при запаленні за рахунок відсутності кератинізації епітелію. В епітелії здорових ясен глікоген практично не виявляється.

Стан гігієни порожнини рота оцінювали за допомогою індексів Silness-Loe і Stallard [27, 78].

Для оцінки вираженості запалення ясен визначали папілярно-маргінально-альвеолярний індекс – РМА (С. Parma, 1960) [78, 146].

Кровоточивість ясен, яка є невід'ємною ознакою їх запального стану, оцінювали на підставі індексу кровоточивості ясенних сосочків – РВІ (papilla bleeding index) за Muhllemann [77, 146].

Ступінь розвитку захворювань пародонту визначали, виходячи з наступних параметрів:

ХКГ – кровоточивість ясен під час прийому їжі або чищенні зубів, неприємний присмак у порожнині рота, галітоз, свербіння ясен, позитивна проба Шиллера – Писарева. Збережене зубо-ясенне з'єднання, відсутність на рентгенограмі змін кісткової тканини.

ГП поч. - I ст. – кровоточивість ясен під час жування та чищенні зубів. неприємні відчуття в пародонті: свербіж і парестезія ясен, неприємний запах із рота. Спостерігають пародонтальні кишень, глибиною 1,5-3 мм, відкладення над'ясенного та під'ясенного зубного каменю. Рентгенологічно спостерігається остеопороз та резорбція міжальвеолярних перегородок на 1/3 висоти, деструкція і порушення цілісності компактної пластинки і розширення маргінальної частини пародонтальної щілини. Глибина пародонтальних кишень – 2-3 мм, які виповнені серозним вмістом. Остеопороз губчастої кістки, можливий змішаний тип резорбції (горизонтальний і вертикальний).

Оцінку стану кісткової тканини щелеп проводили за допомогою внутрішньоротової короткофокусної рентгенографії. У деяких випадках стан коміркового відростка визначали за допомогою ортопантомографії.

Використання пародонтальних індексів та рентгенографічних досліджень дозволило уточнити діагноз, варіант перебігу патологічного процесу в пародонті. При встановленні діагнозу захворювань пародонту використовували класифікацію М. Ф. Данилевського, 1994 [78], яка узгоджена з міжнародною статистичною класифікацією хвороб 10-го перегляду (МКХ-10) – шифр МКХ-10 К 05.31, він був верифікований з урахуванням патогномонічних клінічних

проявів захворювання і даних лабораторних та інструментальних методів дослідження.

2.3.3. Характеристика хворих на хронічний катаральний гінгівіт та генералізований пародонтит початкового-І ступенів на тлі гепато-біліарної патології залежно від лікування.

Для вивчення ефективності лікування хворі на захворювання пародонту хронічного перебігу (основної групи), були поділені в залежності від проведеної терапії на групи 2 і 3. Хворі групи 2 окрім базової терапії у лікуванні включали запропонований та розпрацьований нами комплекс лікування. Хворим групи 3 – проводили лікування, передбачене Протоколом надання медичної допомоги за спеціальністю “терапевтична стоматологія”. У свою чергу хворі 2 групи були поділені в залежності від патології ГБС на групи – 2А (хворі на хронічний безкам’яний холецистит), 2Б (хворі на хронічний токсичний гепатит) та 2В (хворі на неалкогольний стеатогепатит). Таким самим чином, була поділена група 3 відповідно: 3А (хворі на хронічний безкам’яний холецистит), 3Б (хворі на хронічний токсичний гепатит) та 3В (хворі на неалкогольний стеатогепатит).

Розподіл хворих на захворювання пародонту із патологією гепатобіліарної системи за групами, статтю, ступенем розвитку патології пародонту та гепатобіліарного тракту наведений у табл. 2.7.

Таблиця 2.7

**Розподіл хворих на захворювання пародонту із патологією гепатобіліарної системи за групами, статтю, ступенем розвитку патології пародонту**

Ступінь розвитку захворювання	Стать				Всього	
	Чоловіки		Жінки			
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Група 2А (хворі на захворювання пародонту +ХБХ)						
ХКГ	9	16,67	14	25,92	23	42,59
ГП поч.-І ст.	11	20,37	20	37,04	31	57,41
Всього	20	37,04	34	62,96	54	100
Група 2Б (хворі на захворювання пародонту +ХТГ)						
ХКГ	10	20,83	13	27,09	23	47,92
ГП поч.-І ст.	11	22,92	14	29,16	25	52,08
Всього	21	43,75	27	56,25	48	100
Група 2В (хворі на захворювання пародонту + НАСГ)						
ХКГ	11	22,92	13	27,09	24	50,01
ГП поч.-І ст.	10	20,83	14	29,16	24	49,99
Всього	21	43,75	27	56,25	48	100
Група 3А (хворі на захворювання пародонту +ХБХ)						
ХКГ	12	23,08	13	25,00	25	48,08
ГП поч.-І ст.	9	17,30	18	34,62	27	51,92
Всього	21	40,38	31	59,62	52	100
Група 3Б (хворі на захворювання пародонту +ХТГ)						
ХКГ	10	21,74	12	26,09	22	47,83
ГП поч.-І ст.	10	21,74	14	30,43	24	52,17
Всього	20	43,48	26	56,52	46	100
Група 3В(хворі на 3ЗП + НАСГ)						
ХКГ	11	22,00	13	26,00	24	48,00
ГП поч.-І ст.	11	22,00	15	30,00	26	52,00
Всього	22	44,00	28	56,00	50	100

Отже, аналізуючи дані таблиці, можемо зробити висновок, що групи (2А, 2Б, 2В, 3А, 3Б та 3В) є цілком співставні за статтю, ступенем розвитку захворювань пародонту та патологією гепатобіліарної системи.

Усім хворим із патологією пародонту (основна група та група порівняння) на початковому етапі проводили санацію порожнини рота: лікували карієс та його ускладнення, навчали правилам догляду за ротовою порожниною з багаторазовим контролем та проводили професійну гігієну.

Після антисептичної обробки ротової порожнини та ясен ретельно видаляли над'- та під'ясенні зубні відкладення. Механічне видалення зубних відкладень поєднували з ультразвуковим, яке здійснювали за допомогою апарату „Woodpecker” (виробництво Китай). Після закінчення процедури зняття зубних відкладень, проводили шліфування та полірування пришийкових ділянок та контактних поверхонь полірувальною пастою „Detartine” („Septodon”). Проводили навчальні стосовно засобів і методів індивідуальної гігієни порожнини рота, підбирали зубні щітки та навчали правильному використанню допоміжних предметів гігієни (флосів, міжзубних йоржиків). Для щоденного використання рекомендували зубну пасту „Parodontax” („GSK”, Великобританія). Пацієнтам проводили санацію порожнини рота, яка включала лікування карієсу та не каріозних уражень, заміна не коректних реставрацій, при потребі – ендодонтичне лікування. Для усунення травматичної оклюзії здійснювали вибіркоче пришліфування зубів [78].

Для місцевого медикаментозного лікування хворих груп 3А, 3Б та 3В використовували антисептичні полоскання і ротові ванночки 0,05 % водним розчином Хлоргексидину біглюконату, а також аплікації гелю Метрогіл дента на 30 хвилин двічі на добу, курс – 5-7 днів при хронічному катаральному гінгівіті та 7-10 днів – при генералізованому пародонтиті початкового - I ступеня. Антисептичний засіб Хлоргексидину біглюконат (0,05 %) випускається ТОВ „Фармакологічна фабрика” в м. Івано- Франківськ, Україна (реєстраційне посвідчення №UA/8946/01/01), а протимікробний гель Метрогіл дента –Юник Фармасьютикал Лабораториз для "Джонсон & Джонсон, ООО", Индия/Украина (реєстраційне посвідчення № UA/2871/01/01 від 20.03.2015. Наказ № 164 от 20.03.2015).

Пацієнтам груп 2А, 2Б та 2В призначали антидисбіотичний засіб «Леквін» [228]. У даних групах «Леквін» призначали по 1-2 таблетки 2-3 рази на день після їжі впродовж 10 днів. Окрім того, хворі щоденно здійснювали оральні аплікації «Леквін» гелем шляхом нанесення 0,52 мл (одноразове натискання дозатора) тонким шаром на ясна після їжі 2-3 рази на добу впродовж 5-7 днів при хронічному катаральному гінгівіті та 7-10 днів при генералізованому пародонтиті початкового - I ступеня (Левицький А.П, Макаренко О.А, Селіванська І.О, Фурдичко А.І, Ступак О.П, Деньга О.В, винахідники; Державна установа «Інститут стоматології АМН України», патентовласник. Антидисбіотичний засіб «Леквін». Патент України № 108536. 2016 Лип 25. Виробник НВА «Одеська біотехнологія», ТОВ «Біохімітех»). Препарат володіє протизапальною, антиоксидантною, мембранопротекторною, гепатопротекторною, антидисбіотичною, імуномодулюючою та адаптаційно - трофічною дією. До складу даного засобу входять такі компоненти: лецитин, кверцетин, інулін та цитрат кальцію.

Лецитин є складовою частиною клітинних мембран і забезпечує транспорт жирів кров'ю за рахунок формування ліпопротеїдів. Він відновлює структуру печінкових клітин і перешкоджає відкладенню жиру в печінці, що запобігає розвитку стеатозу і стеатогепатиту. Кверцетин – це біофлавоноїд, що володіє Р-вітамінною активністю, є одним з найбільш потужних антиоксидантів та інгібіторів деструктивних ферментів: протеаз, фосфоліпаз, гіалуронідази. Він зміцнює стінки судин, попереджуючи розвиток інсульту у хворих на гіпертонію. Інулін – це поліфруктозид, який володіє пребіотичною дією, тобто усуває явище дисбіозу, стимулюючи зростання пробіотичних бактерій. Цитрат кальцію - це джерело найбільш доступного кальцію і лимонної кислоти, яка стимулює – головний енергетичний процес в мітохондріях клітин організму – цикл Кребса.

Хворі на захворювання пародонту із гепатобіліарною патологією (основна група) під час стаціонарного лікування отримували загальноприйняту

терапію, яку призначали лікарі- гастроентерологи. Під час стаціонарного лікування у хворих оглядали ротову порожнину, визначали стан тканин пародонту, здійснювали стоматологічну санацію, заповнювали карти обстеження, підписували згоди, навчали догляду за ротовою порожниною. Після завершення стаціонарного лікування розпочинали комплексну терапію запальних захворювань пародонту в залежності від групи, у яку потрапили після розподілу.

#### 2.4. Клініко-лабораторні дослідження

Загальний аналіз крові вивчали загальноприйнятим методом за розгорнутою формулою з використанням мікроскопа Біолам Р-11 (ок. х 7, об. 90).

Для визначення активності секреторних ферментів печінки вивчалася активність АЛАТ, АсАТ. Вираженість синдрому холестазу оцінювали за активністю ЛФ та концентрацією загального білірубіну в сироватці крові. Усі вказані показники досліджувалися за допомогою уніфікованих методик, затверджених МОЗ України.

Сироватку і плазму крові отримували для дослідження натще традиційними методами – відбирали після центрифугування цільної крові.

Біохімічні методи дослідження були проведені на базі ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України».

Для біохімічного дослідження використовували нестимульовану змішану ротову рідину хворих на захворювання пародонту із хронічним безкам'яним холециститом, токсичним гепатитом та неалкогольним стеатогепатитом, хворих на запальні захворювання пародонту без патології гепатобіліарної системи та осіб із здоровим пародонтом без соматичної патології. Для біохімічних досліджень використовували нестимульовану змішану ротову рідину хворих на запальні захворювання пародонту на тлі гепатобіліарної



патології, хворих на запальні захворювання пародонту без соматичної патології та осіб з інтактним пародонтом.

Забір змішаної ротової рідини проводили натщесерце зранку, без стимуляції, після ополіскування ротової порожнини дистильованою водою з 8.00 до 10.00 години перед проведенням ранкової гігієни. Пацієнти спльовували її Впродовж 20 (5-15) хв в у чисті стерильні центрифужні градуйовані контейнери для забору ротової рідини, після чого вона заморожувалася і зберігалася до дослідження в морозильній камері.

Отримані зразки ротової рідини центрифугували при 2500 об/хв. за температури +4 °С впродовж 10 хвилин. Надосадову рідину відбирали у чисті пробірки і зберігали у холодильній камері при - 20 °С до початку проведення біохімічних досліджень [16].

У біохімічних дослідженнях використовували методики визначення вмісту білка, активності каталази, кислої та лужної фосфатаз, рівень (МДА), стан балансу антиоксидантно-прооксидантної системи за індексом АПІ. Про стан неспецифічного імунітету можемо судити вивчаючи активність гідролітичного ферменту – лізоциму, який відіграє важливу роль в біосистемах антимікробного захисту організму, нормалізує метаболізм шляхом участі в антиоксидантних процесах, виступає в ролі антиоксиданта, контролює мікробіоценоз порожнини рота. Ступінь обсіменіння ротової порожнини патогенною та умовно-патогенною мікробіотою, що є неодмінною умовою для розвитку запалення в тканинах пародонту, визначається рівнем активності такого ферменту ротової рідини, як уреаза. За співвідношенням відносних активностей уреази і лізоциму розраховували ступінь дисбіозу за А. П. Левицьким В якості біохімічних маркерів запалення ми визначали активність еластази та рівень малонового діальдегіду (МДА), який утворюється як кінцевий продукт перекисного окиснення поліненасичених жирних кислот, що завжди відбувається при запальних процесах. Також, у представленій таблиці показані результати визначення у ротовій рідині показників

антиоксидантного захисту - активність каталази та індексу АПІ, який визначали за співвідношенням активності каталази і концентрації МДА.

Для визначення швидкості салівації ротову рідину для дослідження збирали впродовж 15 хв. після полоскання порожнини рота дистильованою водою без стимуляції слиновиділення. Швидкість слиновиділення за певний проміжок часу визначали за формулою:  $Шс=V/T$ , де Шс – швидкість слиновиділення (у мл/хв), V – об'єм виділеної слини (в мл), T – час забору слини (у хв.).

Спектроколориметричний метод оцінки ступеня запалення ясен у пацієнтів з ЗЗП на тлі ГБП заснований на зміні проникності і фарбування ясен розчином Ш-П, що відбивається в оптичних і колірних параметрах ясен і фіксується кількісно за допомогою спектроколориметра, адаптованого для стоматологічних цілей [232].

Спектроколориметрична оцінка функціонального стану мікрокапілярного русла ясен пацієнтів з ЗЗП на тлі ГБП базується на зміні після 10-хвилинного нефізіологічного жувального навантаження з використанням жувальної гумки кровонаповнення капілярів і, як наслідок, спектра відбиття яснами світла видимого діапазону [233]. Спектри відбиття світла яснами і їх колірні параметри фіксувалися за допомогою автоматичного спектроколориметра. Зміни в спектрах відбиття і пов'язаних з ними колірних параметрах ясен усереднювалися по групі.

Для дослідження середнього по групі значення рН проводили 5-ь заборів ротової рідини, після чого відразу визначали їх рН. Далі, розраховували середньоарифметичне значення  $pH_{cp}$  і  $\Delta pH$  відхилення величини рН від середнього його значення. Якщо  $\Delta pH$  має значення від 0,2 до 1,0 – це свідчить про низьку резистентність (прогнозують розвиток стоматологічних захворювань), а значення  $\Delta pH$  від 0,01 до 0,1 вважають за норму і свідчить про високу резистентність [234].

## 2.5. Статистичні методи обробки результатів

Статистичну обробку результатів власних досліджень здійснювали за допомогою комп'ютерної програми для варіаційно-статистичного аналізу даних медико-біологічних досліджень „GraphPad Prism 5”, яка дозволяє вводити, систематизувати та зберігати значення цифрових показників отриманих під час дослідження, здійснювати визначення середніх показників у групах, розрахунок похибки та середньоквадратичного відхилення.

Для визначення вірогідної різниці між середніми показниками варіант у порівнюваних групах використовували t-тест (парний та непарний). Вірогідною вважали різницю між порівнюваними групами при  $p < 0,05$ .

### РОЗДІЛ 3

## СТАН ПАРОДОНТУ У ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ГЕПАТИТОМ

Багаточисленні клінічні спостереження та проведені експериментальні дослідження свідчать, що патологія гепатобіліарної системи, зокрема, гепатит, в значній мірі впливають на стан багатьох органів та систем організму, в тому числі і на тканини порожнини рота, що дозволило сформулювати концепцію гепатобіліарного синдрому (Guttoni et al. 2004; Демяненко С.А. 2012; Полищук С.С., 2019). Автори, які запропонували цей термін вважають, що в основі патогенезу цього синдрому лежить порушення антимікробної функції печінки (А.П. Левицький, 2011). У зв'язку з вищепереліченим, необхідне поглиблене вивчення можливих причин виникнення захворювань пародонту, погіршення їх перебігу у осіб з захворюваннями гепатобіліарної системи, а також розробка на цій основі теоретично обґрунтованих ефективних та доступних засобів для лікування та профілактики захворювань пародонту у людей на тлі цієї патології. У свою чергу, для забезпечення науково-обґрунтованого підходу до реалізації цього питання необхідно провести багаточисленні експериментальні дослідження, які будуть відображені в наших дослідженнях. З цією метою нами проведено експериментальне вивчення змін у тканинах пародонту та організму в цілому при моделюванні різних захворювань гепатобіліарної системи та проведена корекція виявлених порушень за допомогою різних засобів.

### 3.1. Результати дослідження антилізоцимної активності гепатотоксинів

Здатність патогенної та умовно-патогенної мікробіоти до тривалого існування у несприятливому середовищі макроорганізма забезпечується їх персистенцією, за рахунок антилізоцимної активності. Тому перспективним

підходом до лікування захворювань пародонту є дослідження впливу патогенів на активність лізоциму (табл. 3.1.).

З метою визначення антилізоцимної активності різних патогенів була проведена серія дослідів, яка складалась із 7 підсерій.

Таблиця 3.1

### Порівняльна антилізоцимна активність в яснах різних патогенів

Патогени	n	Доза	Лізоцим, од/кг		% зниження	Питома АЛА Δ%/мг
			контроль	дослід		
Лінкоміцин	12	70 мг/кг 5 днів (350 мг)	527±22	266±11	49,5	0,14
Протамін сульфат-гель	12	2 мг/кг 5 днів (10 мг)	361±16	202±17	44,0	4,40
Індометацин per os	14	10 мг/кг (10 мг)	364±67	320±41	12,1	1,21
Бджолина отрута-гель	14	9 мг/кг 5 днів (45 мг)	391±9	161±8	58,8	1,31
Гідразин сульфат в/ч	14	50 мг/кг 3 дні (150 мг)	273±8	138±16	45,0	0,30
ЛПС, в/м	20	200 мкг/кг 3 дні (0,6 мг)	274±27	115±41	58,0	96,67
ЛПС, гель	10	90 мкг/кг (0,09 мг)	316±27	93±13	70,6	784,44

У патогенезі патології пародонту вирішальну роль відіграє зниження активності лізоциму [176]. Як бачимо із представлених у таблиці 3.1 результатів, усі гепатотоксини призводять до зниження активності лізоциму, і, як наслідок, до зростання активності урези. Проте, за питомою антилізоцимною активністю кишечний ендотоксин – ліпополісахарид у сотні разів перевищує усі інші патогени, включаючи тетрахлорметан. Важливим є і те, що, навіть, у малих дозах ліпополісарид у вигляді гелю значно підвищує антилізоцимну активність.

### 3.2. Токсичний гепатит

Експериментальний токсичний гепатит відтворювали за допомогою гідразина сульфата або тетрахлорметана ( $CCl_4$ ) у 3-х серіях дослідів.

У другій серії експерименту було використано 16 білих щурів лінії Вістар (самці, 1-1,5 місяці, середня жива маса  $95 \pm 7$  г), яких було поділено на дві рівноцінні групи: 1-а – контроль, 2-а – тварини із гепатитом, який викликали шляхом введення в/м розчину гідразину сульфату в дозі 100 мг/кг. Евтаназію тварин здійснювали через 2 дні та визначали у гомогенаті ясен вміст МДА, активність протеаз (КЛА при рН 7,6), активність уреаз, лізоциму, каталази. За співвідношенням активності каталази та вмісту МДА розраховували індекс АПІ, а за співвідношенням відносних активностей уреаз і лізоциму – СД за А. П. Левицьким. У гомогенаті кісткової тканини (альвеолярний відросток нижньої щелепи) визначали ЛФ і КФ фосфатаз, активність еластази і КЛА.

Результати визначення біохімічних показників ясен відображені в таблиці 3.2.

Наведені в таблиці 3.2 дані, свідчать, що через 3 дні після відтворення експериментального гепатиту рівень обох маркерів запалення – вміст МДА та КЛА в яснах щурів з гепатитом підвищується на 48 % і 36 % відповідно, що вказує на розвиток запального процесу у тканинах пародонту.

Активність ферменту уреаз, котра продукуються умовно патогенною та патогеною мікробіотою, підвищується на 34 %, що свідчить про суттєве збільшення бактеріального обсіменіння пародонту. У цей час активність лізоциму знижується в 2,5 разів, а активність антиоксидантного фермента каталази вірогідно ( $p < 0,05$ ) знижується на 11 %.

Про порушення балансу антиоксидантних і прооксидантних систем свідчить значне (на 40 %) зниження індекса АПІ.

Таблиця 3.2

**Біохімічні показники ясен щурів з токсичним гепатитом  
(гідразинівим) ( $M \pm m$ )**

Показники	I група контроль n=8	II група ТГ n=8
вміст МДА, ммоль/кг	13,3±0,7	19,7±1,9 p<0,05
КЛА, нкат/кг	35,1±3,4	47,6±3,3 p<0,05
активність уреазы, мк-кат/кг	1,73±0,13	2,36±0,20 p<0,05
активність лізоциму, од/кг	372±57	147±23 p<0,01
активність каталази, мкат/кг	10,2±0,3	9,1±0,1 p<0,01
індекс АПІ	7,7±0,4	4,6±0,3 p<0,01
СД	1,00±0,15	3,45±0,43 p<0,01

Примітка: p – показник вірогідності по відношенню до контрольної групи.

У щурів з гепатитом значно (в 3,5 разів) зріс СД в яснах, що підтверджує дисбіотичний механізм патогенезу гепато-орального синдрому, вперше сформульованого А. П. Левицьким і С. О. Дем'яненко [151].

Результати визначення біохімічних показників кісткової тканини пародонту представлені в таблиці 3.3.

Дані дослідження, які наведені у таблиці 3.3, свідчать, що у щурів з експериментальним гепатитом вірогідно (на 27,4 %) знижується активність ЛФ і дещо (на 17,6 %, p>0,05) підвищується активність КФ. У результаті цього суттєво (на 38,3 %) знижується МІ. Обидва маркери запалення (активність еластази та вміст МДА) у кістковій тканині експериментальних тварин з гепатитом збільшується на 81 % і 35 % відповідно. Ці дані підтверджують

розвиток колагенолітичних процесів у кістковій тканині пародонту щурів, які, в решті-решт, призведуть до його атрофії.

Таблиця 3.3

**Біохімічні показники кісткової тканини пародонту щурів з токсичним (гідразиним) гепатитом (M±m)**

Показники	I група контроль n=8	II група ТГ n=8
активність ЛФ, мк-кат/кг	203,0±17,3	147,3±14,3 p<0,05
активність КФ, мк-кат/кг	21,6±2,5	25,4±2,9 p>0,05
активність еластази, мк-кат/кг	5,3±0,9	9,6±1,4 p<0,05
КЛА, нкат/кг	13,6±1,0	18,4±1,8 p<0,05
МІ	9,4±0,8	5,8±0,7 p<0,05

Примітка: p – показник вірогідності по відношенню до контрольної групи.

Наступна серія дослідів була проведена на 14 білих щурах лінії Вістар (самиці, 7 місяців, середня жива маса 216±10 г), яких було поділено на 2 рівні групи: 1-а – контроль, 2-а – гепатит токсичний, який відтворювали за допомогою гідразина сульфата (50 мг/кг в/черевно впродовж 3 днів). Евтаназію тварин здійснювали на 5-й день дослідів.

У гомогенаті печінки визначали вміст МДА, активність еластази та ЛФ. У сироватці крові досліджували активність АЛАТ, вміст білірубину і активність ЛФ. У гомогенаті ясен визначали вміст МДА, активність еластази, уреазу, лізоциму, каталази. Розраховували індекс АПІ та СД.

Результати дослідів цієї серії представлені в таблицях 3.4 та 3.5.

Про ураження печінки свідчили біохімічні показники сироватки крові та тканини печінки експериментальних тварин .



Проведений нами експеримент показав, що в/ч введення впродовж 3 днів гідразину сульфата в дозі 50 мг/кг маси тіла щурів призводило до розвитку гепатиту, про що свідчило зростання у сировотці крові та тканинах печінки маркерів цитолізу гепатоцитів. Результати наведені в таблиці 3.4 підтверджують, що у експериментальних тварин, яким вводили гідразину сульфат, у печінці суттєво ( $p < 0,05$ ) зростає рівень маркерів запалення: еластази – у 1,2 раза, МДА – у 1,3 раза, а також, маркеру холестази (активність ЛФ) – у 1,6 раза ( $p < 0,05$ ).

Відтак, у сироватці крові піддослідних тварин значно зростає рівень усіх трьох печінкових маркерів (активність АлАТ, ЛФ та вміст білірубіну). Отже, активність АлАТ зростала у 1,8 раза ( $p < 0,01$ ), активність ЛФ – у 1.6 раза ( $p < 0,01$ ), та суттєво зростав вміст білірубіну – у 2,9 раза ( $p < 0,01$ ).

Таблиця 3.4

**Біохімічні показники стану печінки у щурів з токсичним гідразиним гепатитом ( $M \pm m$ )**

Показники	I група контроль	II група ТГТ
<b>Печінка</b>		
вміст МДА, ммоль/кг	10,1±0,8	12,3±0,5 $p < 0,05$
активність еластази, мк-кат/кг	19,8±1,0	25,6±1,2 $p < 0,05$
активність ЛФ, мк-кат/кг	2,5±0,6	4,1±0,2 $p < 0,05$
<b>Сироватка крові</b>		
активність АлАТ, мк- кат/л	0,39±0,05	0,72±0,04 $p < 0,01$
вміст білірубін, мк- моль/л	2,21±0,11	3,47±0,24 $p < 0,01$
активність ЛФ, мк-кат/л	2,40±0,21	6,95±0,63 $p < 0,01$

Примітка:  $p$  – показник вірогідності по відношенню до контрольної групи.

У таблиці 3.5 представлено результати дослідження біохімічних показників ясен щурів з токсичним гідразиновим гепатитом.

Результати визначення біохімічних показників стану ясен експериментальних тварин, які наведені у таблиці 3.5, свідчать, що вірогідно ( $p < 0,05$ ) зростає рівень обох маркерів запалення (активність еластази та вміст МДА) на 47 % і 14 % відповідно.

Таблиця 3.5

**Біохімічні показники ясен щурів з токсичним гідразиновим гепатитом ( $M \pm m$ )**

Показники	I група контроль n=7	II група ТГ n=7
активність еластази, мк-кат/кг	26,2±3,9	38,5±3,3 p<0,05
вміст МДА, ммоль/кг	11,8±0,8	13,5±0,5 p>0,05
активність уреазы, мк-кат/кг	2,48±0,36	5,85±0,15 p<0,01
активність лізоциму, од/кг	173±8	144±12 p<0,05
активність каталази, мкат/кг	6,80±0,09	5,71±0,34 p<0,05
індекс АПІ	5,76±0,28	4,24±0,17 p<0,01
СД	1,00±0,14	2,84±0,39 p<0,01

Примітка: p – показник вірогідності по відношенню до контрольної групи.

Активність уреазы, що демонструє зріст бактеріального обсіменіння зростає у 2,4 раза ( $p < 0,01$ ). Натомість, активність лізоциму знижується у піддослідних тварин з токсичним гепатитом на 17 % ( $p < 0,05$ ), що, у свою чергу, призводить до суттєвого зростання в яснах щурів з гепатитом СД – у 2,8 раза.

Також, проведені дослідження засвідчили те, що у щурів знижується активність антиоксидантного ферменту каталази – на 16 % ( $p < 0,05$ ), та відповідно знижується індекс АПІ на 26 % ( $p < 0,01$ ).

У 4-й серії експериментальних досліджень визначали вплив на стан кісткової тканини пародонту щурів тетрахлорметанового токсичного гепатиту. Для цього було використано 13 білих щурів лінії Вістар (самиці, 5 місяців, середня середня жива маса  $300 \pm 15$  г), розподілених в 2 групи: 1-а (7 голів) – контроль і 2-а (6 голів) – гепатит, який відтворювали за допомогою  $CCl_4$ . Вводили в/ч по 1 мл 50 %-вого розчину  $CCl_4$  у соняшниковій олії одноразово. Евтаназію тварин здійснювали через 2 місяці. У гомогенаті печінки визначали вміст МДА, активність еластази і ЛФ, а в сироватці крові досліджували печінкові маркери: активність АлАТ і ЛФ та вміст білірубіну. У гомогенаті альвеолярної кістки пародонту визначали активність ЛФ, КФ, еластази, КЛА та вміст Са і Р та за співвідношенням активності ЛФ і КФ розраховували МІ [187].

У таблиці 3.6 представлено результати визначення стану печінки у експериментальних тварин, яким вводили  $CCl_4$ .

Дані дослідження свідчать, що у щурів, які отримували  $CCl_4$ , вірогідно зростає рівень маркерів запалення (вміст МДА – у 1,4 раза ( $p < 0,01$ ) і активність еластази – у 1,2 раза ( $p < 0,05$ )), а також активність ЛФ – у 1,2 раза ( $p < 0,05$ ). У сироватці крові суттєво, зростає рівень усіх печінкових маркерів: активність АлАТ – у 2.0 рази ( $p < 0,05$ ), вміст білірубіну – у 1,9 раза ( $p < 0,05$ ) та активність ЛФ – у 1.5 раза ( $p < 0,05$ ), що вказує на розвиток гепатиту.

Таблиця 3.6

**Біохімічні показники стану печінки у щурів з токсичним  
(тетрахлорметановим) гепатитом (M±m)**

Показники	I група контроль n=7	II група ТГ n=6
<u>Печінка</u>		
вміст МДА, ммоль/кг	24,6±1,4	34,4±1,6 p<0,01
активність еластази, мк-кат/кг	25,4±1,8	31,5±1,4 p<0,05
активність ЛФ, мк-кат/кг	3,3±0,1	4,0±0,3 p<0,05
<u>Сироватка крові</u>		
активність АЛАТ, мк-кат/л	0,21±0,02	0,42±0,04 p<0,01
вміст білірубін, мк-моль/л	2,41±0,33	4,70±0,47 p<0,05
активність ЛФ, мк-кат/л	1,28±0,17	1,89±0,16 p<0,05

Примітка: p – показник вірогідності по відношенню до контрольної групи

У таблиці 3.7 представлені результати визначення біохімічних показників кісткової тканини пародонту експериментальних тварин, які отримували CCl<sub>4</sub>.

Проведені дослідження засвідчують, що у щурів істотно зростає активність КФ у 1,5 раза (p<0,05), еластази – у 1,5 раза (p<0,05) та КЛА у 2,1 раза (p<0,01). І, натомість, з'явилася тенденція до зниження активності ЛФ – у 1,2 раза (p>0,05), вмісту Са – у 1,1 раза (p>0,05) та вмісту Р – у 1,2 раза (p>0,05). У щурів з токсичним гепатитом у кістковій тканині пародонту знижується МІ у 1,8 раза (p<0,05).

Таблиця 3.7

**Біохімічні показники кісткової тканини пародонту щурів з токсичним  
(тетрахлорметановим) гепатитом (M±m)**

Показники	I група контроль n=7	II група ТГ n=6
активність ЛФ, мк- кат/кг	64,7±6,4	52,3±6,4 p>0,05
активність КФ, мк- кат/кг	2,9±0,1	4,3±0,5 p<0,05
активність еластази, мк-кат/кг	3,5±0,4	5,3±0,9 p<0,05
КЛА, нкат/кг	12,6±2,4	27,2±2,6 p<0,01
вміст Са, моль/кг	2,92±0,08	2,68±0,09 p>0,05
вміст Р, моль/кг	2,05±0,20	1,72±0,07 p>0,05
МІ	22,3±1,8	12,2±1,1 p<0,01

Примітка: p – показник вірогідності по відношенню до контрольної групи.

У 5-й серії експериментальних досліджень проведених на 20 білих щурах лінії Вістар (самиці, 14 місяців, середня жива маса 320±17 г) визначали стан тканин пародонту при дії комбінованої патології: токсичного (CCl<sub>4</sub>) гепатиту та експериментального дисбіозу. Усіх щурів було розподілено на 2 рівні групи, з яких 1-а була контролем, а 2-а – дослідна група, яка отримувала з першого дня дослідження лінкоміцин у дозі 60 мг/кг щоденно з питною водою впродовж 5-ти днів. На 7-й день дослідження тваринам 2-ої групи ввели в/черевно по 1 мл 50 %-вого розчину CCl<sub>4</sub> у соняшниковій олії. Евтаназію тварин здійснювали на 13-й день дослідження.

У гомогенаті печінки визначали вміст МДА, активність ЛФ та КЛА, а в сироватці крові – активність АЛАТ, ЛФ та вміст білірубину. У гомогенаті ясен

досліджували вміст МДА, активність протеаз: КЛА, уреаз, лізоциму, каталази. Також, розраховували індекс АПІ та СД.

У таблиці 3.8 представлено результати визначення стану печінки у експериментальних тварин з комбінованою патологією (дисбіоз + ТГ), які свідчать, що в печінці виникає запальний процес, що підтверджується істотним зростанням рівнів МДА – у 1,7 раза ( $p<0,01$ ) та КЛА – у 1,6 раза ( $p<0,01$ ), та розвивається холестаза, що зумовлено вірогідним підвищенням активності ЛФ – у 1,5 раза ( $p<0,05$ ). У сироватці крові щурів з комбінованою патологією суттєво зростає активність АЛАТ – у 2,4 раза ( $p<0,05$ ), вміст білірубину – у 1,7 раза ( $p<0,05$ ) та активність ЛФ – у 1,8 раза ( $p<0,05$ ).

Таблиця 3.8

**Біохімічні показники стану печінки у щурів з тетрахлорметановим гепатитом на тлі експериментального дисбіозу ( $M\pm m$ )**

Показники	I група контроль n=10	II група ТГ + дисбіоз n=10
<u>Печінка</u>		
вміст МДА, ммоль/кг	32,0±4,1	53,4±4,1 $p<0,01$
КЛА, нкат/кг	24,1±3,9	39,1±3,0 $p<0,01$
активність ЛФ, мк-кат/кг	3,7±0,4	5,6±0,6 $p<0,05$
<u>Сироватка крові</u>		
активність АЛАТ, мк- кат/л	0,14±0,04	0,34±0,06 $p<0,05$
вміст білірубину, мк-моль/л	3,71±0,71	6,49±1,21 $p<0,05$
ЛФ, мк-кат/л	1,48±0,23	2,70±0,21 $p<0,05$

Примітка: p – показник вірогідності по відношенню до контрольної групи.

Отже, розвиток експериментального гепатиту на тлі дисбіозу призводить, у свою чергу, до змін показників, які ми визначали як у сироватці крові, так і в тканинах печінки.

У таблиці 3.9 представлено результати визначення показників стану ясен щурів, яким вводили  $CCl_4$  на тлі дисбіозу.

Таблиця 3.9

**Біохімічні показники ясен щурів з тетрахлорметановим гепатитом на тлі експериментального дисбіозу ( $M \pm m$ )**

Показники	I група контроль n=10	II група ТГ + дисбіоз n=10
КЛА, нкат/кг	31,3±2,8	48,0±4,7 p<0,01
вміст МДА, ммоль/кг	22,5±0,8	33,7±1,2 p<0,01
активність уреазы, мк-кат/кг	0,85±0,12	1,24±0,10 p<0,05
активність лізоциму, од/кг	500±53	335±27 p<0,05
активність каталази, мкат/кг	11,5±0,6	8,3±0,4 p<0,01
індекс АПІ	5,10±0,30	2,50±0,21 p<0,01
СД	1,00±0,13	2,18±0,21 p<0,01

Примітка: p – показник вірогідності по відношенню до контрольної групи.

Отримані нами в процесі дослідження результати, свідчать, що у щурів з комбінованою патологією значно зростає рівень обох маркерів запалення (КЛА та вміст МДА) у 1,5 раза ( $p < 0,01$ ), активність показника мікробного обсіменіння (уреаза) – у 1,4 раза ( $p < 0,05$ ). Відтак, визначається посилення вільнорадикального окиснення ліпідів на тлі зниження активності лізоциму (у

1,5 раза ( $p<0,05$ ) й активності каталази (у 1,4 раза ( $p<0,01$ )). У результаті цього, вдвічі знижується індекс АПІ ( $p<0,01$ ) та у 2,2 раза ( $p<0,01$ ) та зростає СД у пародонті експериментальних тварин з токсичним гепатитом на тлі дисбіозу.

6-а серія досліджень була проведена на 16 щурах (1-1,5 місяці, середня жива маса  $80\pm 8$  г), яких було поділено на дві рівні групи: 1-а – контроль, 2-а – дослідна група, тварини якої отримували з першого дня впродовж 5-ти днів з питною водою антибіотик лінкоміцин в дозі 50 мг/кг, а на 22-й день досліджень отримали в/ч розчин гідразину сульфату в дозі 100 мг/кг. Евтаназію тварин здійснювали на 23-й день експерименту, після чого, виділяли альвеолярний відросток нижньої щелепи для дослідження ступеня атрофії [218], а в гомогенаті кісткової тканини визначали активність ЛФ та КФ, КЛА і активність еластази. Окрім цього, проводили розрахунок МІ.

Відповідні результати представлено на рис. 3.1.

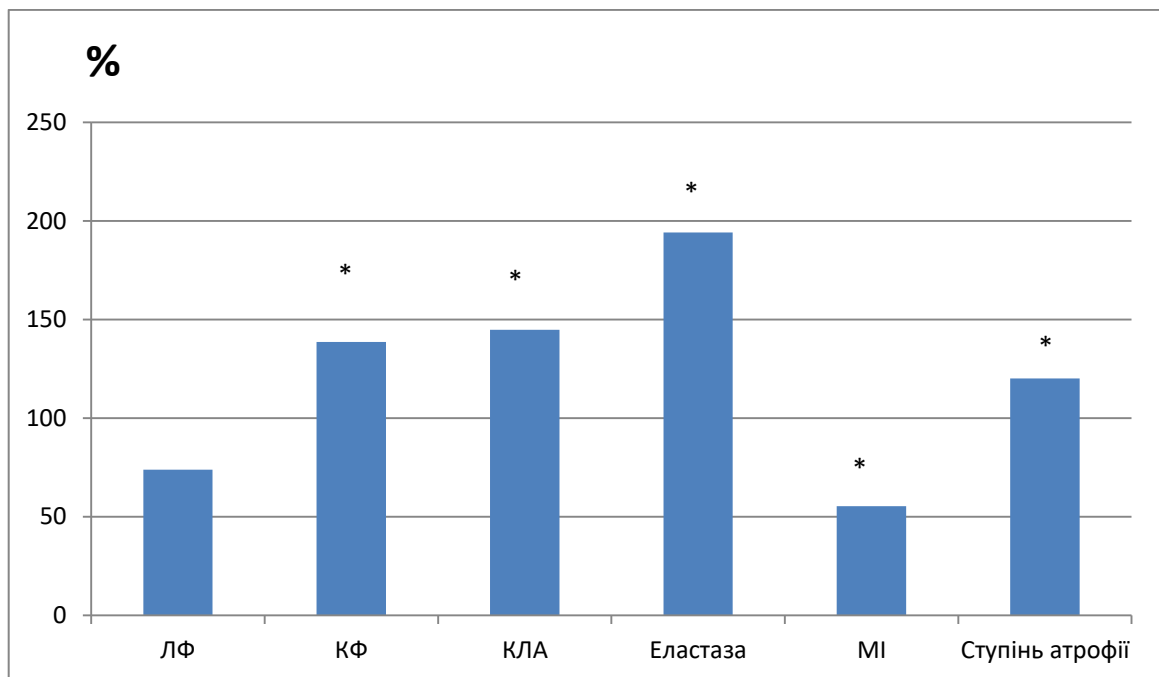


Рисунок – 3.1. Рівень показників стану кісткової тканини пародонту щурів з гепатитом на тлі дисбіозу (контроль = 100 %)

Примітка: \* – показник вірогідності ( $p<0,05$ ) у порівнянні з контролем.



Аналізуючи ці дані, бачимо, що у щурів з комбінованою патологією (дисбіоз + ТГ) вірогідно знижується активність ЛФ і зростає активність КФ, що, у свою чергу, призводить до зниження МІ вдвічі. Суттєво збільшується, також, активність протеолітичних ферментів (КЛА та активність еластази), що свідчить про активізацію колагенолізу.

У результаті цього ми спостерігали у експериментальних тварин зростання ступеня атрофії пародонту.

### 3.3. Дисбіотичний гепатит

Відомо, що кишечний дисбіоз викликає розвиток патологічних процесів у тканинах печінки та жовчно-вивідних шляхах [504]. Існує експериментальна модель відтворення дисбіозу за допомогою антибіотика лінкоміцина.

У 7-й серії експериментальних досліджень ми визначали вплив антибіотика лінкоміцина на стан печінки та ясен піддослідних тварин.

Для цього було використано 77 білих щурів (самці, 1,5 місяці, середня жива маса  $94 \pm 8$  г). Експериментальних тварин поділили наступним чином: у контрольну групу увійшло 14 щурів, кожна група, у якій відтворювали дисбіотичний гепатит, складалась з 7-ми особин. Лінкоміцин вводили з питною водою в дозі 30, 50 і 70 мг/кг щоденно впродовж 5, 10 і 15 днів. Досліджували стан печінки за рівнем печінкових маркерів: активність АЛАТ та вміст білірубіну в сироватці крові. Стан тканин пародонту оцінювали за рівнем в яснах маркерів запалення: КЛА і вміст МДА.

Стан мікробного обсіменіння пародонту визначали за активністю уреаз, а рівень неспецифічного імунітету – за активністю лізоциму. Розраховували СД за А. П. Левицьким.

Відповідні дані представлені в таблицях 3.10, 3.11 та 3.12.

Результати досліджень впливу лінкоміцину на рівень печінкових маркерів у сироватці крові щурів, які подано у таблиці 3.10.

Таблиця 3.10

**Вплив лінкоміцину на рівень печінкових маркерів у сироватці  
крові щурів (M±m)**

Дози лінкоміцину, мг/кг	Термін, дні	Активність АлАТ, мк-кат/л	Вміст білірубіну, мк-моль/л
контроль	5-15	0,25±0,02	2,45±0,27
30	5	0,25±0,01 p=1	2,68±0,18 p>0,5
	10	0,24±0,01 p>0,8	2,91±0,30 p>0,3
	15	0,30±0,03 p>0,05	5,06±0,39 p<0,01
50	5	0,22±0,02 p>0,3	3,91±0,21 p<0,05
	10	0,34±0,03 p<0,05	3,68±0,27 p<0,05
	15	0,33±0,02 p<0,05	5,75±0,45 p<0,01
70	5	0,25±0,03 p=1	2,99±0,20 p>0,05
	10	0,24±0,02 p>0,8	2,84±0,18 p>0,05
	15	0,37±0,02 p<0,01	6,29±0,32 p<0,01

Примітка: p – показник вірогідності по відношенню до контрольної групи.

Результати дослідження свідчать, що патологічні процеси в печінці залежать від дози лінкоміцину і терміну його введення.

Найбільш пошкоджуючими виявилися дози 50 і 70 мг/кг і термін введення 15 днів. Активність АлАТ при дозі 50 мкг/кг уже на 10-й день дослідження вірогідно зростає у 1,4 раза (p<0,05) порівняно із контрольною групою, а при дозі 70 мкг/кг на 15 день – у 1,5 раза (p<0,05), що підтверджує першу стадію гепатолізу. Збільшення вмісту білірубіну при дозі 50 мг/кг спостерігається вже

на 5-й день експерименту та перевищує показник у контрольній групі у 1,6 раза ( $p < 0,05$ ), а на 15-й день – у 2,4 раза ( $p < 0,01$ ). При введенні 70 мкг/кг вміст білірубіну суттєво зростає на 15-й день у порівнянні з контрольною групою піддослідних тварин у 2,6 раза ( $p < 0,01$ ).

У таблиці 3.11 представлені результати визначення в яснах експериментальних тварин біохімічних маркерів запалення: КЛА та вміст МДА.

Таблиця 3.11

**Вплив лінкоміцину на рівень маркерів запалення (КЛА і вміст МДА) в яснах щурів ( $M \pm m$ )**

Дози лінкоміцину, мг/кг	Термін, дні	КЛА, нкат/кг	Вміст МДА, ммоль/кг
контроль	5-15	29,8±2,9	12,3±0,8
30	5	29,9±2,3 $p > 0,9$	12,6±0,6 $p > 0,5$
	10	33,6±3,2 $p > 0,3$	12,8±0,7 $p > 0,3$
	15	43,4±3,8 $p < 0,05$	14,2±1,0 $p > 0,05$
50	5	31,7±3,0 $p > 0,5$	12,5±0,7 $p > 0,5$
	10	42,9±3,5 $p < 0,05$	13,9±0,9 $p > 0,2$
	15	47,6±3,6 $p < 0,05$	13,9±1,1 $p > 0,2$
70	5	37,3±3,1 $p > 0,05$	13,1±0,7 $p > 0,3$
	10	44,8±4,0 $p < 0,05$	14,1±0,9 $p > 0,05$
	15	53,2±4,2 $p < 0,01$	15,5±1,1 $p < 0,05$

Примітка:  $p$  – показник вірогідності по відношенню до контрольної групи.

Аналізуючи дані, бачимо, що найяскравішим показником запального процесу в яснах є КЛА, рівень якої вірогідно ( $p < 0,05$ ) зростає при дозах 50 і 70 мг/кг вже на 10-й день експериментальних досліджень. Вміст МДА збільшується не так рішуче, його показник суттєво ( $p < 0,05$ ) зростає лише на 15-й день при дозі 70 мг/кг.

Таблиця 3.12

**Вплив лінкоміцину на активність уреазы, лізоциму і ступінь дисбіозу в яснах щурів ( $M \pm m$ )**

Дози лінкоміцину, мг/кг	Термін, дні	Активність уреазы, мк-кат/кг	Активність лізоциму, од/кг	СД
контроль	5-15	1,41±0,10	363±40	1,00±0,15
30	5	1,49±0,09 $p > 0,3$	244±14 $p < 0,01$	1,58±0,19 $p < 0,05$
	10	1,51±0,12 $p > 0,3$	173±20 $p < 0,001$	2,23±0,23 $p < 0,01$
	15	1,60±0,13 $p > 0,2$	186±10 $p < 0,001$	2,22±0,21 $p < 0,01$
50	5	1,74±0,14 $p > 0,05$	208±19 $p < 0,01$	2,16±0,20 $p < 0,01$
	10	1,83±0,10 $p < 0,05$	151±16 $p < 0,001$	3,10±0,29 $p < 0,001$
	15	2,25±0,19 $p < 0,01$	155±15 $p < 0,001$	3,72±0,34 $p < 0,001$
70	5	1,70±0,11 $p > 0,05$	217±17 $p < 0,01$	2,02±0,19 $p < 0,01$
	10	2,17±0,11 $p < 0,01$	111±16 $p < 0,001$	4,97±0,47 $p < 0,001$
	15	2,64±0,23 $p < 0,001$	102±13 $p < 0,001$	6,68±0,59 $p < 0,001$

Примітка:  $p$  – показник вірогідності по відношенню до контрольної групи.

У таблиці 3.12 представлені результати визначення активності уреазы, лізоциму і СД у яснах піддослідних тварин.

Аналізуючи результати, наведені у таблиці бачимо, що активність лізоциму вірогідно ( $p < 0,01$ ) знижується уже 1-го дня досліджень при застосуванні усіх доз лінкоміцину. Істотне зростання активності уреазиди відбувається з 10-го дня експерименту при дозі 50 мкг/кг і є вищим, ніж у контрольній групі – у 1,3 рази ( $p < 0,05$ ), а при дозі 70 мкг/кг у – 1,5 рази ( $p < 0,01$ ).

У результаті цього, в яснах щурів при дії лінкоміцину істотно зростає СД починаючи з 5-го дня досліджень, перевищуючи показники групи контролю при усіх зазначених дозах.

### 3.4. Ендотоксинний гепатит

Існують дані про гепатопатогенну дію кишкового ендотоксина (ЛПС) [203, 265]. Результати досліджень школи проф. А. П. Левицького свідчать про визначну роль ЛПС у розвитку гепатобіліарного синдрому [151, 458], яка перевершує дію інших токсичних речовин [171].

З метою визначення впливу ЛПС на стан печінки і пародонту нами було проведено 8-му експериментальну серію досліджень на 90 білих щурах (самиці, 13 місяців, середня жива маса  $300 \pm 18$  г), яких було поділено на 9 рівних груп (по 10 тварин): 1-а – контроль, 2, 3, 4, 5 групи отримували в/ч розчин ЛПС в дозі 6,6 мкг/кг впродовж 1, 3, 7 і 14 днів. Групи 6, 7, 8 і 9 отримували ЛПС в дозі 200 мкг/кг.

Після евтаназії експериментальних тварин досліджували рівень маркерів запалення в печінці (КЛА та вміст МДА), рівень печінкових маркерів у сироватці крові (активність АЛТ і вміст білірубину), стан ясен (КЛА, вміст МДА, активність уреазиди, лізоциму, СД) та стан кісткової тканини пародонту (активність ЛФ, КФ, КЛА, МІ).

У таблиці 3.13 представлено результати визначення в гомогенаті печінки щурів рівня маркерів запалення (КЛА і вміст МДА). У результаті дослідження, встановлено, що розвиток запального процесу в печінці залежить від дози

препарату і терміну його введення. Слід зауважити, що навіть мала доза (6,6 мкг/кг) здатна провокувати розвиток гепатиту, але для цього потрібен більш триваліший період часу. Показник КЛА вірогідно ( $p < 0,05$ ) зростає лише на 14-й день – у 1,3 раза, а вміст МДА починаючи з 3-го дня експериментальних досліджень – у 1,4 раза ( $p < 0,01$ ). Зокрема, велика доза ЛПС (200 мкг/кг) викликає зростання КЛА вже на 1-у добу після введення ендотоксину та суттєво перевищує показники у контрольній групі 1,3 раза ( $p < 0,05$ ), а на 14 день досліджень – 1,6 раза ( $p < 0,05$ ). Вміст МДА, також, вірогідно збільшується при великих дозах на 1-й день експериментальних досліджень – у 1,6 раза ( $p < 0,01$ ), а на 14 день – 2,3 раза ( $p < 0,001$ ).

Таблиця 3.13

**Вплив ліпополісахариду на рівень маркерів запалення в печінці щурів  
( $M \pm m$ )**

Доза ЛПС, мкг/кг	Термін, дні	КЛА, нкат/кг	Вміст МДА, ммоль/кг
контроль	1-14	33,8±3,8	35,6±2,0
6,6	1	35,0±4,2 $p > 0,5$	35,9±1,9 $p > 0,8$
	3	37,1±4,1 $p > 0,4$	49,7±2,8 $p < 0,01$
	7	40,9±2,4 $p > 0,05$	45,7±1,6 $p < 0,01$
	14	45,6±2,1 $p < 0,05$	44,9±3,8 $p < 0,01$
200	1	44,2±2,7 $p < 0,05$	55,3±4,8 $p < 0,01$
	3	45,3±4,0 $p < 0,05$	76,7±5,6 $p < 0,001$
	7	49,0±2,4 $p < 0,05$	72,7±4,1 $p < 0,001$
	14	53,5±3,6 $p < 0,05$	80,3±4,4 $p < 0,001$

Примітка:  $p$  – показник вірогідності по відношенню до контрольної групи.

У таблиці 3.14 представлено результати визначення рівня печінкових маркерів у сироватці крові.

У результаті досліджень, встановлено, що зміни печінкових маркерів у сироватці крові експериментальних тварин проявляються значно пізніше ніж показники маркерів запалення у паренхімі печінки. Активність АлАТ вірогідно ( $p < 0,05$ ) зростає на 14-й день досліджень, як при дозі ендотоксину 6,6 мкг/кг (у 1,7 раза), так і при дозі 200 мкг/кг (у 1,8 раза). Вміст білірубину суттєво збільшується лише при дозі 200 мкг/кг на 14-й день експериментальних досліджень та перевищує показники у контрольній групі у 1,5 раза ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3.14

**Вплив ліпополісахариду на рівень печінкових маркерів  
в сироватці крові щурів ( $M \pm m$ )**

Доза ЛПС, мкг/кг	Термін, дні	Активність АлАТ, мк-кат/л	Вміст білірубину, мк-моль/л
контроль	1-14	0,13±0,02	2,52±0,44
6,6	1	0,14±0,02 $p > 0,7$	2,49±0,74 $p > 0,8$
	3	0,14±0,03 $p > 0,7$	1,77±0,50 $p > 0,2$
	7	0,14±0,02 $p > 0,7$	1,81±0,39 $p > 0,2$
	14	0,22±0,03 $p < 0,05$	2,65±0,10 $p > 0,4$
200	1	0,15±0,02 $p > 0,5$	2,73±0,59 $p > 0,3$
	3	0,17±0,03 $p > 0,05$	2,49±0,43 $p > 0,8$
	7	0,20±0,04 $p > 0,05$	3,70±0,61 $p > 0,05$
	14	0,24±0,02 $p < 0,05$	3,73±0,35 $p < 0,05$

Примітка:  $p$  – показник вірогідності по відношенню до контрольної групи.

У таблиці 3.15 представлено показники визначення рівня маркерів запалення у гомогенаті ясен.

Таблиця 3.15

**Вплив ліпополісахариду на рівень маркерів запалення в яснах щурів  
( $M \pm m$ )**

Доза ЛПС, мкг/кг	Термін, дні	КЛА, нкат/кг	Вміст МДА, ммоль/кг
контроль	1-14	30,2±4,3	20,5±3,3
6,6	1	37,3±3,9 p>0,05	22,6±1,5 p>0,3
	3	39,2±4,6 p>0,05	25,8±3,5 p>0,3
	7	44,8±5,2 p<0,05	28,4±2,1 p<0,05
	14	48,2±4,2 p<0,05	28,4±2,0 p<0,05
200	1	47,0±5,2 p<0,05	25,1±3,2 p>0,3
	3	54,1±2,7 p<0,05	29,3±2,4 p<0,05
	7	52,3±4,1 p<0,05	34,9±5,0 p<0,05
	14	53,2±4,2 p<0,05	34,1±2,4 p<0,05

Примітка: p – показник вірогідності по відношенню до контрольної групи.

Аналізуючи результати досліджень, з'ясували, що ясна реагують на ЛПС аналогічно як і паренхіма печінки: рівень маркерів запалення в яснах залежить від дози ЛПС і терміну його введення. Зокрема, КЛА вірогідно ( $p < 0,05$ ) зростає у порівнянні з контрольною групою починаючи з 7-го дня експериментальних досліджень при дозі ендотоксину 6,6 мкг/кг – у 1,5 раза), а при дозі ЛПС 200мкг/кг уже з 1-го дня – у 1,6 раза ( $p < 0,05$ ). Натомість, вміст МДА при дозі 6,6 мкг/кг суттєво збільшується лише на 7-й та 14-й дні досліджень ( $p < 0,05$ ) та



перевищує показники контрольної групи у 1,4 раза. А при дозі ендотоксину 200 мкг/кг зростає починаючи з 3-го дня експерименту ( $p < 0,05$ ) та є вищим від результатів, отриманих у тварин контрольної групи у 1,4 раза.

У таблиці 3.16 представлено результати визначення в яснах активності лізоциму, уреазы та СД.

Таблиця 3.16

**Вплив ліпополісахариду на активність уреазы, лізоциму і ступінь дисбіозу в яснах щурів (n=10 в усіх групах) (M±m)**

Доза ЛПС, мкг/кг	Термін, дні	Активність уреазы, мк-кат/кг	Активність лізоциму, од/кг	СД
контроль	1-14	1,00±0,16	274±32	1,00±0,14
6,6	1	1,39±0,21 $p > 0,05$	171±91 $p > 0,05$	2,24±0,21 $p < 0,01$
	3	1,37±0,13 $p > 0,05$	143±34 $p < 0,05$	2,63±0,29 $p < 0,01$
	7	2,09±0,28 $p < 0,05$	130±19 $p < 0,05$	4,45±0,43 $p < 0,001$
	14	2,17±0,26 $p < 0,01$	114±56 $p < 0,05$	5,29±0,51 $p < 0,001$
200	1	1,17±0,18 $p > 0,3$	140±41 $p < 0,05$	2,29±0,21 $p < 0,01$
	3	1,17±0,13 $p > 0,3$	115±39 $p < 0,05$	2,79±0,28 $p < 0,01$
	7	2,39±0,25 $p < 0,01$	96±32 $p < 0,01$	6,83±0,61 $p < 0,001$
	14	2,73±0,14 $p < 0,001$	46±20 $p < 0,001$	16,06±1,57 $p < 0,001$

Примітка: p – показник вірогідності по відношенню до контрольної групи.

У процесі досліджень, виявили, що активність уреазы при дії ендотоксину зростає починаючи з 7-го дня експерименту та є вищою від результатів контрольної групи у 2,1 раза ( $p < 0,05$ ), а на 14-й день – у 2,2 раза. При дозі 200 мкг/кг активність уреазы вірогідно підвищується починаючи з 7-го дня у порівнянні з контрольною групою у 2,4 раза ( $p < 0,01$ ), а на 14-й день – у 2,7 раза

( $p < 0,001$ ). Активність лізоциму суттєво знижується вже на 3-й день при малій дозі ЛПС (6,6 мкг/кг) – у 1,9 раза ( $p < 0,05$ ), а при дозі 200 мкг/кг – вже на 1-й день – у 2,0 рази ( $p < 0,05$ ). Як наслідок, в яснах експериментальних тварин СД зростає вже з першого дня досліджу (р<0,01) – у 2,2 раза при дозі 6,6 мкг/кг, а при дозі 200 мкг/кг – у 2,3 раза. З’ясовано, що на 14-й день навіть мала доза ендотоксину підвищує СД більш ніж у 5 разів, а велика доза збільшує СД у 16 разів. Отримані результати досліджень, свідчать про вирішальну роль дисбіотичних факторів, зокрема, ЛПС, у патогенезі гепато-орального синдрому.

У таблиці 3.17 представлені результати визначення біохімічних показників кісткової тканини пародонту експериментальних тварин.

Таблиця 3.17

**Вплив ліпополісахариду на біохімічні показники кісткової тканини пародонту щурів ( $M \pm m$ )**

Доза ЛПС, мкг/кг	Термін дні	Активність ЛФ, мк-кат/кг	Активність КФ, мк-кат/кг	МІ	КЛІА, нкат/кг
контроль	1-14	38,2±8,1	4,4±0,3	8,7±0,6	13,1±2,0
6,6	1	70,2±8,1 $p < 0,05$	6,3±0,6 $p < 0,05$	11,4±1,1 $p < 0,05$	12,7±2,5 $p > 0,6$
	3	68,8±6,5 $p < 0,05$	7,7±0,4 $p < 0,01$	8,9±0,8 $p > 0,5$	13,4±1,6 $p > 0,7$
	7	51,8±7,3 $p > 0,05$	7,4±0,3 $p < 0,04$	7,0±0,7 $p > 0,05$	14,0±1,8 $p > 0,5$
	14	43,1±7,0 $p > 0,3$	7,3±0,6 $p < 0,01$	5,9±0,6 $p < 0,05$	12,8±1,9 $p > 0,6$
200	1	35,1±6,8 $p > 0,5$	6,5±0,4 $p < 0,05$	5,4±0,7 $p < 0,05$	19,4±1,6 $p < 0,05$
	3	20,3±3,0 $p < 0,05$	4,9±0,2 $p > 0,05$	4,1±0,5 $p < 0,01$	22,6±3,2 $p < 0,05$
	7	22,4±3,7 $p < 0,05$	4,5±0,2 $p > 0,4$	5,0±0,4 $p < 0,01$	23,4±4,3 $p < 0,05$
	14	24,1±5,4 $p > 0,05$	4,8±0,3 $p > 0,3$	5,0±0,4 $p < 0,01$	29,5±3,6 $p < 0,01$

Примітка: р – показник вірогідності по відношенню до контрольної групи.

Аналізуючи результати досліджень, встановлено, що дія ЛПС залежить від його дози. Мала доза (6,6 мкг/кг) у перші дні стимулює активність ЛФ, проте уже на 14 день експериментальних досліджень показники активності ЛФ починають знижуватись. Натомість, велика доза (200 мкг/кг) суттєво пригнічує активність ЛФ вже з 3-го дня експерименту – у 1,9 раза ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з контрольною групою. Активність КФ при дозі 6,6 мкг/кг починає суттєво ( $p < 0,05$ ) зростати, проте уже на 7-й та 14-й день експерименту показники залишаються практично без змін. При дозі ендотоксину 200 мкг/кг активність КФ у 1-й день досліджень вірогідно ( $p < 0,05$ ) зростає у 1,5 раза, але на 3-й, 7-й та 14-й день дещо знижується і суттєво ( $p > 0,05$ ) не відрізняється від показників контрольної групи. Відповідні результати бачимо, аналізуючи показник МІ, який при дозі ЛПС 6,6 мкг/кг вірогідно зростає ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з контрольною групою у 1,6 раза а починаючи з 3-го дня експерименту знижується. При дозі ЛПС 200 мкг/кг показник МІ залишається вірогідно нижчим ( $p < 0,01$ ) ніж результати контрольної групи впродовж усього дослідження.

Важливо підкреслити, що велика доза ЛПС активує в кістковій тканині протеоліз, про що свідчить вірогідне збільшення рівня КЛА вже з 1-го дня експериментальних досліджень у порівнянні з контрольною групою у 1,5 раза ( $p < 0,05$ ), а на 14-й день – у 2,3 раза ( $p < 0,05$ ).

### **Висновки до розділу 3.**

У результаті експериментальних досліджень виявлено найвищу антилізоцимну активність ЛПС, наявність якої призводить до розмноження умовно патогенної та патогенної мікробіоти.

У процесі досліджень впливу на експериментальних тварин гепатотоксинів встановлено, що усі види відтворених патологій (гідразинний гепатит, тетрахлорметановий гепатит, дисбіотичний гепатит, ендотоксиновий гепатит)

негативно впливають на стан тканин пародонту, що підтверджується результатами досліджень.

Оскільки визначна роль у розвитку гепато-орального синдрому належить ендотоксину, великі дози якого виявляються в умовах кишечного дисбіозу, доведено, що ураження печінки призводить до зниження її антимікробної функції. Зважаючи на це, ми спостерігаємо доволі значне зростання СД в яснах тварин та збільшення показників маркерів запалення, що неминуче призводить до виникнення запальних процесів у тканинах пародонту.

Встановлено, що особливість дії ЛПС полягає в тому, що малі дози можуть здійснювати остеостимулюючу дію (зростання активностей ЛФ та КФ) на пародонт, що узгоджується з результатами досліджень із застосування орального гелю з ЛПС (пірогенал-гель) для профілактики захворювань пародонту [155].

Матеріали, викладені у розділі, висвітлені у публікаціях [335, 493] списку використаних джерел.

## РОЗДІЛ 4

### РОЗРОБКА РЕЦЕПТУРИ І ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПОЛІФУНКЦІОНАЛЬНИХ АНТИДИСБІОТИЧНИХ ЗАСОБІВ

У попередньому розділі нами було встановлено, що при дії різних патогенів на організм експериментальних тварин (гідразин, тетрахлорметан, лінкоміцин, ліпополісахарид та інших) спостерігається зниження рівня неспецифічного імунітету, показником якого є фермент лізоцим [161]. Інша особливість дії різних патогенів виявляється в їх здатності пригнічувати антимікробну функцію печінки, показником якої може бути зростання активності уреазі в сироватці крові (показник бактеріємії), тому що даний фермент продукують мікроорганізми.

Зниження активності лізоциму і зростання активності уреазі призводять до росту ступеня дисбіозу, унаслідок якого розвивається системне запалення. Відомо, що показником запального процесу є збільшення активності еластази та вмісту малонового діальдегіду, як кінцевого продукту ПОЛ [268].

Багатоплановість проявів дисбіозу вимагає використовувати з метою його профілактики та лікування різні шляхи патогенетичного впливу, що і лежить в основі обґрунтування рецептури поліфункціональних антидисбіотичних засобів.

Основу таких засобів складають, перш за все, пребіотики-олігосахариди, які стимулюють ріст пробіотичних бактерій [163]. Найактивнішими з пребіотиків є «Інулін» (поліфруктозид) [156].

Активізацію антимікробної функції печінки здійснюють гепатопротектори, до яких відносять, здавна відомий, лецитин і флаволігнани розторопші, а останнім часом, також, препарати біофлавоноїдів, зокрема найактивніший серед них – «Кверцетин» [70, 150]. Останній виявляє досить високу антиоксидантну активність, володіє здатністю пригнічувати активність таких ферментів, як фосфоліпаза А<sub>2</sub>, циклооксигеназа, гіалуронідаза, протеази

[187, 432]. Усі ці ферменти беруть участь у розвитку дистрофічно-запальних процесів в органах і тканинах організму.

Першим поліфункціональним антидисбіотичним засобом був препарат «Квертулін», до складу якого входить кверцетин, інулін і цитрат кальцію [230]. Даний засіб зарекомендував себе з позитивної сторони при багатьох захворюваннях неінфекційної природи (цукровий діабет, неалкогольний стеатогепатит, пародонтит) [130].

Нами запропоновано нові поліфункціональні засоби, які наділені антиоксидантною, протизапальною, мембранопротекторною, антидисбіотичною та гепатопротекторною дією, а саме, а саме «Леквін», «Лекасил» та «Лізоцим-форте», склад яких представлено в таблиці 4.1. Препаратом порівняння обрали «Квертулін», складові якого, також, відображені у таблиці.

*Таблиця 4.1*

#### **Характеристика використаних антидисбіотичних засобів**

АДЗ	Склад	Нормативно-технічна документація
«Квертулін»	кверцетин, інулін, цитрат кальцію	ТУ У 10.8-13903778-040:2012. Висновок МОЗУ № 05.03.02-06/44464 від 17.05.2012
«Леквін»	лецитин, кверцетин, інулін, цитрат кальцію	ТУ У 10.8-37420386-003:2016. Висновок МОЗУ № 05.03.02-08/8400 від 21.03.2016
«Лекасил»	лецитин, макуха розторопші, цитрат кальцію	ТУ У 10.8-37420386-005:2017. Висновок МОЗУ № 602-123-20-2/12102 від 25.04.2017
«Лізоцим-форте»	лізоцим, кверцетин, інулін, желатин, цитрат кальцію	ТУ У 10.8-37420386-004:2016. Висновок МОЗУ № 602-123-20-2/5734 від 22.12.2016

Усі запропоновані нами препарати пройшли, у відповідності до вимог державного фармацевтичного центру МОЗ України, перевірку на нешкідливість

та специфічну дію за методами, визначеними у методичних рекомендаціях [45, 103].

Перелічені препарати не володіють токсичною дією, як в гострих (великі дози), так і в хронічних (терапевтичні дози) тривалих дослідженнях на експериментальних тваринах.

Специфічна (лікувально-профілактична) дія цих засобів була досліджена на патогенетичній моделі генералізованого дисбіозу, який відтворювали за допомогою великих доз ліпополісахариду (200 мкг/кг). Досліджували стан печінки за такими біохімічними показниками як активність еластази, уреазу, лізоциму, каталази, вмісту МДА в гомогенаті печінки та за рівнем печінкових маркерів у сироватці крові: активність АлАТ, лужної фосфатази та вміст білірубину, а також активність уреазу і еластази в сироватці крові.

Таблиця 4.2

**Вплив поліфункціональних антидисбіотичних засобів на рівень біохімічних показників печінки щурів з ендотоксинемією**

Групи	Активність еластази, мк-кат/кг	Вміст МДА, ммоль/кг	Активність ЛФ, мкат/кг	Активність лізоциму, од/кг
1. Контроль (інтактні)	406±12	40,5±1,6	5,2±0,2	106±12
2. ЛПС (по 50 мкг/кг в/черевно, 8 днів)	563±55 p<0,01	54,2±3,2 p<0,01	6,8±0,3 p<0,01	37±8 p<0,01
3. ЛПС + «Леквін» (200 мг/кг, 8 днів)	451±32 p>0,05 p <sub>1</sub> >0,5	42,5±2,1 p>0,3 p <sub>1</sub> <0,05	5,5±0,3 p>0,3 p <sub>1</sub> <0,05	86±13 p>0,1 p <sub>1</sub> <0,05
4. ЛПС + «Лекасил» (200 мг/кг, 8 днів)	462±37 p>0,05 p <sub>1</sub> >0,05	44,3±2,7 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,05	5,6±0,2 p>0,1 p <sub>1</sub> <0,05	70±9 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05
5. ЛПС + «Лізоцим-форте» (200 мг/кг, 8 днів)	410±26 p>0,5 p <sub>1</sub> <0,05	40,9±1,9 p>0,6 p <sub>1</sub> <0,01	5,0±0,2 p>0,3 p <sub>1</sub> <0,01	110±11 p>0,5 p <sub>1</sub> <0,01

Примітки: p – показник вірогідності у порівнянні з гр. 1; p<sub>1</sub> – показник вірогідності у порівнянні з гр. 2.

Результати дослідження, які наведені в таблиці 4.2 підтверджують, що на тлі відтворення генералізованого дисбіозу у тканині печінки щурів з модельованою патологією, визначалась інтенсифікація процесів пероксидного окиснення ліпідів, порівняно з інтактними тваринами. У тканині печінки при відтворенні генералізованого дисбіозу через 8 діб, також, вірогідно зростає активність еластази та активність лужної фосфатази. Натомість, активність лізоциму зменшується практично утричі.

Лікувально-профілактичне застосування препаратів, які нами досліджені, сприяло зниженню процесів пероксидного окиснення ліпідів. На тлі застосування запропонованих засобів рівень малонового діальдегіду істотно знижувався порівняно з інтактними тваринами. У цьому випадку, слід зазначити, що ефективність досліджуваного препарату «Лізоцим-форте» суттєво перевищувала ефективність препаратів «Лекасил» та «Леквін».

Аналогічні результати отримано нами і при дослідженні біохімічних маркерів печінки в сироватці крові. Із наведених у таблиці 4.3 даних бачимо, що із трьох застосованих нами засобів найефективнішим виявився «Лізоцим-форте».

Виходячи з результатів представлених у таблицях 4.2 і 4.3, можна зробити висновок, що усі три нових засоби володіють гепатопротекторною, антидисбіотичною й антизапальною активностями.

Водночас, отримані нами дані також свідчать про те, що «Лізоцим-форте» значною мірою пригнічує розвиток вільнорадикальних процесів, порівняно з «Лекасилом» та «Леквіном», оскільки суттєво статистично знижує вміст саме первинних продуктів ПОЛ, та підвищує активність лізоциму до рівня контрольних тварин.

Це дало підставу рекомендувати застосування нових розпрацьованих засобів для проведення експериментальної терапії гепатогенного пародонтиту, що отримало відображення в розділі 5 нашої дисертаційної роботи.



Таблиця 4.3

**Вплив поліфункціональних антидисбіотичних препаратів на рівень печінкових маркерів у сироватці крові щурів з ендотоксинемією**

Групи	Вміст білірубину, мкмоль/л	Активність АЛАТ, мк-кат/л	Активність ЛФ, мк-кат/л
1. Контроль (інтактні)	9,03±0,27	0,29±0,02	2,13±0,09
2. ЛПС (по 50 мкг/кг в/черевно, 8 днів)	5,11±0,42 p<0,05	0,44±0,03 p<0,01	2,98±0,18 p<0,05
3. ЛПС + «Леквін» (200 мг/кг, 8 днів)	4,08±0,35 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,05	0,36±0,03 p>0,05 p <sub>1</sub> >0,05	2,21±0,12 p>0,3 p <sub>1</sub> <0,05
4. ЛПС + «Лекасил» (200 мг/кг, 8 днів)	4,19±0,37 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,05	0,37±0,03 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,05	2,39±0,15 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,05
5. ЛПС + «Лізоцим-форте» (200 мг/кг, 8 днів)	3,56±0,29 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,05	0,31±0,02 p>0,3 p <sub>1</sub> <0,01	2,15±0,10 p>0,6 p <sub>1</sub> <0,05

Примітки: p – показник вірогідності у порівнянні з гр. 1; p<sub>1</sub> – показник вірогідності у порівнянні з гр. 2.

Усі розроблені нами засоби отримали дозвіл МОЗ України на застосування. Дослідно-промислове виробництво цих засобів здійснює науково-виробнича асоціація «Одеська біотехнологія».

#### Висновки до розділу 4.

Аналізуючи проведені нами дослідження у даному розділі, можна зробити ствердний висновок, що усі три поліфункціональні АДЗ володіють гепатопротекторною, антидисбіотичною й антизапальною властивостями.

У зв'язку з цим можемо рекомендувати застосування цих поліфункціональних АДЗ для проведення експериментальної терапії гепатогенного пародонтиту, що отримало відображення в розділі 5 нашої дисертаційної роботи.

Матеріали, викладені у розділі, висвітлені у публікації [227, 228] списку використаних джерел.

## РОЗДІЛ 5

### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ПРОФІЛАКТИКА ТА ТЕРАПІЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ТКАНИН ПАРОДОНТУ НА ТЛІ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ ПАТОЛОГІЇ

5.1. Антидисбіотична профілактика і терапія пародонтиту на тлі токсичного гепатиту за допомогою поліфункціональних антидисбіотичних засобів

Проведені клінічні та експериментальні дослідження низки авторів свідчать про взаємозв'язок захворювань порожнини рота та патології гепатобіліарної системи (Дем'яненко С.А., 2014; Полищук С.С., 2019). Відомо, що при захворюваннях печінки у порожнині рота виникають ураження слизової оболонки (стоматити) та значно ускладнюється їх перебіг.

Водночас, в останні роки отримані доказові дані, які свідчать про значний вплив дисбіозу на стан тканин порожнини рота та проявів дистрофічно-запальних процесів дисбіотичного генезу на тлі захворювань гепатобіліарної системи, що дало підставу для визначення нової нозологічної форми – гепато-оральний синдром (Левицький А.П., Демяненко С.А., 2011). В основі патогенезу цього синдрому лежить порушення антимікробної функції печінки. Остання полягає в тому, що на шляху кишкових бактерій і їх токсинів, які потрапляють в систему *Vena porta*, особливо при розвитку кишкового дисбіозу стоїть печінка, в яких макрофаги Купфера знешкоджують бактерії і їх токсини, або відправляють їх в жовч. Зважаючи на те, що кишковий дисбіоз в останні роки суттєво поширився (як наслідок імунодефіцитів, стресів, неправильного харчування та антибіотикотерапії), а кількість хворих на гепатобіліарну патологію безперервно зростає, виникає необхідність розробки та більш широкого застосування антидисбіотичних та гепатопротекторних засобів.

Ці дані слугували основою для включення в комплексну терапію пародонтиту лікувально-профілактичних засобів, які володіють гепатопротекторними, антидисбіотичними та антиоксидантними властивостями.

Усе перелічене вище стало підставою для дослідження лікувально-профілактичної дії засобів для лікування захворювань пародонту на тлі порушень гепатобіліарної системи та дисбізу.

Токсичний гепатит у щурів відтворювали за допомогою гідразину сульфату. В якості поліфункціональних антидисбіотичних засобів нами були використані препарати з вмістом біофлавоноїдів і лецитину («Леквін» та «Лекасил»). Препаратом порівняння був відомий АДЗ «Квертулін» (кверцетин + інулін + цитрат кальцію).

Експериментальні дослідження були проведені на 35 білих щурах (самиці, 7 місяців, середня жива маса  $216 \pm 14$  г), яких було поділено на 5 рівних груп: 1-а – контроль, 2-а, 3-я, 4-а і 5-а – токсичний гепатит, який відтворювали за допомогою в/ч введення розчину гідразину сульфату в дозі 50 мг/кг щоденно на 8-й, 9-й і 10-й дні досліду. Щурі 3-ої групи, починаючи з 1-го дня, отримували з кормом «Квертулін» в дозі 300 мг/кг. Експериментальні тварини 4-ої групи з першого дня отримували «Леквін» у аналогічній дозі, і щурі 5-ої групи одержували ідентичну дозу «Лекасилу». У кожному досліджувану групу входило по 7-м піддослідних тварин. Евтаназію тварин здійснювали на 15-й день досліджень.

Для проведення необхідних досліджень отримували сироватку крові, виділяли печінку та ясна піддослідних тварин. У печінці визначали активність уреаз (показник мікробного обсіменіння), активність лізоциму (фактор неспецифічного імунітету), біохімічні маркери запалення: вміст МДА та активність еластази, а також активність ЛФ, як показника холестазу.

Для ідентифікації гепатиту в сироватці крові визначали рівень печінкових маркерів: вміст білірубіну, активність АлАТ і активність ЛФ.

У таблиці 5.1 представлено результати визначення в печінці активності уреазі і лізоциму.

Таблиця 5.1

**Вплив поліфункціональних антидисбіотичних засобів на активність уреазі, лізоциму і ступінь дисбіоза в печінці щурів з токсичним гепатитом (M±m)**

№ пп	Групи	Активність уреазі, мк-кат/кг	Активність лізоциму, од/кг
1	контроль	1,54±0,14	76,0±6,0
2	ТГ	2,20±0,22 p<0,05	55,0±5,0 p<0,05
3	ТГ + «Квертулін»	1,89±0,10 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,05	58,0±6,0 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,3
4	ТГ + «Леквін»	1,80±0,14 p>0,05 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,3	70,0±5,0 p>0,3 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05
5	ТГ + «Лекасил»	1,98±0,24 p>0,05 p <sub>1</sub> >0,3 p <sub>2</sub> >0,3	68,0±3,0 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05

Примітки: p – показник вірогідності у порівнянні з гр. 1; p<sub>1</sub> – показник вірогідності у порівнянні з гр. 2, p<sub>2</sub> – показник вірогідності у порівнянні з гр. 3.

Із наведених у таблиці даних бачимо, що за умов гепатиту суттєво збільшується активність уреазі (на 43 %), а активність лізоциму, навпаки,

знижується (на 28 %). Під дією всіх запропонованих нами поліфункціональних антидисбіотичних засобів активність уреазы знижується, а активність лізоциму зростає. Проте, значною мірою найефективнішим препаратом у даному дослідженні виявився «Леквін».

У таблиці 5.2 представлено результати визначення в печінці рівня маркерів запалення: вмісту МДА і активності еластази.

Таблиця 5.2

**Вплив поліфункціональних антидисбіотичних засобів на рівень маркерів запалення в печінці щурів з токсичним гепатитом (M±m)**

№ пп	Групи	Вміст МДА, ммоль/кг	Активність еластази, мк-кат/кг	Активність ЛФ, мк-кат/кг
1	контроль	101,1±8,1	193,7±3,5	1,46±0,27
2	ТГ	122,5±4,8 p<0,05	255,6±12,4 p<0,01	4,05±0,24 p<0,01
3	ТГ + «Квертулін»	107,3±8,0 p>0,3; p <sub>1</sub> >0,05	210,1±9,4 p>0,05; p <sub>1</sub> <0,05	2,11±0,17 p>0,05; p <sub>1</sub> <0,05
4	ТГ + «Леквін»	116,3±7,5 p>0,5; p <sub>1</sub> >0,3; p <sub>2</sub> >0,3	207,3±3,8 p<0,05; p <sub>1</sub> <0,05; p <sub>2</sub> >0,5	2,11±0,17 p>0,05; p <sub>1</sub> <0,05; p <sub>2</sub> =1
5	ТГ + «Лекасил»	102,8±2,9 p>0,5; p <sub>1</sub> <0,05; p <sub>2</sub> >0,3	198,4±9,9 p>0,5; p <sub>1</sub> <0,05; p <sub>2</sub> >0,3	2,11±0,31 p>0,05; p <sub>1</sub> <0,05; p <sub>2</sub> =1

Примітки: p – показник вірогідності у порівнянні з гр. 1; p<sub>1</sub> – показник вірогідності у порівнянні з гр. 2, p<sub>2</sub> – показник вірогідності у порівнянні з гр. 3.

Опираючись на проведені дослідження бачимо, що у експериментальних тварин з токсичним гепатитом вірогідно зростає рівень обох маркерів запалення. Введення поліфункціональних антидисбіотичних препаратів знижує рівень маркерів запалення: вміст МДА – у 1,2 раза ( $p < 0,05$ ) та особливо активність еластази – у 1,3 раза ( $p < 0,01$ ). Найкращий результат отримано у разі використання препарату «Лекасил».

Окрім цього, у таблиці 5.2 представлено результати визначення у гомогенаті печінки активності ЛФ. Приведені в таблиці дані свідчать, що активність цього фермента значно зростає (в 2,8 разів) у печінці тварин із патологією, що свідчить про розвиток експериментального холестазу [71]. Застосування лікувально-профілактичних засобів майже вдвічі дає змогу знизити активність цього ферменту в печінці.

На рисунку 5.1 проілюстровано результати визначення рівня печінкових маркерів у сироватці крові щурів з експериментальним токсичним гепатитом, які отримували поліфункціональні антидисбіотичні препарати. Представлені результати свідчать, що рівень печінкових маркерів (вмісту білірубину й активності АлАТ) вірогідно зростає у щурів з токсичним гепатитом і повністю наближається до норми під впливом досліджених засобів.

Активність ЛФ знижується, особливо під впливом препарату «Лекасил», однак до норми не повертається.

Таким чином, отримані нами результати показали, що нові поліфункціональні АДЗ, а саме «Леквін» та «Лекасил», володіють гепатопротекторною активністю, яка перевищує ефективність препарату, який використали для порівняння «Квертулін».

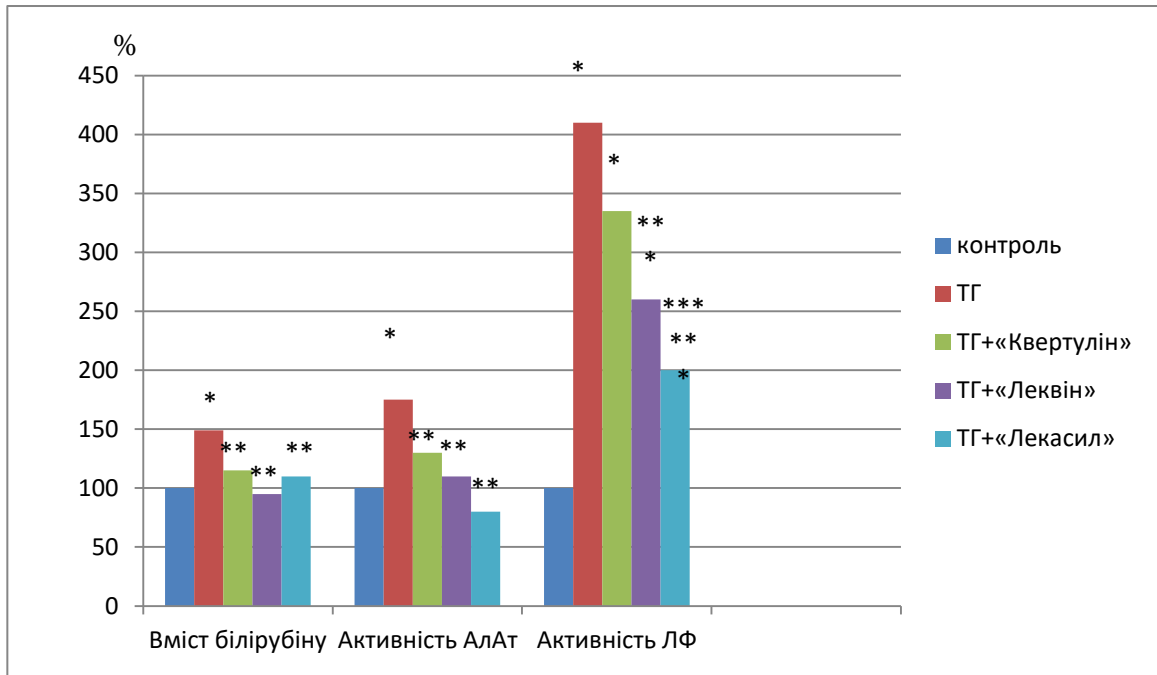


Рисунок 5.1 – Вплив антидисбіотичних засобів на рівень печінкових маркерів у сироватці крові щурів з експериментальним токсичним гепатитом

Примітки: \* –  $p < 0,05$  в порівнянні з гр. «контроль»; \*\* –  $p < 0,05$  в порівнянні з гр. «ТГ»; \*\*\* –  $p < 0,05$  в порівнянні з гр. «ТГ+«Квертулін»

У таблиці 5.3 представлено результати визначення у гомогенаті ясен піддослідних тварин з експериментальним токсичним гепатитом, які у процесі досліджень отримували поліфункціональні антидисбіотичні засоби, визначали активність еластази і вміст МДА, які є біохімічними показниками запального процесу [16].

У результаті проведеного дослідження, вдалось встановити, що серед обох маркерів запалення більш показовою виявилась активність еластази, яка суттєво підвищується ( $p < 0,05$ ) при токсичному гепатиті – у 1,5 раза, і вірогідно знижується ( $p < 0,05$ ) у експериментальних тварин, які отримували поліфункціональні АДЗ. Дані дослідження показали, що показники, які отримали при використанні засобів «Леквін» та «Лекасил» суттєво не відрізняються ( $p > 0,05$ ) від препарату, який використали з метою порівняння «Квертулін».



Активність лізоциму суттєво знижується у яснах експериментальних тварин з токсичним гепатитом у 1,3 раза ( $p < 0,05$ ) і вірогідно підвищується після введення «Леквіну» – у 1,3 раза ( $p < 0,05$ ) та «Лекасилу» – у 1,2 раза ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 5.3

**Вплив поліфункціональних антидисбіотичних засобів на рівень маркерів запалення в яснах щурів з токсичним гепатитом**  
( $M \pm m$ )

№ № пп	Групи	Активність еластази, мк-кат/кг	Вміст МДА, ммоль/кг
1	контроль	26,2±3,9	11,5±0,7
2	ТГ	38,5±3,3 $p < 0,05$	13,5±0,5 $p > 0,05$
3	ТГ + «Квертулін»	28,0±2,5 $p > 0,3; p_1 < 0,05$	12,0±0,7 $p > 0,3; p_1 > 0,05$
4	ТГ + «Леквін»	30,1±2,1 $p > 0,3; p_1 < 0,05; p_2 > 0,3$	12,8±0,9 $p > 0,1; p_1 > 0,3; p_2 > 0,3$
5	ТГ + «Лекасил»	31,3±1,7 $p > 0,05; p_1 < 0,05;$ $p_2 > 0,3$	11,8±0,8 $p > 0,3; p_1 > 0,05; p_2 > 0,5$

Примітки:  $p$  – показник вірогідності у порівнянні з гр. 1;  $p_1$  – показник вірогідності у порівнянні з гр. 2,  $p_2$  – показник вірогідності у порівнянні з гр. 3.

Результати, представлені у таблиці 5.4, засвідчили, що у тварин, у яких відтворювали токсичний гепатит, в яснах у 3,7 раза зростає показник СД. Усі три, використані у експериментальному дослідженні поліфункціональні АДЗ вірогідно знижують вказаний показник, при чому «Леквін» – у 2,8 раза, що

суттєво не відрізняється ( $p>0,05$ ) від результатів, отриманих у піддослідних тварин контрольної групи.

Таблиця 5.4

**Вплив поліфункціональних антидисбіотичних засобів на активність уреазы, лізоциму і ступінь дисбіозу в яснах щурів з токсичним гепатитом (M±m)**

№№ п/п	Групи	Активність уреазы, мк-кат/кг	Активність лізоциму, од/кг	СД, од
1	контроль	2,07±0,41	178±11	1,00±0,14
2	ТГ	5,85±0,65 $p<0,01$	138±16 $p<0,05$	3,68±0,39 $p<0,001$
3	ТГ + «Квертулін»	3,48±0,36 $p<0,05$ $p_1<0,05$	146±18 $p>0,05$ $p_1>0,5$	2,05±0,24 $p<0,01$ $p_1<0,01$
4	ТГ + «Леквін»	2,60±0,15 $p>0,05$ $p_1<0,01$ $p_2<0,05$	173±8 $p>0,5$ $p_1<0,05$ $p_2>0,05$	1,30±0,17 $p>0,05$ $p_1<0,01$ $p_2<0,05$
5	ТГ + «Лекасил»	3,13±0,27 $p<0,05$ $p_1<0,05$ $p_2>0,3$	169±7 $p>0,3$ $p_1<0,05$ $p_2>0,05$	1,59±0,19 $p<0,05$ $p_1<0,01$ $p_2>0,05$

Примітки:  $p$  – показник вірогідності у порівнянні з гр. 1;  $p_1$  – показник вірогідності у порівнянні з гр. 2,  $p_2$  – показник вірогідності у порівнянні з гр. 3.

Таким чином, проведені дослідження виявили високу пародонтопротекторну активність поліфункціональних АДЗ, які за своїми

антидисбіотичними властивостями значно перевищують препарат порівняння «Квертулін».

Більш висока лікувально-профілактична дія препаратів «Леквін» та «Лекасил» дає підстави для їх подальшого клінічного дослідження.

Особливо слід підкреслити високу терапевтичну активність антидисбіотичного засобу «Леквін», до складу якого входить гепатопротектор лецитин, біофлавоноід кверцетин, пребіотик інулін та цитрат кальцію.

## 5.2. Вплив поліфункціональних антидисбіотичних засобів на стан пародонту у щурів з експериментальним неалкогольним стеатогепатитом

Експериментальний стеатогепатит, як довели наші дослідження, викликає розвиток патології пародонту.

З метою дослідження пародонтопротекторної дії поліфункціонального АДЗ «Леквін» у порівнянні із здавна відомим АДЗ – «Лізоцимом» на моделі неалкогольного стеатогепатиту були проведені наступні дослідження, до яких залучили 40 білих щурів лінії Вістар (самиці, 3 місяці, середня маса тіла  $150 \pm 10$  г), поділених на 4 рівні групи (по 10 тварин у кожній групі): 1-а – контроль (норма), 2-а, 3-тя та 4-а – стеатогепатит, який викликали шляхом поєднання високожирового раціону (додавання 15% соняшникової олії до стандартного комбікорму для щурів) з експериментальним дисбіозом, який моделювали за допомогою ододавання до питної води лінкомицину в дозі 70 мг/кг впродовж перших 5 днів. Щурі 3-ої групи отримували з кормом засіб «Леквін» в дозі 300 мг / кг щодня впродовж 20 днів. Тварини 4-ї групи (група порівняння) – препарат «Лізоциму» (10% -вий розчин ферментного препарату «Clerizuma» виробництва фірми «Caglificio clerici S. p. A.», Італія, в 10% -ому розчині харчового желатину; вміст лізоциму гідрохлориду близько 15 мг / мл (г) в дозі 300 мг / кг (у перерахунку на лізоциму гідрохлорид 30 мг / кг).

Евтаназію тварин здійснювали на 21-й день досліду під тіопенталовим наркозом (20 мг / кг) шляхом тотального кровопускання з серця.

Таблиця 5.5

**Вплив поліфункціональних антидисбіотичних засобів на активність фосфатаз у кістковій тканині альвеолярного відростка нижньої щелепи щурів з експериментальним стеатогепатитом (M±m)**

№ п/п	Групи	Активність ЛФ, мк-кат/кг	Активність КФ, мк-кат/кг
1	контроль	41,17±2,64	6,06±0,10
2	ЕСГ	33,85±2,05 p<0,05	9,22±0,39 p<0,01
3	ЕСГ + «Леквин»	31,79±2,13 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,3	7,68±0,31 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,05
4	ЕСГ + «Лізоцим»	42,76±3,01 p>0,5 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,01	8,42±0,18 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05

Примітка: p – показник вірогідності у порівнянні з гр. 1; – показник вірогідності у порівнянні з гр. 2; – показник вірогідності у порівнянні з гр. 3.

У гомогенаті ясен визначали рівень маркерів запалення: вміст МДА (ТБК – методом) і активність еластази (за гідролізом синтетичного субстрату), активність уреазі (за гідролізом сечовини), показник неспецифічного імунітету – активність лізоциму (за просвітлінням суспензії *Micrococcus lysodeicticus*), активність антиоксидантного ферменту каталази. За співвідношенням відносних активностей уреазі і лізоциму розраховували СД за А.П. Левицьким. За співвідношенням активності каталази та вмісту

МДА – індекс АПІ. Ступінь атрофії альвеолярного відростка визначали за А. В. Ніколаєвою. У гомогенаті кісткової тканини альвеолярного відростка нижньої щелепи визначали вміст білку за Лоурі, активність еластази, активності ЛФ та КФ. За співвідношенням ЛФ та КФ розраховували МІ.

У табл. 5.5 представлено результати визначення активностей фосфатаз у кістковій тканині альвеолярного відростка нижньої щелепи щурів з ЕСГ, які отримували АДЗ: «Леквін» та «Лізоцим» в желатині. Із представлених результатів експериментальних досліджень бачимо, що в кістковій тканині знижується активність ЛФ – у 1,2 раза ( $p < 0,05$ ) і збільшується активність КФ – у 1,5 раза ( $p < 0,01$ ). «Леквін» не впливає на знижену активність ЛФ, однак вірогідно знижує підвищену при ЕСГ активність КФ – у 1,2 раза ( $p < 0,05$ ). На відміну від «Леквіну», препарат «Лізоциму» нормалізує активність ЛФ, та знижує активність КФ, проте не так суттєво, як «Леквін».

Розрахований за цими даними МІ, зображено на рисунку 5. 2.

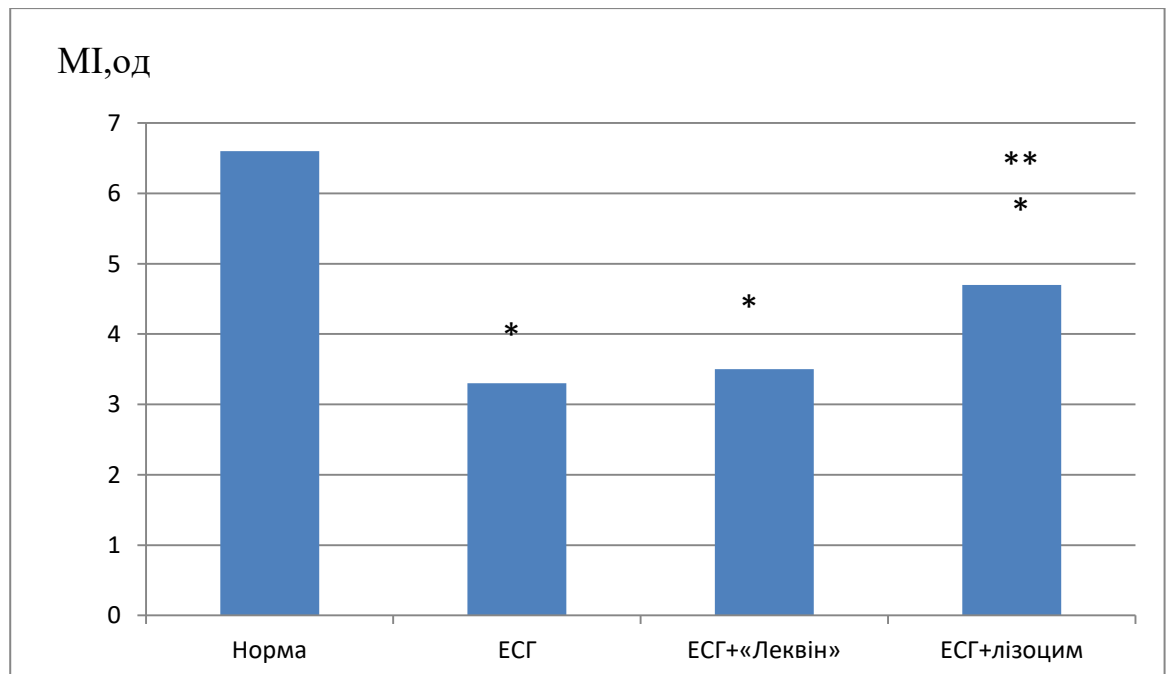


Рисунок 5. 2 – Вплив поліфункціональних АДЗ на МІ альвеолярного відростку щурів при ЕСГ

Примітка:  $p < 0,05$  у порівнянні з гр. 1;  $p < 0,05$  у порівнянні з гр. 2

Результати дослідження, вказують на те, що при стеатогепатиті МІ знижується у двічі ( $p < 0,05$ ). При застосуванні поліфункціональних АДЗ цей показник зростає, проте, вірогідно лише після введення «Лізоциму».

На рис. 5. 3 показано вплив поліфункціональних антидисбіотичних засобів на вміст білку в кістковій тканині альвеолярного відростка експериментальних тварин. Результати відображені на рисунку свідчать, що рівень білку знижується у експериментальних тварин з ЕСГ, але підвищується під впливом АДЗ, причому, вірогідно лише після введення «Леквіну».

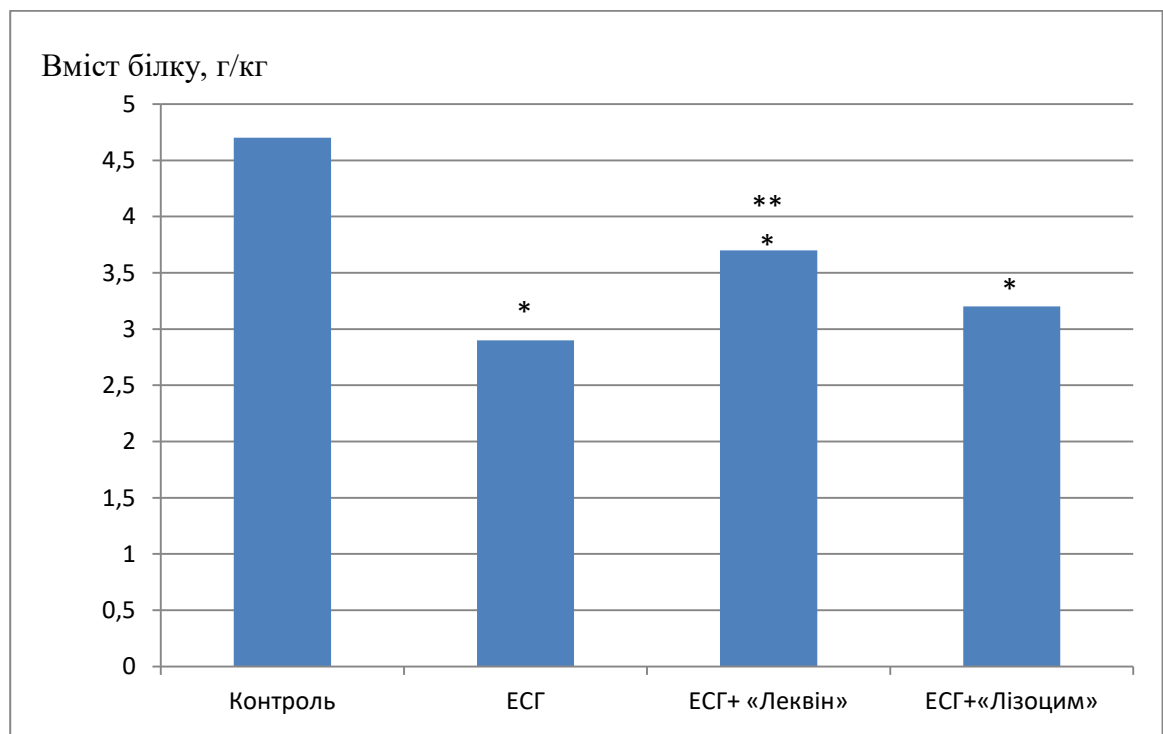


Рисунок 5. 3 – Вплив поліфункціональних антидисбіотичних засобів на вміст білка у кістковій тканині альвеолярного відростка щурів з ЕСГ

Примітки:  $p < 0,05$  у порівнянні з гр. 1;  $p < 0,05$  у порівнянні з гр. 2

На рисунку 5. 4 відображено дію поліфункціональних АДЗ на активність еластази в кістковій тканині альвеолярного відростка щурів, яка, на відміну від показника вмісту білку, підвищується майже удвічі у щурів з ЕСГ і суттєво

знижується після введення вибраних препаратів. Причому, під впливом антидисбіотичного гепатопротектору «Леквін» активність еластази знижується практично до норми та вірогідно не відрізняється від результатів, отриманих у тварин контрольної групи.

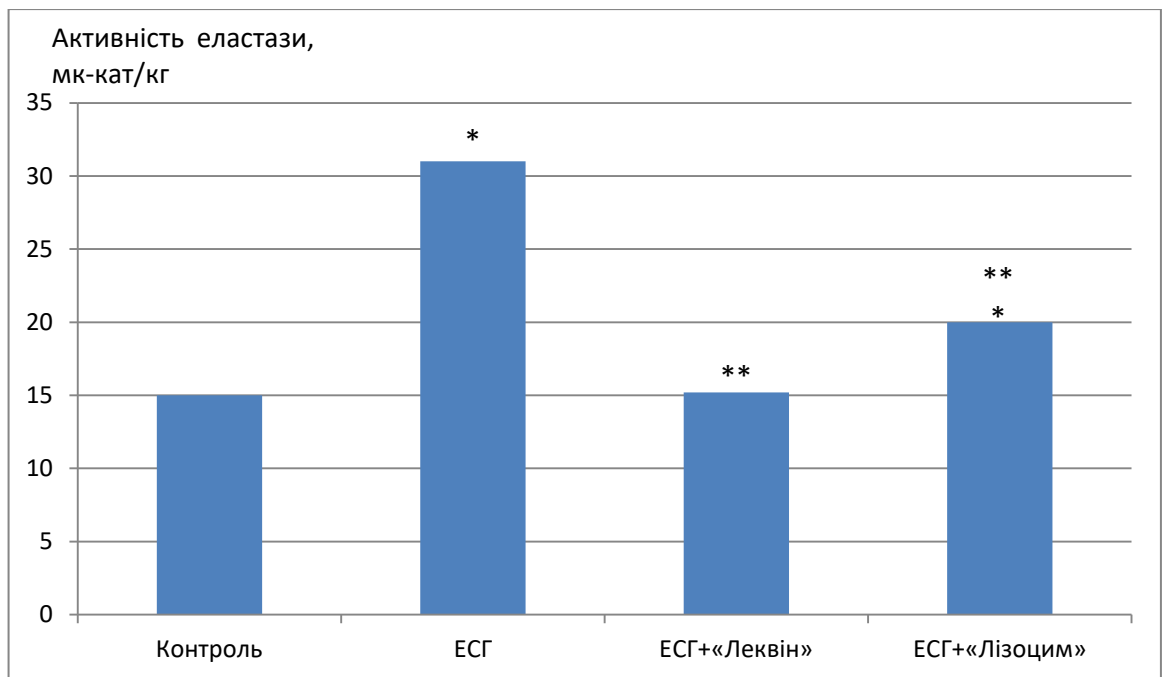


Рисунок 5.4 – Вплив поліфункціональних АДЗ на активність еластази у кістковій тканині альвеолярного відростка щурів з ЕСГ

Примітки:  $p < 0,05$  у порівнянні з гр. 1;  $p < 0,05$  у порівнянні з гр. 2

У табл. 5.6 представлено результати визначення рівня маркерів запалення в яснах експериментальних тварин з ЕСГ. Досліджені нами показники свідчать, що обидва маркери запалення істотно зростають при ЕСГ: вміст МДА збільшується у 1,3 раза ( $p < 0,01$ ), а активність еластази зростає у 1,2 раза ( $p < 0,05$ ). Під впливом використаних поліфункціональних АДЗ маркери запалення знижуються, проте слід зазначити, що вірогідно лише рівень МДА. Більш ефективним у даному експериментальному дослідженні виявився антидисбіотичний засіб «Леквін».

Таблиця 5.6

**Вплив поліфункціональних антидисбіотичних засобів на рівень біохімічних маркерів запалення в яснах щурів з експериментальним стеатогепатит (M ± m)**

№№ п/п	Групи	Вміст МДА, ммоль/кг	Активність еластази, мк-кат/кг
1	контроль	10,96±0,66	39±2
2	ЕСГ	14,74±0,49 p<0,01	48±4 p<0,05
3	ЕСГ + «Леквін»	11,16±0,35 p>0,5 p <sub>1</sub> <0,01	42±4 p>0,3 p <sub>1</sub> >0,2
4	ЕСГ + «Лізоцим»	12,89±0,48 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05	43±4 p>0,3 p <sub>1</sub> >0,3 p <sub>2</sub> >0,5

Примітка: p – показник вірогідності у порівнянні з гр. 1; p<sub>1</sub> – показник вірогідності у порівнянні з гр. 2; p<sub>2</sub> – показник вірогідності у порівнянні з гр. 3.

У таблиці 5.7 представлено показники визначення активності уреазі і лізоциму в яснах щурів з ЕСГ. Отримані у процесі дослідження результати доводять, що у щурів з ЕСГ суттєво збільшується (p<0,05) активність уреазі у 1,3 раза, яка свідчить про зростання мікробного обсіменіння. Обидва АДЗ проявляють лише тенденцію до зниження активності уреазі. Активність лізоциму у щурів з ЕСГ навпаки знижується (проте, p> 0,05), а під впливом поліфункціональних АДЗ проявляє лише тенденцію до підвищення. І знову ж таки, у більшій мірі проявив себе ефективнішим «Леквін».



Таблиця 5.7

**Вплив поліфункціональних антидисбіотичних засобів на активність уреаз  
і лізоциму в яснах щурів з експериментальним стеатогепатитом  
( $M \pm m$ )**

№№ п/п	Групи	Активність уреаз, мк-кат/кг	Активність лізоциму, од.
1	контроль	2,75±0,11	231±38
2	ЕСГ	3,60±0,45 p<0,05	161±27 p>0,05
3	ЕСГ + «Леквин»	3,32±0,52 p>0,05 p <sub>1</sub> >0,3	223±42 p>0,5 p <sub>1</sub> >0,05
4	ЕСГ + «Лізоцим»	2,87±0,23 p>0,3 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,3	192±74 p>0,3 p <sub>1</sub> >0,3 p <sub>2</sub> >0,3

Примітка: p – показник вірогідності у порівнянні з гр. 1; p<sub>1</sub> – показник вірогідності у порівнянні з гр. 2; p<sub>2</sub> – показник вірогідності у порівнянні з гр. 3.

Розрахований за цими показниками СД за А. П. Левицьким відображений на рисунку 5.5. Виходячи і результатів дослідження, бачимо, що в яснах експериментальних тварин із стеатогепатитом СД зростає майже удвічі (p<0,05). Під впливом поліфункціональних засобів відбувається суттєве зниження розрахованого показника, який вірогідно не відрізняється (p>0,05) від даних, які отримали у контрольній групі.

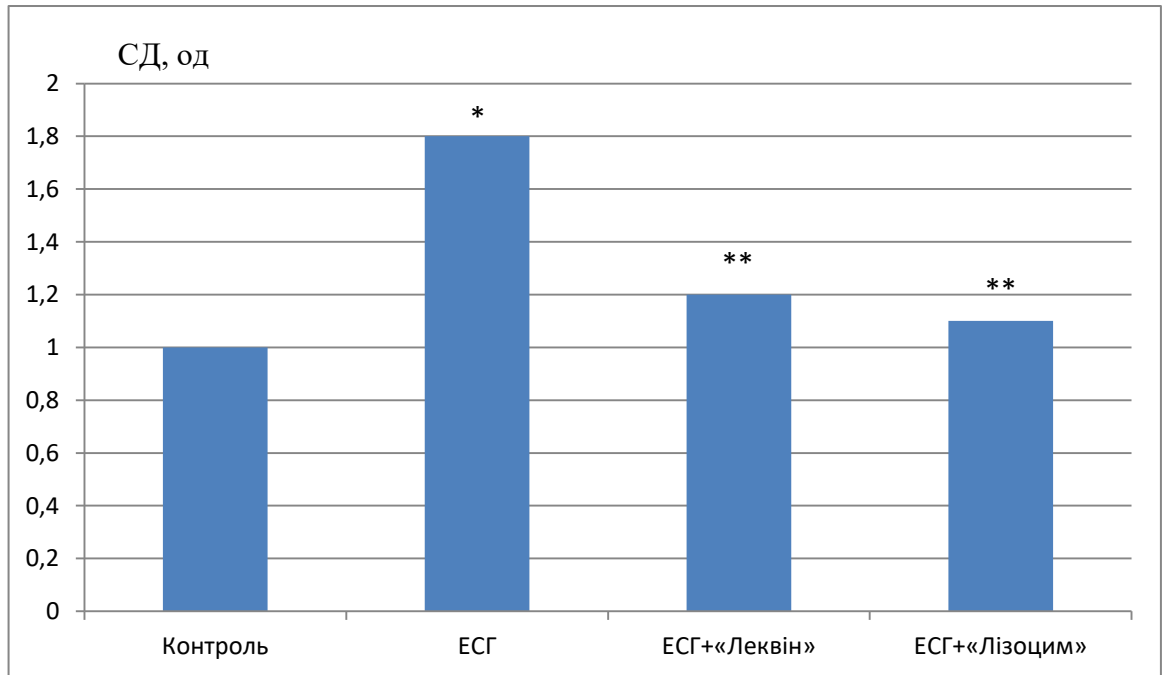


Рисунок 5.5 – Вплив поліфункціональних АДЗ на ступінь дисбіозу у кістковій тканині альвеолярного відростка щурів з ЕСГ

Примітки:  $p < 0,05$  у порівнянні з гр. 1;  $p < 0,05$  у порівнянні з гр. 2)

На рисунку 5.6. зображено ступінь атрофії альвеолярного відростка нижньої щелепи щурів під впливом поліфункціональних АДЗ.

Отримані результати вказують на те, що обидва досліджені препарати вірогідно знижують ступінь атрофії, що доводить пародонтопротекторну ефективність і «Леквіну» та «Лізоциму».

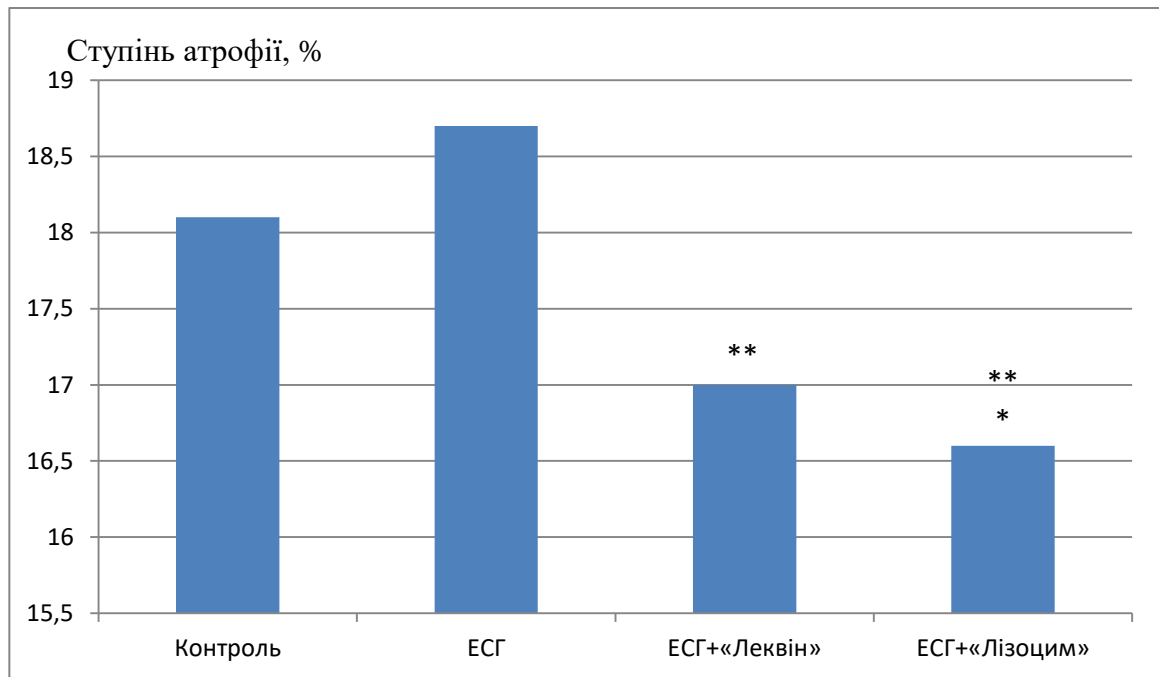


Рисунок 5.6 – Вплив поліфункціональних АДЗ на ступінь атрофії альвеолярного відростка щурів з ЕСГ

Примітки:  $p < 0,05$  у порівнянні з гр. 1;  $p < 0,05$  у порівнянні з гр. 2)

Нарешті, в таблиці 5.8 представлено результати визначення в яснах експериментальних тварин активності каталази й індексу АПІ.

Аналізуючи результати дослідження бачимо, що активність каталази підвищується лише після застосування «Леквіну», тоді як індекс АПІ вірогідно знижується у щурів з ЕСГ і значно зростає після введення антидисбіотичного гепатопротектора «Леквін», істотно перевершуючи в цьому відношенні препарат «Лізоциму».

Отже, виходячи із переліченого вище, маємо підстави зробити наступні висновки: при стеатогепатиті у тканинах пародонту розвивається дисбіоз, атрофія, запальний процес, знижується мінералізуючий індекс кісткової тканини.

Таблиця 5.8

**Вплив поліфункціональних антидисбіотичних засобів на активність каталази та індекс АПІ в яснах щурів з експериментальним стеатогепатитом ( $M \pm m$ )**

№№ п/п	Групи	Активність каталази, мкат/кг	Індекс АПІ, од.
1	контроль	7,63±0,30	6,96±0,35
2	ЕСГ	7,60±0,32 p>0,6	5,15±0,30 p<0,05
3	ЕСГ + «Леквін»	9,04±0,37 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05	8,10±0,36 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,01
4	ЕСГ + лізоцим	7,47±0,27 p>0,5 p <sub>1</sub> >0,5 p <sub>2</sub> <0,05	5,79±0,29 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,01

Примітка: p – показник вірогідності у порівнянні з гр. 1; p<sub>1</sub> – показник вірогідності у порівнянні з гр. 2; p<sub>2</sub> – показник вірогідності у порівнянні з гр. 3

Антидисбіотичний гепатопротектор «Леквін» (лецитин + кверцетин + інулін +цитрат кальцію) здійснює пародонтопротекторну дію, перевершуючи за багатьма показниками «Лізоцим».

5.3. Експериментальна профілактика і терапія пародонтиту при токсичному гепатиті на тлі дисбіозу за допомогою фітопрепаратів

Ягоди чорниці містять велику кількість біофлавоноїдів антоціанового ряду [58], а також значну кількість вітаміну С, Е, каротиноїдів (провітаміну А)

та певну кількість вітамінів групи В [296]. Ягоди чорниці та продукти їх переробки знайшли широке застосування у народній медицині при лікуванні хворих на цукровий діабет та патологією гепатобіліарного тракту [59].

Ми дослідили в експерименті на 30 щурах лінії Вістар (самиці, 14 місяців, середня жива маса 300 г) вплив пасти чорниці (виробництва фірми «Текмаш», Україна) на стан ясен в умовах комбінованої патології (CCl<sub>4</sub>-гепатит + лінкоміцин). Усіх щурів було поділено на 3 рівні групи (по 10 тварин у кожній групі): 1-а – контроль, 2-а і 3-я – щури, у яких відтворювали комбіновану патологію. Щури 3-ої групи з першого дня дослідження отримували по 2 г пасти чорниці впродовж 2 тижнів. Після евтаназії тварин у гомогенаті ясен визначали рівень біохімічних маркерів запалення: КЛА та вміст МДА, а також активності уреаз, лізоциму і за їх співвідношенням розраховували СД за А. П. Левицьким.

В таблиці 5.9 представлено результати визначення впливу пасти чорниці на рівень маркерів запалення в яснах щурів з комбінованою патологією.

Таблиця 5.9

**Вплив пасти чорниці на рівень маркерів запалення в яснах щурів з комбінованою патологією (M±m)**

№	Групи	КЛА, нкат/кг	Вміст МДА, ммоль/кг
1	контроль	31,3±2,8	22,5±0,8
2	ТГ+дисбіоз	48,0±3,2 p<0,01	34,7±1,2 p<0,01
3	ТГ+дисбіоз + паста чорниці	38,1±3,0 p>0,05; p <sub>1</sub> <0,05	21,9±1,2 p>0,3; p <sub>1</sub> <0,01

Примітки: p – показник вірогідності у порівнянні з гр. 1; p<sub>1</sub> – показник вірогідності у порівнянні з гр. 2.

Отримані у процесі експериментальних досліджень дані вказують на те, що при комбінованій патології вірогідно зростає рівень маркерів запалення: КЛА на 53 % і МДА на 54 %. У щурів, які отримували пасту чорниці, рівень КЛА знижується на 21 %, а вміст МДА – на 37 %. Вказані результати підтверджують, що паста чорниці володіє антизапальною дією.

У таблиці 5.10 представлено результати визначення впливу пасти чорниці на активність уреазы, лізоциму та СД в яснах щурів з комбінованою патологією.

Таблиця 5.10

**Вплив пасти чорниці на активність уреазы, лізоциму і ступінь дисбіозу в яснах щурів з комбінованою патологією (M±m)**

№№ пп	Групи	Активність уреазы, мк-кат/кг	Активність лізоциму, од/кг	СД
1	контроль	0,85±0,12	500±53	1,00±0,14
2	ТГ+дисбіоз	1,44±0,10 p<0,05	335±27 p<0,05	2,52±0,26 p<0,01
3	ТГ+дисбіоз + паста чорниці	1,00±0,03 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,05	422±30 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,05	1,37±0,18 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,01

Примітки: p – показник вірогідності у порівнянні з гр. 1; p<sub>1</sub> – показник вірогідності у порівнянні з гр. 2.

У процесі дослідження встановлено, що у експериментальних тварин із комбінованою патологією вірогідно зростає активність уреазы (на 69 %), що свідчить про ріст бактеріального обсіменіння пародонту. Споживання пасти чорниці знизило активність даного ферменту на 31 %, що суттєво не відрізнялось (p>0,05) від показників тварин контрольної групи. Активність

лізоциму, навпаки, суттєво знизилась у щурів з патологією (на 33 %), але під впливом пасти чорниці зросла на 26 %.

СД в яснах щурів з комбінованою патологією збільшувалась в 2,5 раза, а під впливом пасти чорниці наближалась до показників контрольної групи.

У наступній експериментальній серії досліджень було вивчено вплив на стан тканин пародонту 4-х антидисбіотичних засобів: класичного пребіотика «Інуліну», препарату з паростків пшениці «Біотриту» [43], екстракту з виноградних вичавок «Екстравіну» [245] і класичного, найактивнішого біофлавоноїду «Кверцетину» [187]. В якості експериментальної моделі гепатогенного пародонтиту було обрано комбіновану патологію: гідразинний гепатит на тлі лінкоміцинового дисбіозу.

У цьому експериментальному дослідженні було використано 56 білих щурів лінії Вістар (самці, 1,5-2 місяці, середня жива маса  $92 \pm 5$  г), яких було розподілено у 7 рівних груп (по 8 особин у кожній групі). 1-а група – контроль, 2 – токсичний гепатит, який відтворювали за допомогою гідразину гідрохлориду (100 мг/кг в/черевно), 3-7 групи – гепатит + дисбіоз. Дисбіоз відтворювали за допомогою лінкоміцину (60 мг/кг з питною водою щоденно, починаючи з першого дня досліду). Тварини 4-ої групи отримували з першого по двадцятий день з кормом «Інулін» в дозі 200 мг/кг. Щурі 5-ої групи отримували у цей термін і в цьому ж дозуванні препарат «Біотрит», щурі 6-ої групи отримували «Екстравін» ( по 0,5 мл (5 г/кг) препарату з питною водою в термін 1-20-й дні досліджень) і щурі 7-ої групи отримували «Кверцетин» (в дозі 40 мг/кг в/шлунково).

Гепатит відтворювали на 20-й день експерименту і евтаназію тварин здійснювали на 22-й день досліду.

Стан печінки оцінювали за біохімічними показниками у гомогенаті печінки (КЛА і вміст МДА) і за печінковими маркерами в сироватці крові (вміст білірубіну та активність АЛТ).

Відповідні дані для щурів 1-ої та 3-ої груп представлені в таблиці 5.11.

Отримані результати свідчать, що у експериментальних тварин з гепатитом на тлі дисбіозу (3-я група) вірогідно зростає в печінці рівень маркерів запалення: КЛА – у 1,5 раза ( $p<0,05$ ), МДА – у 1,5 раза ( $p<0,05$ ). Також, у сироватці крові щурів вірогідно зростали показники печінкових маркерів: вміст білірубіну збільшувався у 1,7 раза ( $p<0,05$ ), а активність АЛАТ – у 1,6 раза ( $p<0,01$ ).

Таблиця 5.11

**Стан печінки щурів з токсичним гепатитом на тлі дисбіозу  
( $M\pm m$ )**

Показники	Контроль	Гепатит + дисбіоз
Печінка		
КЛА, нкат/кг	16,3±2,0	25,1±2,1 $p<0,05$
вміст МДА, ммоль/кг	32,0±1,4	47,8±2,7 $p<0,01$
Сироватка крові		
вміст білірубіну, мк-моль/л	3,75±0,56	6,21±0,60 $p<0,05$
активність АЛАТ, мк-кат/л	0,12±0,04	0,19±0,02 $p<0,01$

Примітки:  $p$  – показник вірогідності у порівнянні з гр. 1;  $p_1$  – показник вірогідності у порівнянні з гр. 2.

Стан ясен оцінювали за рівнем маркерів запалення. Відповідні дані представлені в таблиці 5.12.

Отримані результати свідчать, що у експериментальних тварин з гепатитом суттєво збільшився рівень обох маркерів запалення, які істотно зростають особливо при поєднанні гепатиту з дисбіозом (у щурів 3-ї групи). Введення поліфункціональних засобів вірогідно знижує вміст МДА та КЛА в



яснах при дії «Інуліну» – 1,3 раза ( $p < 0,05$ ) та при дії «Екстравіну», також, у 1,3 раза ( $p < 0,05$ ). Явну тенденцію до зниження рівня КЛА проявляють «Біотрит» і «Кверцетин», проте вірогідних відмінностей немає.

Таблиця 5.12

**Вплив антидисбіотичних фітопрепаратів на рівень маркерів  
запалення в яснах щурів з токсичним гепатитом  
на тлі дисбіозу ( $M \pm m$ )**

№№ пп	Групи	КЛА, нкат/кг	Вміст МДА, ммоль/кг
1	контроль	35,1±3,4	13,3±0,7
2	ТГ	47,6±3,3 $p < 0,05$	19,7±1,9 $p < 0,05$
3	ТГ + дисбіоз	48,8±3,6 $p < 0,05$	24,4±1,8 $p < 0,01$
4	ТГ + дисбіоз+«Інулін»	37,4±3,8 $p > 0,5$ ; $p_1 < 0,05$	12,8±1,3 $p > 0,05$ ; $p_1 < 0,01$
5	ТГ + дисбіоз + «Біотрит»	37,8±4,0 $p > 0,5$ ; $p_1 > 0,05$	13,3±0,2 $p = 1$ ; $p_1 < 0,01$
6	ТГ + дисбіоз + «Екстравін»	36,3±2,4 $p > 0,4$ ; $p_1 < 0,05$	12,5±1,6 $p > 0,4$ ; $p_1 < 0,01$
7	ТГ + дисбіоз + «Кверцетин»	39,9±3,9 $p > 0,3$ ; $p_1 > 0,05$	11,7±1,3 $p > 0,2$ ; $p_1 < 0,01$

Примітки:  $p$  – показник вірогідності у порівнянні з гр. 1;  $p_1$  – показник вірогідності у порівнянні з гр. 3.

У таблиці 5.13 представлені результати визначення в яснах експериментальних тварин активностей уреазы, лізоциму і СД.

Проведені дослідження свідчать, що у щурів при гепатиті вірогідно підвищується активність уреазу – у 1,4 раза та значно (особливо при комбінованій патології) знижується активність лізоциму- у 2,5 раза, що призводить до значного зростання СД (майже в 10 разів).

Таблиця 5.13

**Вплив антидисбіотичних фітопрепаратів на активність уреазу, лізоциму і ступінь дисбіозу в яснах щурів з токсичним гепатитом на тлі дисбіозу (M±m)**

№№ пп	Групи	Активність уреазу, мк- кат/кг	Активність лізоциму, од/кг	СД
1	контроль	1,73±0,13	372±57	1,00±0,16
2	ТГ	2,36±0,20 p<0,05	147±23 p<0,01	3,40±0,41 p<0,01
3	ТГ + дисбіоз	2,32±0,14 p<0,05	50±19 p<0,001	9,57±1,22 p<0,001
4	ТГ + дисбіоз + «Інулін»	1,87±0,14 p>0,3; p <sub>1</sub> <0,05	186±52 p<0,05; p <sub>1</sub> <0,05	2,16±0,25 p<0,05; p <sub>1</sub> <0,05
5	ТГ + дисбіоз + «Біотрит»	1,95±0,28 p>0,3; p <sub>1</sub> >0,05	209±51 p<0,05; p <sub>1</sub> <0,05	2,02±0,21 p<0,05; p <sub>1</sub> <0,05
6	ТГ + дисбіоз + «Екстрівін»	1,95±0,26 p>0,3; p <sub>1</sub> >0,05	248±109 p>0,1; p <sub>1</sub> <0,05	1,69±0,19 p<0,05; p <sub>1</sub> <0,05
7	ТГ + дисбіоз + «Кверцетин»	1,34±0,20 p>0,05; p <sub>1</sub> <0,01	149±27 p<0,05; p <sub>1</sub> <0,05	1,93±0,21 p<0,05; p <sub>1</sub> <0,05

Примітки: p – показник вірогідності у порівнянні з гр. 1; p<sub>1</sub> – показник вірогідності у порівнянні з гр. 3.

Застосування поліфункціональних АДЗ суттєво підвищує активність лізоциму («Біотрит» та «Екстравін») і знижує активність уреазы («Інулін» та «Кверцетин»), що провокує істотне зниження СД у тканинах пародонту в 4-5 разів, причому найефективнішими виявились «Екстравін» і «Кверцетин».

Результати дослідження впливу антидисбіотичних фітопрепаратів на стан кісткової тканини пародонту експериментальних тварин наведено у таблиці 5.14.

Таблиця 5.14

**Вплив антидисбіотичних фітопрепаратів на активність фосфатаз та мінералізуючий індекс в кістковій тканині пародонту щурів з токсичним гепатитом на тлі дисбіозу ( $M \pm m$ )**

№№ пп	Групи	Активність ЛФ, мк-кат/кг	Активність КФ, мк-кат/кг	МІ
1	контроль	203,0±17,3	21,6±2,5	9,4±0,8
2	ТГ	147,3±14,3 p<0,05	25,4±0,3 p>0,3	5,8±0,7 p<0,05
3	ТГ + дисбіоз (ГТ + Д)	147,9±14,3 p<0,05; p <sub>1</sub> >0,9	29,3±0,8 p<0,05; p <sub>1</sub> >0,05	4,9±0,6 p<0,01; p <sub>1</sub> >0,3
4	ТГ + дисбіоз + «Інулін»	176,8±17,0 p>0,3; p <sub>1</sub> >0,1	20,6±2,7 p>0,5; p <sub>1</sub> <0,01	8,6±0,9 p>0,3; p <sub>1</sub> <0,05
5	ТГ + дисбіоз + «Біотрит»	198,8±12,6 p>0,5; p <sub>1</sub> <0,05	20,3±1,4 p>0,3; p <sub>1</sub> <0,01	9,8±0,9 p>0,5; p <sub>1</sub> <0,01
6	ТГ + дисбіоз + «Екстравін»	197,6±11,1 p>0,5; p <sub>1</sub> <0,05	17,7±2,8 p>0,05; p <sub>1</sub> <0,01	11,1±1,4 p>0,2; p <sub>1</sub> <0,01
7	ТГ + дисбіоз + «Кверцетин»	191,6±7,2 p>0,3; p <sub>1</sub> <0,05	22,9±2,4 p>0,5; p <sub>1</sub> <0,05	8,4±0,9 p>0,3; p <sub>1</sub> <0,01

Примітки: p – показник вірогідності у порівнянні з гр. 1; p<sub>1</sub> – показник вірогідності у порівнянні з гр. 3.

Стан кісткової тканини пародонту у експериментальних тварин оцінювали за рівнем фосфатаз в альвеолярному відростку нижньої щелепи та розраховували МІ [340]. У щурів з гепатитом вірогідно знижується активність ЛФ і суттєво (для тварин 3-ої групи) зростає активність КФ, що призводить до зниження МІ у 2 рази.

Усі АДЗ (крім «Інуліну») істотно підвищують активність ЛФ і всі без винятку АДЗ знижують активність КФ, що дає суттєве (практично, до рівня контролю) підвищення МІ. Найефективнішим у даному випадку виявився «Екстравін».

Таблиця 5.15

**Вплив антидисбіотичних фітопрепаратів на активність протеаз в кістковій тканині пародонту щурів з токсичним гепатитом на тлі дисбіозу (М±m)**

№№ пп	Групи	Активність еластази, мк-кат/кг	КЛА, нкат/кг
1	контроль	5,3±0,9	13,6±1,0
2	ТГ	9,6±1,4 p<0,05	18,4±1,8 p<0,05
3	ТГ + дисбіоз	10,2±0,9 p<0,05; p <sub>1</sub> >0,3	19,7±1,5 p<0,01; p <sub>1</sub> >0,3
4	ТГ + дисбіоз + «Інулін»	6,2±1,6 p>0,3; p <sub>1</sub> <0,05	14,2±1,6 p>0,3; p <sub>1</sub> <0,05
5	ТГ + дисбіоз + «Біотрит»	6,7±0,7 p>0,2; p <sub>1</sub> <0,05	13,7±1,4 p>0,8; p <sub>1</sub> <0,05
6	ТГ + дисбіоз + «Екстравін»	4,2±0,7 p>0,05; p <sub>1</sub> <0,01	15,4±1,2 p>0,2; p <sub>1</sub> <0,05
7	ТГ + дисбіоз + «Кверцетин»	3,4±0,5 p>0,05; p <sub>1</sub> <0,01	14,5±1,3 p>0,3; p <sub>1</sub> <0,05

Примітки: p – показник вірогідності у порівнянні з гр. 1; p<sub>1</sub> – показник вірогідності у порівнянні з гр. 3.

У таблиці 5.15 представлені результати визначення активності протеаз (активність еластази та КЛА) у кістковій тканині пародонту.

У процесі досліджень, вдалось встановити, що активність протеаз значно зростає, особливо при сполученні гепатиту з дисбіозом, що свідчить про активізацію остеолітичних процесів в пародонті.

Усі використані АДЗ знижують активність протеаз, причому рівень еластази в більшій мірі знижують «Кверцетин» і «Екстравін», рівень КЛА – «Біотрит».

Таким чином, проведені дослідження показали, що АДЗ (фітопрепарати) володіють пародонтопротекторною активністю, зумовленою в значній мірі їх антидисбіотичною дією і здатністю стимулювати остеогенез. У механізмі захисної дії АДЗ суттєву роль відіграють пребіотичні властивості біофлавоноїдів, які окрім цього, володіють, також, антиоксидантною і антипротеазною активностями.

#### 5.4. Пародонтопротекторна дія флаван- і лецитинвмісних гепатопротекторів у щурів, які отримували переокиснену соняшникову олію

Тривале зберігання і термічна обробка харчових олій з високим вмістом ненасичених жирних кислот є причиною утворення токсичних продуктів пероксидації ліпідів (ППЛ) [416, 437]. Раніше було досліджено, що ППЛ викликають розвиток стоматиту [491], гепатиту [366] та коліту [495].

Є багато експериментальних і клінічних досліджень, які свідчать про активацію процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) в яснах при розвитку в них запально-дистрофічних процесів. Переокиснену соняшникову або соєву олію (ПСО) використовували для відтворення гінгівіту [193, 366].

Як відомо, для протидії по відношенню до ППЛ використовують антиоксиданти, головним чином, аскорбінову кислоту, токоферол, деякі тіолові сполуки. Однак останнім часом все більше уваги звертають на похідні флавану,

зокрема, на біофлавоноїди, які за своїми антиоксидантними властивостями значно переважають усі інші природні і синтетичні антиоксиданти [167, 191].

Тому метою даного розділу роботи стало визначення лікувально-профілактичної дії на пародонт в умовах його інтоксикації ППЛ ряду нових комплексних антиоксидантних засобів з вмістом флавоноїдів і деяких їх синергістів, таких як лецитин, інулін і цитрат кальцію.

Ці нові флаван- і лецитинвмісні засоби («Квертулін», «Леквін», «Лекасил») вже виявили себе як гепатопротектори [167, 397].

Характеристика використаних в роботі поліфункціональних АДЗ представлена у розділі 4 (табл. 4.1). Усі засоби вироблені НВА «Одеська біотехнологія» у відповідності до ТУ. На всі засоби отримано дозвіл МОЗ України на їх використання в якості профілактичних засобів.

ПСО отримували шляхом нагрівання олії в присутності 5 %-ного розчину  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (1 мл на 1 л олії) при температурі 120-130 °С впродовж 2 годин.

Експериментальні дослідження було проведено на білих щурах лінії Вістар (самці, 7 місяців, вихідна жива маса 238-253 г), розподілених в 6 груп: 1-а – контроль (інтактні) – 8 щурів; 2-а, 3-я, 4-а і 5-а групи (усі по 7 щурів) отримували з кормом щоденно по 1 мл ПСО впродовж 75 днів. Щурі 3-ої групи, починаючи з 31 дня досліду, щоденно з кормом отримували по 300 мг/кг «Квертулін», щурі 4-ої групи отримували аналогічним способом «Леквін» і щурі 5-ої групи – «Лекасил», 6-ої групи – «Лізоцим-форте».

Після евтаназії тварин на 76-й день досліду в гомогенаті ясен визначали рівень маркерів запалення: активність еластази і вміст МДА, активностей каталази, уреазы і лізоциму.

За співвідношенням активності каталази і вмісту МДА розраховували індекс АПІ, а за співвідношенням відносних активностей уреазы і лізоциму – СД за А. П. Левицьким.

У гомогенаті кісткової тканини пародонту визначали активність ЛФ та КФ і за їх співвідношенням розраховували МІ [293].

У таблиці 5.19 представлено результати визначення біохімічних показників стану печінки щурів, які отримували 2,5 місяці ПСО. Отримані показники свідчать, що в печінці експериментальних тварин вірогідно зростає рівень маркерів запалення, а також рівень ЛФ (маркер холестазу). Показник вмісту МДА зріс у 2,0 рази ( $p<0,001$ ), рівень еластази – у 1,2 рази ( $p<0,05$ ), ЛФ – у 1,8 рази ( $p<0,001$ ).

Таблиця 5.19

**Біохімічні показники стану печінки щурів, які отримували  
перекислену соняшникову олію**

Показники	Контроль	ПСО
<b>Печінка</b>		
вміст МДА, ммоль/кг	25,0±2,2	52,1±1,3 $p<0,001$
активність еластази, мк-кат/кг	360±10	445±21 $p<0,05$
активність ЛФ, мк-кат/кг	3,6±0,4	6,6±0,2 $p<0,001$
<b>Сироватка крові</b>		
активність АЛАТ, мк-кат/л	0,57±0,02	0,70±0,03 $p<0,01$
активність ЛФ, мк-кат/л	1,95±0,35	3,36±0,36 $p<0,05$
активність уреазы, мк-кат/л	0,70±0,10	1,54±0,28 $p<0,05$

Примітки: p – показник вірогідності у порівнянні з контрольною групою.

У сироватці крові експериментальних тварин суттєво зростає активність АЛАТ – у 1,2 рази ( $p<0,01$ ), ЛФ – у 1,7 рази ( $p<0,05$ ), а також, активність уреазы

– у 2,2 раза ( $p<0,001$ ) Зростання останнього показника (активності уреаз) вказує на недостатність антимікробної функції печінки.

На рисунках 5.7 та 5.8 відображено результати визначення в гомогенатах ясен щурів рівня біохімічних маркерів запалення. Отримані дані показують, що вживання ПСО викликає вірогідне підвищення активності еластази (на 55 %) та вмісту МДА (на 73 %). Це свідчить про розвиток запального процесу в яснах (гінгівіт). Застосування поліфункціональних АДЗ знижує активність еластази на 15,5 %, 21,6 %, 17,8 % і 17,7 % для «Квертуліну», «Леквіну», «Лекасилу» і «Лізоциму-форте» відповідно. Вміст МДА під впливом «Квертуліну», «Леквіну» і «Лекасилу» знижується на 17,9 %, 33,3 % і 29,6 % відповідно. Вміст МДА під впливом «Квертуліну», «Леквіну», «Лекасилу» і «Лізоциму-форте» знижується на 17,9 %, 33,3 %, 29,6 % і 21,7 % відповідно.

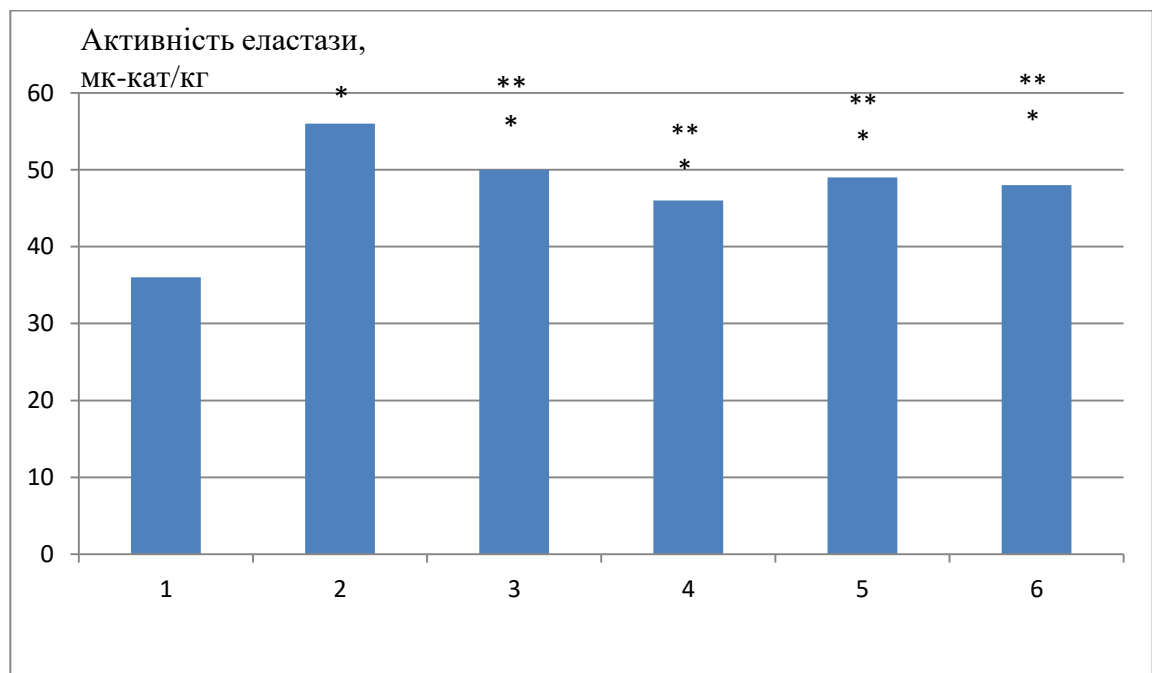


Рисунок 5.7 – Вплив поліфункціональних АДЗ на активність еластази в яснах щурів, які отримували переокиснену соняшникову олію (ПСО)

1 – контроль; 2 – ПСО; 3 – ПСО + «Квертулін»; 4 – ПСО + «Леквін»; 5 – ПСО + «Лекасил»; 6 – ПСО + «Лізоцим-форте»

Примітка: \* –  $p<0,05$  в порівнянні з гр. 1; \*\* –  $p<0,05$  в порівнянні з гр. 2.



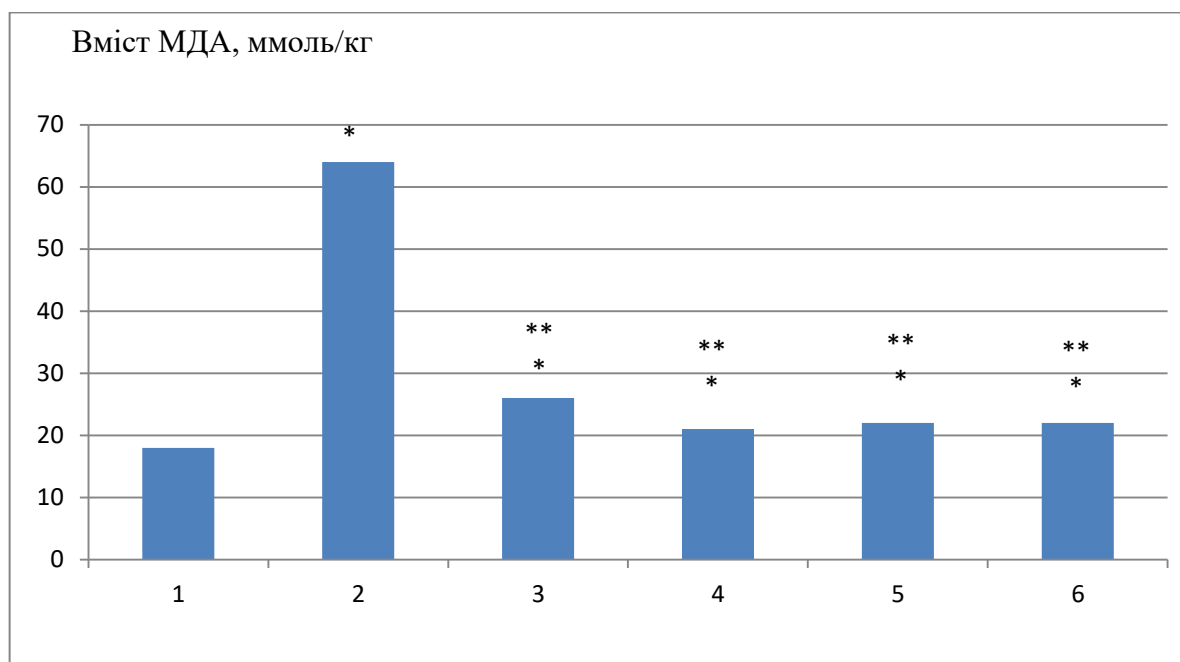


Рисунок 5.8 – Вплив поліфункціональних АДЗ на вміст МДА в яснах щурів, які отримували переокиснену соняшникову олію (ПСО)

1 – контроль; 2 – ПСО; 3 – ПСО + «Квертулін»; 4 – ПСО + «Леквін»; 5 – ПСО + «Лекасил»; 6 – ПСО + «Лізоцим-форте»

Примітка: \* –  $p < 0,05$  в порівнянні з гр. 1; \*\* –  $p < 0,05$  в порівнянні з гр. 2

Отримані дані свідчать про антизапальну дію поліфункціональних засобів, причому найбільш активними виявились засоби з вмістом лецитину – «Леквін» і «Лекасил».

На рис. 5.9 представлені результати визначення в яснах експериментальних тварин активності каталази. Аналізуючи отримані дані, можна стверджувати, що споживання ПСО вірогідно знижує активність каталази (на 12,5 %). Усі флаванвмісні засоби підвищують активність каталази: «Квертулін» на 20 %, «Леквін» на 19,9 %, «Лекасил» на 7 % і «Лізоцим-форте» на 14,6 %.

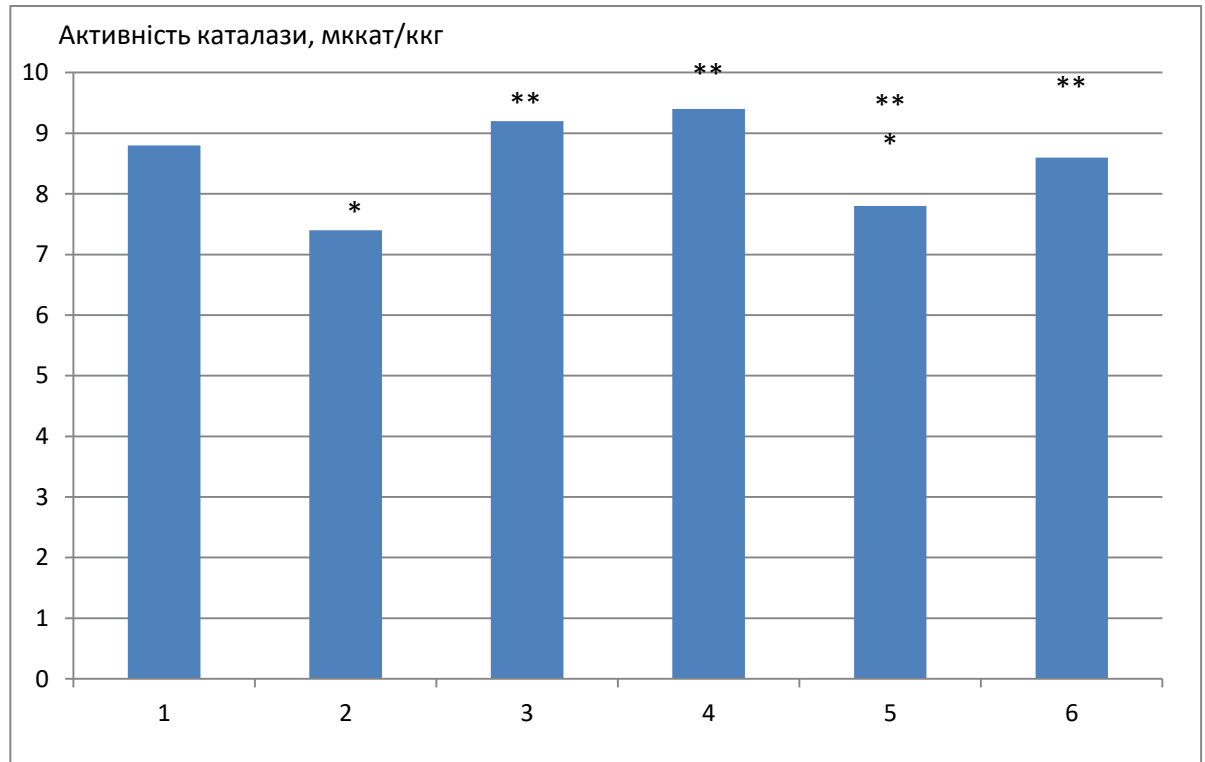


Рисунок 5.9 – Вплив поліфункціональних АДЗ на активність каталази в яснах щурів, які отримували ПСО. 1 – контроль; 2 – ПСО; 3 – ПСО + «Квертулін»; 4 – ПСО + «Леквін»; 5 – ПСО + «Лекасил»; 6 – ПСО + «Лізоцим-форте»

Примітка: \* –  $p < 0,05$  в порівнянні з гр. 1; \*\* –  $p < 0,05$  в порівнянні з гр. 2

Під впливом флаванвімісних засобів більш суттєво підвищується індекс АПІ: для «Квертуліну» на 47 %, для «Леквіну» на 80 %, для «Лекасилу» на 5 % і для «Лізоциму-форте» на 47 %. За цим показником «Леквін» має певні переваги.

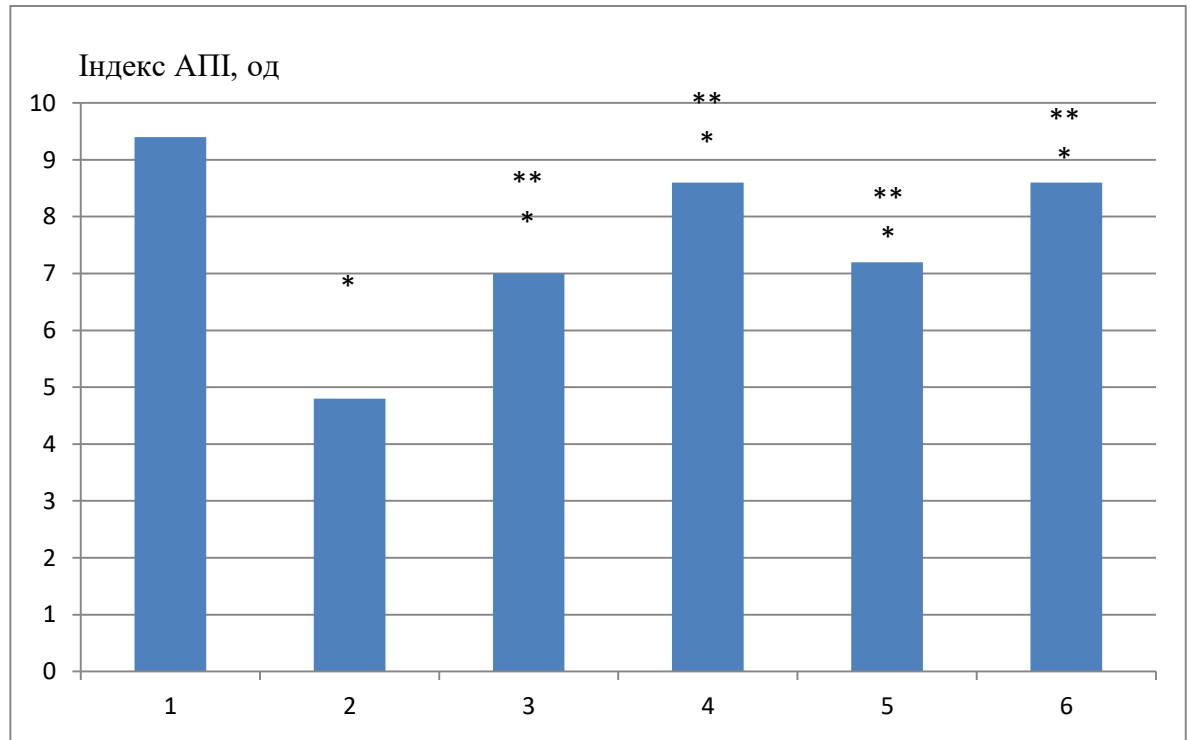


Рисунок 5.10 – Вплив поліфункціональних АДЗ на індекс АПІ в яснах щурів, які отримували ПСО. 1 – контроль; 2 – ПСО; 3 – ПСО + «Квертулін»; 4 – ПСО + «Леквін»; 5 – ПСО + «Лекасил»; 6 – ПСО + «Лізоцим-форте»

Примітка: \* –  $p < 0,05$  в порівнянні з гр. 1; \*\* –  $p < 0,05$  в порівнянні з гр. 2

На рис. 5.11, 5.12 та 5.13 представлено результати визначення в яснах експериментальних тварин активностей уреазы, лізоциму і СД. Споживання ПСО дещо підвищує активність уреазы (однак  $p > 0,05$ ), вірогідно знижує активність лізоциму і, як наслідок, суттєво збільшує СД. З усіх флавановмісних засобів лише «Квертулін» і «Лізоцим-форте» істотно знижували активність уреазы, а вірогідно підвищували активність лізоциму лише «Лекасил» і «Лізоцим-форте». Тому СД суттєво знижували «Квертулін» і «Лекасил».

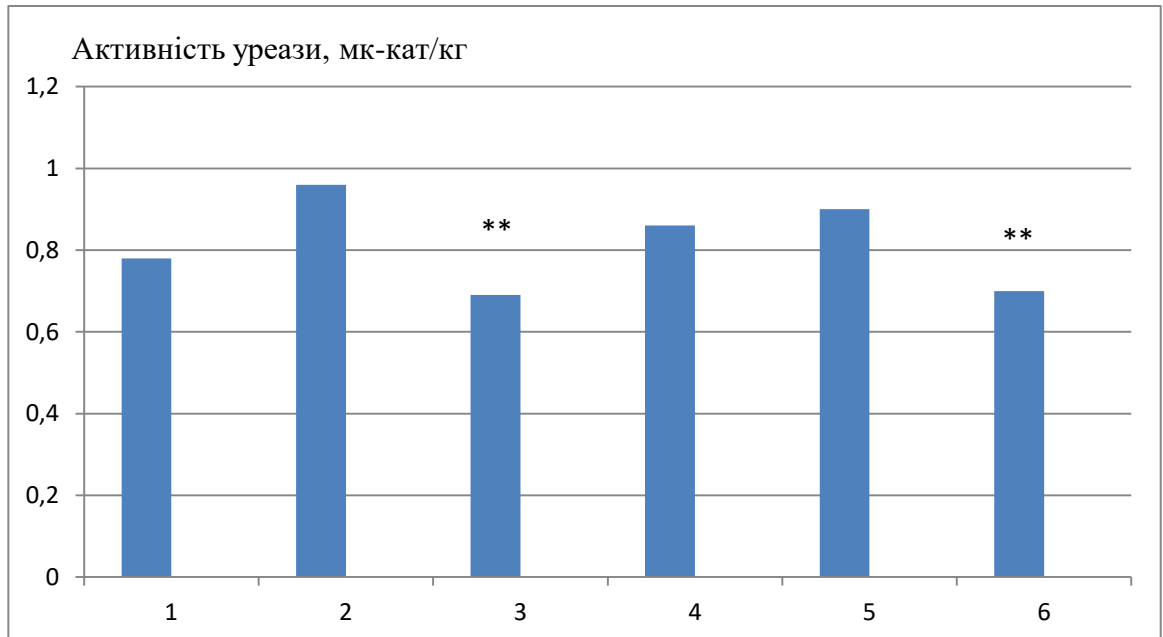


Рисунок 5.11 – Вплив поліфункціональних АДЗ на активність уреазы в яснах щурів, які отримували ПСО. 1 – контроль; 2 – ПСО; 3 – ПСО + «Квертулін»; 4 – ПСО + «Леквін»; 5 – ПСО + «Лекасил»; 6 – ПСО + «Лізоцим-форте». Примітка: \* –  $p < 0,05$  в порівнянні з гр. 1; \*\* –  $p < 0,05$  в порівнянні з гр. 2

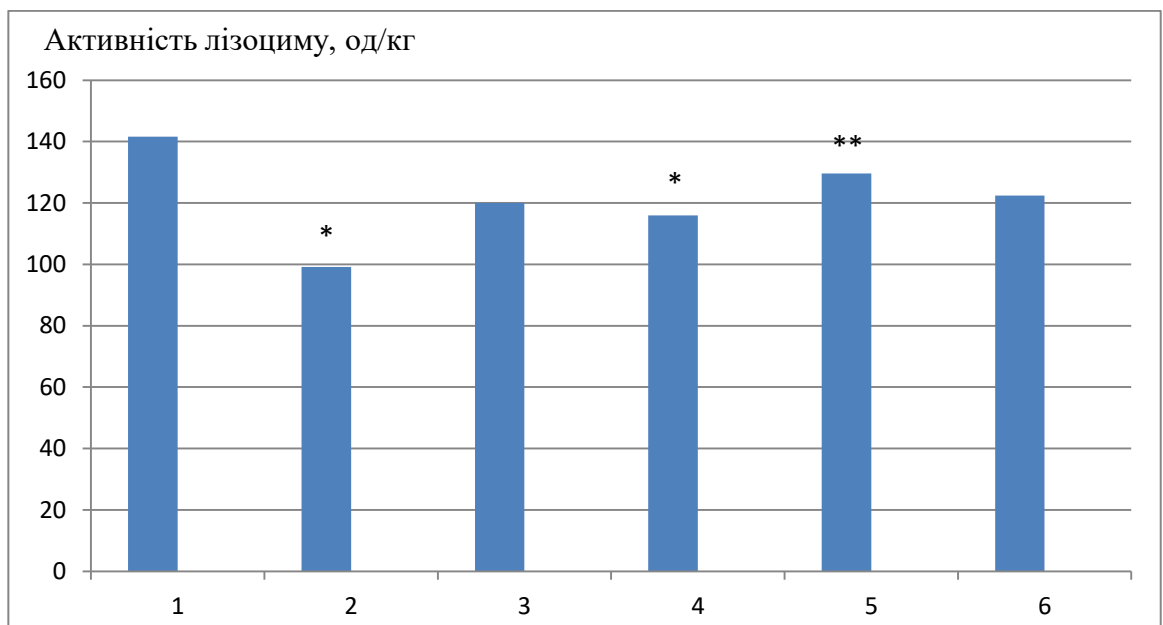


Рисунок 5.12 – Вплив поліфункціональних АДЗ на активність лізоциму в яснах щурів, які отримували ПСО. 1 – контроль; 2 – ПСО; 3 – ПСО + «Квертулін»; 4 – ПСО + «Леквін»; 5 – ПСО + «Лекасил»; 6 – ПСО + «Лізоцим-форте». Примітка: \* –  $p < 0,05$  в порівнянні з гр. 1; \*\* –  $p < 0,05$  в порівнянні з гр. 2

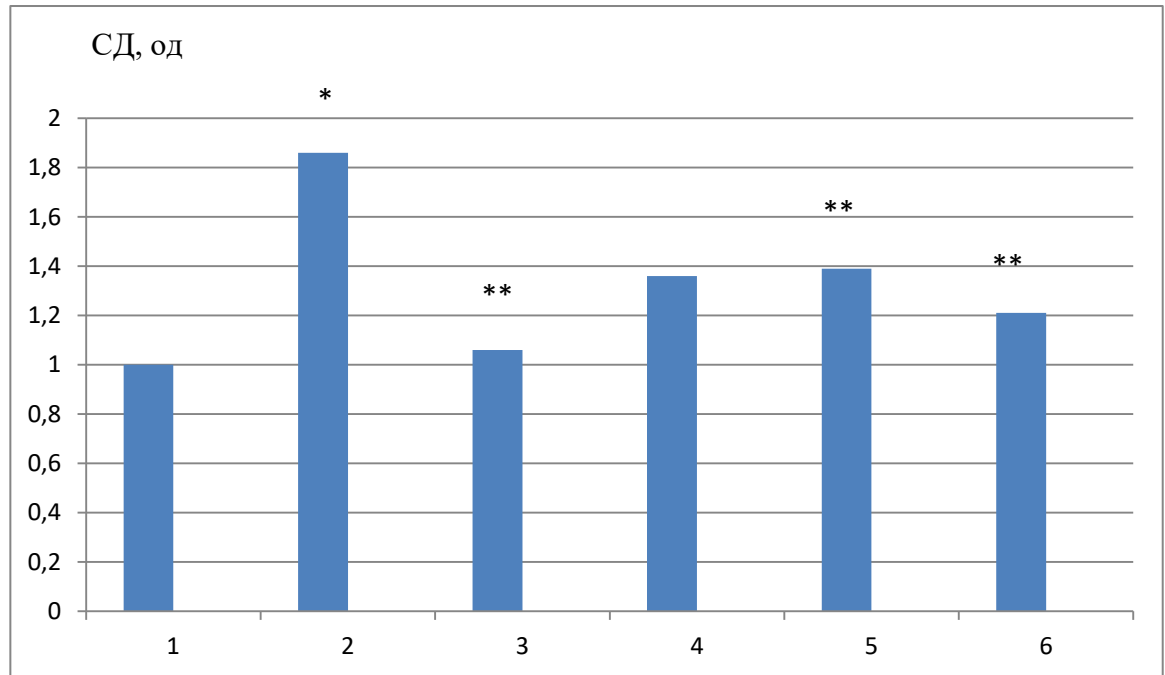


Рисунок 5.13 – Вплив поліфункціональних АДЗ на СД в яснах щурів, які отримували ПСО. 1 – контроль; 2 – ПСО; 3 – ПСО + «Квертулін»; 4 – ПСО + «Леквін»; 5 – ПСО + «Лекасил»; 6 – ПСО + «Лізоцим-форте»

Примітка: \* –  $p < 0,05$  в порівнянні з гр. 1; \*\* –  $p < 0,05$  в порівнянні з гр. 2

На рисунку 5.14 представлені результати визначення в кістковій тканині пародонту експериментальних тварин активності фосфатаз: ЛФ й КФ. У ході проведених досліджень виявили, що введення ПСО викликає зниження активності ЛФ на 20 % і зниження активності КФ на 59 %. Застосування АДЗ нормалізує рівень ЛФ і вірогідно знижує рівень КФ, причому, в більшій ступені «Лізоцим-форте».

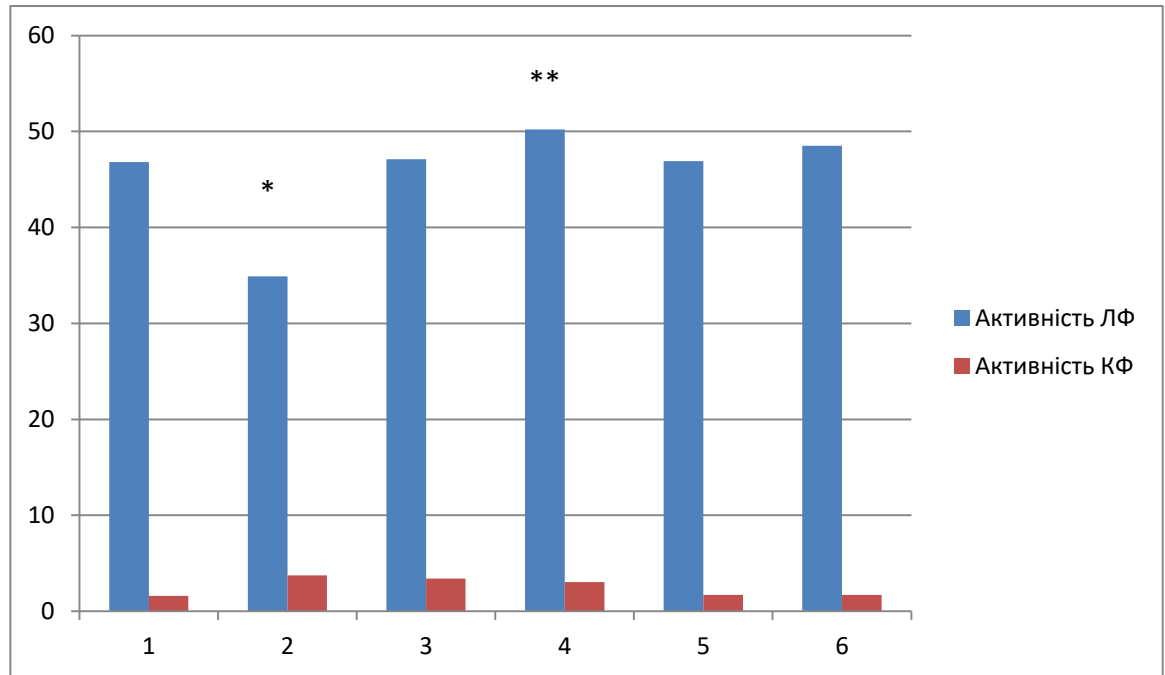


Рисунок 5.14 – Вплив поліфункціональних АДЗ на активність фосфатаз в кістковій тканині пародонту щурів, які отримували PCSO. 1 – контроль; 2 – PCSO; 3 – PCSO + «Квертулін»; 4 – PCSO + «Леквін»; 5 – PCSO + «Лекасил»; 6 – PCSO + «Лізоцим-форте»

Примітка: \* –  $p < 0,05$  в порівнянні з гр. 1; \*\* –  $p < 0,05$  в порівнянні з гр. 2

На рисунку 5.15 відображено розрахований за співвідношенням фосфатаз МІ. Введення PCSO призводить до зниження МІ майже удвічі. Усі використані поліфункціональні АДЗ сприяють зростанню показників МІ. Найефективнішим проявив себе у даному дослідженні «Лізоцим-форте», який підвищив МІ у 2,4 раза.

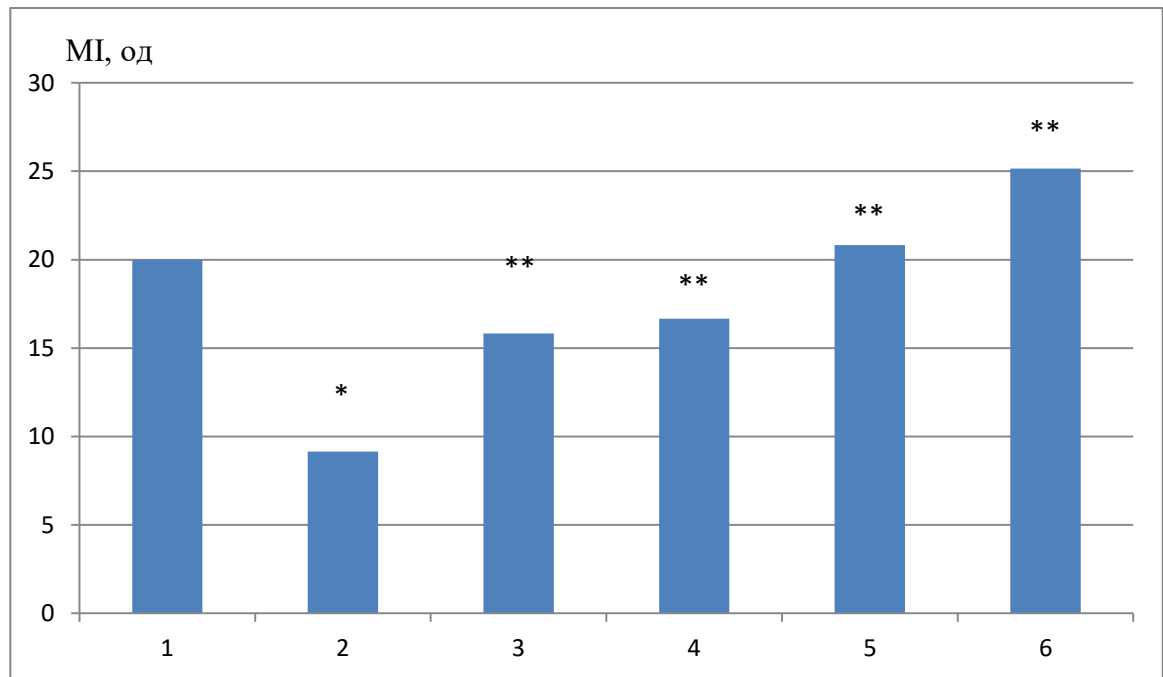


Рисунок 5.15 – Вплив поліфункціональних АДЗ на МІ в кістковій тканині пародонту щурів, які отримували ПСО. 1 – контроль; 2 – ПСО; 3 – ПСО + «Квертулін»; 4 – ПСО + «Леквін»; 5 – ПСО + «Лекасил»; 6 – ПСО + «Лізоцим-форте»

Примітка: \* –  $p < 0,05$  в порівнянні з гр. 1; \*\* –  $p < 0,05$  в порівнянні з гр. 2

На рисунку 5.16 показано ступінь атрофії альвеолярного відростка нижньої щелепи щурів. Аналізуючи результати досліджень, можемо стверджувати, що ПСО проявляє тенденцію до збільшення атрофії кісткової тканини, а усі поліфункціональні АДЗ, які використали у дослідженні – навпаки, тенденцію до її зниження, однак істотне зниження відобразив лише «Лізоцим-форте» та в меншій мірі – «Леквін».

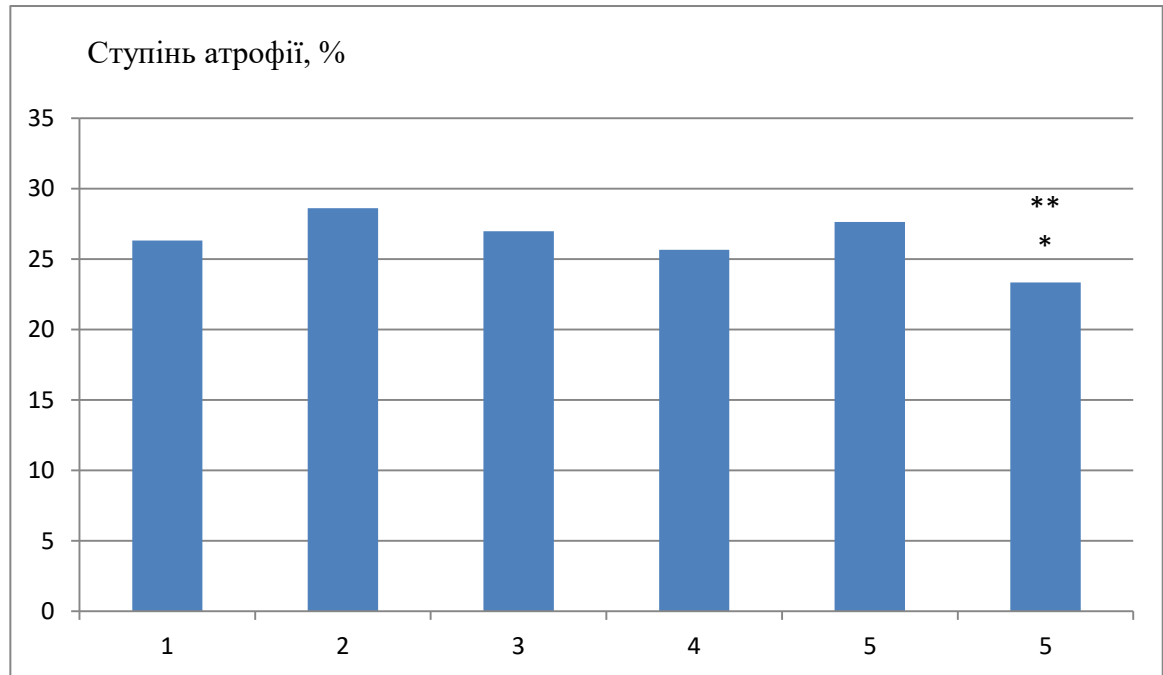


Рисунок 5.16 – Вплив поліфункціональних АДЗ на ступінь атрофії альвеолярного відростка нижньої щелепи в кістковій щурів, які отримували ПСО. 1 – контроль; 2 – ПСО; 3 – ПСО + «Квертулін»; 4 – ПСО + «Леквін»; 5 – ПСО + «Лекасил»; 6 – ПСО + «Лізоцим-форте»

Примітка: \* –  $p < 0,05$  в порівнянні з гр. 1; \*\* –  $p < 0,05$  в порівнянні з гр. 2

У результаті наших досліджень можна вважати доцільним використання поліфункціональних АДЗ для профілактики захворювань пародонту. Найбільш ефективним в антидисбіотичній дії виявився «Лізоцим-форте». Цей препарат також більш за всіх знижував ступінь атрофії кісткової тканини пародонту. Інші досліджені засоби, зокрема «Леквін», володіють вираженою протизапальною та антиоксидантною дією.

Таким чином, проведене нами дослідження підтвердило патогенний вплив ППЛ на організм, зокрема на ясна, в яких виникає гінгівіт і дисбіоз за рахунок зниження рівня неспецифічного імунітету (вірогідне зниження активності лізоциму на 28 %) та зниження рівня антиоксидантного захисту (зниження індексу АПІ на 49,5 %).



Застосовані поліфункціональні засоби здійснюють антизапальну дію (найефективніший «Леквін»), антидисбіотичну дію (найефективніший «Лізоцим-форте») і антиоксидантну дію (найефективніший «Леквін»).

Можливо, використання «Леквіну» дозволить в певній мірі знизити негативний вплив на пародонт ППЛ, вживання яких пов'язано з особливостями жирового харчування сучасної людини.

### **Висновки до розділу 5.**

При ГБП у тканинах пародонту розвивається дисбіоз, атрофія, запальний процес, знижується мінералізуючий індекс кісткової тканини.

Отримані нами результати показали, що нові поліфункціональні засоби, а саме «Леквін» та «Лекасил», володіють гепатопротекторною, пародонтопротекторною та антидисбіотичною активністю, яка перевищує ефективність препарату порівняння «Квертулін».

Більш висока лікувально-профілактична дія препарату «Леквін» дає підстави для його подальшого клінічного дослідження.

Матеріали, викладені у розділі, висвітлені у публікаціях [5, 37, 242, , 298, 299, 301, 302, 305, 307, 308, 310, 311, 392, 487] списку використаних джерел.

## РОЗДІЛ 6

### ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАСОБІВ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ІЗ ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ПАРОДОНТУ З ГЕПАТОБІЛІАРНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

6.1. Клінічна характеристика хворих на захворювання пародонту на тлі гепатобіліарної патології

Захворювання пародонту залишаються одними із найпоширеніших хвороб порожнини рота. Актуальність проблеми полягає в тому, що до 80 % населення до 40 років страждають захворюваннями пародонту, а у осіб старшої вікової групи цей показник сягає 100 %. Не дивлячись на те, що одним із найосновніших етіологічних факторів у патології пародонту є патогенна мікрофлора, захворювання пародонту часто виникають на тлі супутньої патології гепатобіліарної системи. Доведено, що у 97 % хворих із захворюваннями пародонту, виявлена патологія внутрішніх органів, що свідчить про взаємозв'язок між станом тканин пародонту та загальним соматичним статусом організму.

У зв'язку з тим, що шлунково-кишковий тракт і тканини пародонту мають тісний анатомічний та нейро-гуморальний зв'язок, захворювання пародонту при патології ШКТ зустрічається в 68-90 %.

Нами проведено стоматологічне клінічне обстеження 420 хворих на захворювання пародонту, з яких 298 осіб страждали на патологію гепатобіліарної системи: 106 хворих на хронічний безкам'яний холецистит, 94 хворих на хронічний токсичний гепатит та 98 хворих на неалкогольний стеатогепатит. Усі обстежені хворі із патологією органів гепатобіліарного тракту скаржилися на розлади процесів травлення, що проявлялися диспепсичними порушеннями. Пацієнти нарікали на періодичну або постійну

нудоту, яка виникала чи посилювалася після прийому їжі та медикаментів. Також, було порушення апетиту, смаку та відчуття гіркоти й сухості в порожнині рота. Порушення стільця проявлялося у чергуванні закріпів та проносів. У виникненні диспепсичного синдрому важливу роль відіграють печінково-клітинна недостатність, ендогенна інтоксикація, порушення процесів травлення та моторні розлади травного каналу, а також дисбіоз кишківника. Важливо, що серед хворих на стеатоз та стеатогепатит неалкогольного походження був великий відсоток осіб із надмірною вагою, індекс маси тіла яких коливався у межах 30-45 кг/м<sup>2</sup>.

Для хронічного безкам'яного холецистити була характерною довготривалість перебігу захворювання, періодичні загострення та ремісії. Больовий синдром виявлявся у більшості обстежених хворих. Біль, як правило, локалізувався у правому підребер'ї, який діагностовано у 96, 22 % (102/106 осіб), рідше – у епігастрії. Біль мав різноманітний характер: тупий, стискаючий, постійний. Дискінезія за гіпертонічним, гіперкінетичним типом характеризувалась переймистими, колючими, ріжучими, свердлючими болями, які з'являлись у вигляді періодичних приступів. Чіткий біль часто чергувався з відчуттям тяжкості, розпиранням у правому підребер'ї. Для хронічного холецистити типовою була правобічна іррадіація болю у праву половину грудної клітини, у праве плече та надпліччя, праву щелепу, вухо, надключичну ділянку. Вісцеральні болі зумовлювались спазмом гладкої мускулатури, особливо сфінктерного апарату, що призводило до підвищення внутрішньоміхурного та внутрішньопотокового тиску з подразненням сенсорних рецепторів та ішемією стінки цих органів. Біль характеризувався відносно невизначеною локалізацією та типовою іррадіацією. Появу болю провокувало вживання продуктів із холекінетичною дією: жирна, смажена, гостра, копчена їжа, яйця, холодні та газовані напої, алкоголь. Часто хворі скаржились на біль, що виникав після надмірного прийому їжі. Приступ болю часто був спровокований значним фізичним навантаженням, особливо

підняттям важкого, хиткою їздою, що супроводжувалось підвищенням внутрішньочеревного тиску. Негативну роль відігравав психоемоційний стрес, який викликав спазм сфінктерного апарату жовчовивідних шляхів. Диспептичні явища були притаманними для 100 % обстежених і мали досить різноманітні прояви, в основному зумовлені дискінетичними, рефлюксними явищами з боку дуоденогастроезофагальної зони: присмак гіркоти у роті, відрижка повітрям чи гіркотою, печія, періодична нудота. Блювота з домішками жовчі, яка не приносила полегшення, з'являлась на тлі вираженого загострення хронічного безкам'яного холециститу. Порушення нормального ритму виділення жовчі у кишечник, зміна її складу призводили до виникнення повторних функціональних порушень діяльності кишечника – у хворих з'являлось здуття живота, періодичне бурчання у кишечнику, схильність до запорів або проносів. Велика кількість хворих страждала від астеничного синдрому – 92,45 % (98/106 осіб), який проявлявся підвищеною стомлюваністю і виснаженням, ослабленням чи втратою здатності до тривалого фізичного та розумового навантаження. Із надмірною масою тіла в даній групі було 20,75 % пацієнтів (22/106 осіб). При клінічному обстеженні хворих на хронічний безкам'яний холецистит гепатомегалії, спленомегалії та жовтяниці не було виявлено. Ультразвукова діагностика свідчила про зміну розмірів жовчного міхура (зменшення об'єму – зморщений міхур), деформацію його контурів, ущільнення стінки та потовщення її понад 3 мм. У порожнині міхура визначався негомогенний вміст – застійна чи замазкоподібна жовч. Наявність ознаки сонографічного симптому Мерфі, який також відомий як симптом «затримки дихання» і полягає у тому, що під час видиху чотири пальці або великий палець правої руки заглиблюють у черевну порожнину у точці проекції жовчного міхура, пропонують хворому вдихнути. При позитивному симптомі – з'являється переривчастий вдих через відчуття болю під час дотику до запаленого жовчного міхура. Комп'ютерна томографія – визначали потовщення стінок жовчного міхура (від 4 до 8 мм).

Хронічний токсичний гепатит – це дифузний запальний процес у печінці, зумовлений тривалим впливом (більше 6 місяців) промислових отрут гепатотоксичної дії у дозах, що перевищують гранично допустиму концентрацію і характеризується стеатозом, лімфолейкоцитарною інфільтрацією печінкових часточок і дифузним фіброзом без порушення архітекτονіки печінки. Для пацієнтів із даним захворюванням найхарактернішим був астеничний синдром, що діагностовали у 85,1 % хворих (80/94 осіб) та який проявлявся слабкістю, вираженою втомлюваністю, зниженою працездатністю та незадовільним самопочуттям, нервозністю, поганим настроєм з розвитком іпохондрії. Ці симптоми були відображенням порушення усіх видів обмінних процесів, які супроводжують вказану патологію. Характерним для цих хворих було різке схуднення (до 5-10 кг). Також, притаманним був диспепсичний синдром, виявлений у 94,7 % хворих (89/94 осіб), який проявлявся гіркотою та сухістю у порожнині роті, нудотою, блювотою, відрижкою. Пацієнти скаржились на відчуття дискомфорту у правому підребер'ї, постійне здуття живота, зниження апетиту та несприйнятливості певних харчових продуктів, розвиток закрепів, потемніння сечі, посвітління калу. Окрім цього, властивим було відчуття болю в ділянці печінки, який, зумовлений розтягненням фіброзної оболонки органу, на який скаржилися усі 100 % хворих (94 особи). Біль, нерідко носив постійний, ниючий, помірний характер та посилювався після незначного фізичного навантаження. Інколи з'являлась жовтушність шкірних покривів, свербіння, діагностовані у 51,1 % обстежених (48/94 осіб). Пацієнтам була притаманна психоемоційна несталість, безсоння, головний біль, зниження пам'яті, коливання артеріального тиску, пітливість, сонливість. Часом виникали кровотечі з носа та ясен, підшкірні крововиливи.

Ультразвукова діагностика печінки виявляла гепатомегалію, вогнищеві або дифузні зміни структури паренхіми, дорзальне затихання сигналу (жировий гепатоз, запальна інфільтрація та некроз паренхіми) у 96,8 % хворих на

хронічний токсичний гепатит (91/94 осіб). Спленомегалія була властивою 4,3 % обстежених (4/94 осіб).

Факторами ризику розвитку неалкогольного стеатогепатиту може бути як надмірна вага тіла (ожиріння) так і стрімка втрата ваги (1,5 – 2 кг на тиждень); голодування; клімактеричні зміни, вік старше 50 років; цукровий діабет 2-го типу; жовчнокам'яна хвороба; ішемічна хвороба серця, серцева недостатність. При клінічному обстеженні пацієнта звертали увагу: на колір шкіри та склер (жовтушність); при огляді шкіри на наявність висипань, судинних зірочок на шкірі в ділянці плечового поясу, передньої поверхні грудної клітини та черевної стінки, що нагадують павучків, можливого свербіння шкіри; червоні долоні та/або яскраво червоний «лакований» язик, тремор пальців рук; кровоточивість ясен.

Неалкогольний стеатоз печінки найчастіше протікав безсимптомно та виявлявся вже на розгорнутій стадії. Хворі скаржились на загальну слабкість, погане самопочуття, сонливість, нудоту, зниження фізичної та розумової працездатності (астенічний синдром). Характерним було відчуття дискомфорту та періодичного ниючого болю у правому верхньому квадранті живота, яке спостерігалось приблизно у 50 % пацієнтів. Стеатоз печінки у більшості хворих діагностували після того, як виявляли гепатомегалію. Притаманною ознакою даного стану було ожиріння I-III ступеня. Спленомегалію та жовтяницю у хворих із стеатозом печінки не було виявлено. Стеатоз печінки є попередником стеатогепатиту.

У 77,55 % (76/98 осіб) хворих на стеатогепатит неалкогольного походження виявляли переважання диспепсичних скарг, був присутній дискомфорт та важкість у правому підребер'ї, нудота, метеоризм та відрижка повітрям. Больовий синдром у хворих із стеатогепатитом мав рідше періодичний, а частіше, постійний ниючий характер і виявлений у 82,65 % обстежених (81/98 осіб). У всіх випадках біль локалізувався в правому підребер'ї. При об'єктивному огляді у 94,9 % пацієнтів (93/98 осіб) визначалось

збільшення розмірів печінки. Більшість хворих скаржилися на зниження працездатності, порушення сну, швидку стомлюваність, загальну слабкість та дратівливість. Астенічний синдром був властивим 91,83 % (90/98 осіб) пацієнтів. Спленомегалію виявляли лише у невеликої кількості хворих, а саме у 11,22 % (11/98 осіб). У 64,29 % (63/98 осіб) була присутня не інтенсивна жовтяниця (субіктеричність). Хворих із ожирінням I-III ступенем у даній групі було 80,61 % (79/98 осіб).

Для підтвердження діагнозу НАСГ була необхідною наявність жирового гепатозу (УЗД обстеження, біопсія печінки); відсутність фактів споживання алкоголю більш, ніж 40 мл етанолу на день для чоловіків та 20 мл – для жінок; відсутність конкуруючих етіологічних чинників жирової дистрофії печінки; відсутність спільних причинних факторів для хронічного захворювання печінки; обстеження з приводу супутніх захворювань (цукрового діабету 2 типу, серцево-судинних захворювань).

За даними УЗД печінки при неалкогольному стеатогепатиті виявляли: збільшення розмірів печінки, підвищення її ехогенності (ехогенність печінки перевищувала ехогенність нирок), зниження щільності печінки та звукопровідності, погіршення візуалізації гілок портальної і печінкової вен.

Частота виникнення клінічних синдромів у обстежених нами хворих із хронічним безкам'яним холециститом, хронічним токсичним гепатитом та стеатогепатитом неалкогольного походження подано у таблиці 6.1.

У випадку поєданого ураження тканин пародонту та гепатобіліарної патології хворі скаржилися на відчуття болю та свербіння в яснах, періодичну кровоточивість ясен при чищенні зубів та інколи при вживанні твердої їжі, на чутливість зубів до хімічних, термічних і механічних подразників, на наявність неприємного запаху з порожнини рота.

Таблиця 6.1.

**Частота виникнення клінічних синдромів у хворих із гепатобіліарною патологією**

Синдром	ХБХ (n=106)		ХТГ (n=94)		НАСГ (n=98)	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
больовий	102	96,22	94	100,00	81	82,65
диспептичний	106	100	89	94,7	76	77,55
астенічний	98	92,45	80	85,1	90	91,83
гепатомегалія	0	0	91	96,8	93	94,9
спленомегалія	0	0	4	4,3	11	11,22
жовтяниця	0	0	48	51,1	63	64,29
ожиріння I-III ст.	22	20,75	0	0	79	80,61

Клінічна картина стану тканин пародонту обстежених нами хворих із запальними захворюваннями пародонту хронічного перебігу без патології гепатобіліарної системи була різноманітною. Хворі рідко скаржилися на відчуття болю, дискомфорту та свербіння ясен, а при детальному зборі анамнезу основною скаргою було застрягання твердої їжі в міжзубних проміжках та незначна періодична кровоточивість під час чищення зубів. Деякі хворі відмічали наявність галітозу, зубних відкладень.

У всіх хворих діагностовано симптоматичний хронічний катаральний гінгівіт, наявність над'ясенних твердих та м'яких зубних відкладень.

6.2. Результати обстеження стану тканин пародонту у хворих на захворювання пародонту з та без патології гепатобіліарної системи та у осіб з інтактним пародонтом

Для оцінки впливу патології гепатобіліарної системи на тканини пародонту та ефективність лікування, яке було нами проведене, ми дослідили гігієнічний та пародонтальні індекси. Результати дослідження свідчать, що у



хворих із гепатобіліарною патологією визначаються значно гірші показники досліджених індексів, ніж у пацієнтів без соматичної патології.

Результати дослідження гігієнічних та пародонтальних індексів представлено у таблиці 6.2.

Таблиця 6.2

**Індексна оцінка стану тканин пародонту у хворих на захворювання пародонту з та без патології гепатобіліарної системи та у осіб з інтактним пародонтом ( $M \pm m$ )**

Групи Показники	Інтактний пародонт n=30	Група порівняння (хворі на захворювання пародонту) n=92	Група 1А (хворі на захворювання пародонту +ХБХ) n=106	Група 1Б (хворі на захворювання пародонту +ХТГ) n=94	Група 1В (хворі на захворювання пародонту + НАСГ) n=98
ЧС, бали	0	1,72±0,02 *	1,89±0,01 *#	1,92±0,04 *#	2,06±0,11 *#
Silness-Loe, бали	0,46±0,02	1,21±0,02 *	1,57±0,02 *#	1,75±0,02 *#°	1,89±0,02 *#°×
Stallard, бали	0,66±0,03	1,25±0,01 *	1,85±0,02 *#	1,97±0,02 *#°	2,13±0,02 *#°×
РМА, %	0	40,77±0,60 *	51,02±0,55 *#	52,84±0,57 *#	55,35±0,83 *#
РВІ, бали	0	1,21±0,03* *	1,78 ± 0,01 *#°×	1,84 ± 0,01 *#°	1,89±0,005 *#°×

Примітка:

\* – показник вірогідності ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з групою інтактний пародонт;

# – показник вірогідності ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з групою порівняння;

° – показник вірогідності ( $p < 0,05$ ) у порівнянні групи 1А з 1Б та 1В;

× – показник вірогідності ( $p < 0,05$ ) в порівнянні групи 1Б з 1А та 1В.

Представлені у таблиці 6.2 результати досліджень свідчать, що ЧС у хворих на захворювання пародонту на тлі ГБП вірогідно ( $p < 0,05$ ) перевищує

показники у пацієнтів групи порівняння та у осіб з інтактним пародонтом без соматичної патології.

Схожі результати бачимо, досліджуючи індекси гігієни S-L та Stallard, найвищі значення яких зафіксовані у хворих на НАСГ, що вірогідно перевищувало дані у групах 1А, 1Б, групі порівняння та у групі осіб з інтактним пародонтом.

Встановлено, що результати індексу РМА мали найвищі показники у групах осіб із ГБП: у групі 1А – становив  $51,02 \pm 0,55$  %, у групі 1Б –  $52,84 \pm 0,57$  % та групі 1В –  $55,35 \pm 0,83$  %, які вірогідно ( $p < 0,05$ ) перевищували аналогічний показник у групі порівняння (особи із запальними захворюваннями пародонту без патології біліарного тракту) ( $40,77 \pm 0,60$  %).

Такі ж результати бачимо, аналізуючи дані індексу кровоточивості – найвищий його показник складає  $1,89 \pm 0,01$  бала у групі хворих на стеатогепатит неалкогольного генезу (1В), а найнижчий ( $1,21 \pm 0,03$  бала) – у хворих на захворювання пародонту без соматичної патології.

### 6.3. Індексна характеристика стану тканин пародонту у тютюнозалежних хворих на захворювання пародонту на тлі патології гепатобіліарної системи

Взаємозв'язок між захворюваннями печінки та стоматологічною патологією зумовлений порушенням бар'єрної та антимікробної функцій печінки, внаслідок чого відбувається транслокація умовно патогенних бактерій у органи та тканини організму людини, в тому числі і у порожнину рота. Наявність у пацієнтів шкідливої звички, а саме тютюнопаління, зазвичай посилюють вияви основного захворювання, мають триваліший та тяжчий перебіг, а, зазвичай, і створюють перешкоди для якісного надання відповідної стоматологічної допомоги. У зв'язку з цими аргументами, виникла необхідність дослідити вплив тютюнопаління на стан тканин пародонту у хворих на гепатобіліарну патологію.

Було проведено обстеження 96 пацієнтів, усі тютюнозалежні, з яких 38 – хворих на хронічний безкам'яний холецистит, 22 – хворих на хронічний токсичний гепатит, 20 – хворих на неалкогольний стеатогепатит та 16 – хворих на цироз печінки.

Обстеження пацієнтів включало збір анамнезу, об'єктивне обстеження порожнини рота, визначення ЧС, індексів гігієни S-L та Stallard, індексу РМА та індексу кровоточивості.

Таблиця 6.3

**Індексна характеристика стану тканин пародонту у тютюнозалежних хворих на захворювання пародонту на тлі патології гепатобіліарної системи**

Групи Показники	Інтактний пародонт n=30	Група порівняння (хворі на захворювання пародонту) n=92	Курці хворі на захворювання пародонту+ХБХ n=38	Курці хворі на захворювання пародонту+ХТГ n=22	Курці хворі на захворювання пародонту+НАСГ n=20	Курці хворі на захворювання пародонту+ЦП n=16
ЧС, бали	0	1,72±0,02 *	2,08±0,11 *#	2,15±0,13 *#	2,29±0,17 *#	2,48±0,22 *#
S-L, бали	0,46±0,02	1,21±0,02 *	2,11±0,21 *#	2,17±0,23 *#	2,20±0,19 *#	2,22±0,14 *#
Stallard, бали	0,66±0,03	1,25±0,01 *	2,13±0,20 *#	2,23±0,21 *#	2,24±0,19 *#	2,29±0,17 *#
РМА, %	0	40,77±0,60 *	58,73±0,38 *#	59,31±1,73 *#	64,25±0,03 *#	67,8±4,76 *#
РВІ, Бали	0	1,21±0,03 *	1,53±0,04 *#	1,72±0,08 *#	2,01±0,12 *#	2,23±0,18

Примітка: \* – показник вірогідності ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з групою інтактний пародонт;  
# – показник вірогідності ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з групою порівняння.

Усі результати досліджень, які подано у таблиці 6.3 свідчать про те, що найвищі показники гігієнічних та пародонтальних індексів виявлено у тютюнозалежних хворих на цироз печінки. У курців усіх груп хворих на гепатобіліарну патологію результати обстежень вірогідно перевищували ( $p < 0,05$ ) показники, отримані у групі порівняння.

Отримані дані дають підстави стверджувати, що причиною суттєво гіршого гігієнічного стану порожнини рота у пацієнтів-курців є не лише недостатній догляд за порожниною рота, але й значною мірою вплив нікотину та його компонентів на органи порожнини рота.

За допомогою проведеної клінічної індексної оцінки ми переконались, що у пацієнтів з гепатобіліарною патологією, які є курцями зростає ймовірність виникнення захворювань пародонту. А також, тяжкість перебігу захворювань пародонту залежить від активності патології гепатобіліарної системи та наявності шкідливої звички – тютюнопаління.

#### 6.4. Індексна характеристика стану тканин пародонту у наркозалежних хворих на захворювання пародонту на тлі патології гепатобіліарної системи

Визначається чітка тенденція до збільшення кількості пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки, у яких обтяжуючим фактором є наявність численних шкідливих звичок (тютюнопаління, вживання наркотичних та токсичних речовин). Зокрема, печінка піддається негативному впливу численних патогенних факторів ендogenousного походження, що призводить до порушення її детоксикаційної функції з подальшим розвитком ендотоксикозу.

В останні роки наркозалежність особливо набирає загрозливих темпів зростання, зачіпаючи різноманітні галузі медицини, та виняткове місце у соматичних ускладненнях наркоманії належить патології гепатобіліарної системи. Встановлено, що ризик інфікування гепатотропними вірусами та їх

токсичний вплив на печінку серед наркозалежних осіб є значно вищий. Ознаки ураження паренхіми печінки при наркоманії вперше описані в 1930 році, але їх патогенез тривалий час залишався нез'ясованим. Стан печінки визначає клінічну картину абстинентного синдрому. Навіть у період наркотичної ремісії у хворих на наркоманію виявляють симптоми ураження печінки. Поява нових наркотиків та неоднорідність вживання препаратів однією особою утруднює дослідження впливу певного виду наркотичної речовини на печінку.

Для вивчення особливостей клінічного перебігу хвороб пародонту в осіб із патологією гепатобіліарної системи на тлі наркозалежності було обстежено 86 осіб. У дослідження були включені наркозалежні хворі обох статей віком 21–44 роки, які страждають на хронічний генералізований катаральний гінгівіт або хронічний генералізований пародонтит початкового - I ступеня на тлі хронічного холециститу, хронічного токсичного гепатиту, стеатогепатиту неалкогольного походження та цирозу печінки.

В узалежнених хворих спостерігали ксеростомію, яка була наслідком гіпосалівації, викликаной як вживанням лікарських препаратів, у хворих з постабстинентним синдромом, так і дією наркотичних речовин, у тих хто активно споживав наркотики. Наркозалежні особи, які перебували у стані ремісії більше 1-го року, відмічали зменшення сухості слизової оболонки порожнини рота.

Для досягнення мети дослідження наркозалежних пацієнтів, хворих на захворювання пародонту, поділили на групи, рівнозначні за віком, активністю патологічного процесу в печінці та тканин пародонту. Першу групу склали 23 особи – узалежені з хронічним холециститом, друга група (21 особа) – узалежені із хронічним токсичним гепатитом, третя група (22 особи) – узалежені з стеатогепатитом неалкогольного походження, четверта група (20 осіб) – наркозалежні особи з хронічним цирозом печінки.

У групу порівняння увійшли 92 особи із захворюваннями пародонту, які не вживають наркотичні речовини.

Для оцінки токсичного впливу наркотичних середників на стан гепатобіліарної системи та тканини пародонту, ми дослідили гігієнічний та пародонтальні індекси. Результати дослідження свідчили, що у наркозалежних хворих із гепатобіліарною патологією визначалися значно гірші показники досліджених індексів, порівняно з пацієнтами без соматичної патології.

Усі обстежені наркозалежні хворі мали незадовільний гігієнічний стан порожнини рота, наявні у великій кількості м'які та тверді над'ясенні зубні відкладення. Значна частина цих осіб визнавали, що гігієну проводили вкрай рідко (1 раз на тиждень).

Під час збору анамнестичних даних, при опитуванні наркозалежних хворих особливістю було відсутність скарг, проте при об'єктивному обстеженні відстежували невідповідність між скаргами хворих та виявленими значними клінічними змінами тканин пародонту.

Об'єктивний огляд наркозалежних хворих на хронічний катаральний гінгівіт засвідчив, що ясна були ціанотичного відтінку з явищами застійної гіперемії. Слизова оболонка втрачала вигляд блиск та мала валикоподібне потовщення. Під час зондування спостерігали ясенні кишені зі збереженим зубо-ясенним з'єднанням, які легко кровоточили.

Хворі, які вживали наркотичні речовини і у яких діагностовано ГП початкового-І ступеня, також, практично не висловлювали скарг. Об'єктивно спостерігали явища симптоматичного катарального гінгівіту, з набряком та застійними явищами у ділянці міжзубних сосочків та маргінального краю ясен.

Глибина пародонтальних кишень коливалася в межах 1,5 – 3,5 мм. На ретгенограмах спостерігали явища незначного остеопорозу губчастої кістки із руйнуванням кортикальної пластини на верхівках міжзубних перегородок, висота яких знижувалася до 1/3 довжини коренів.

Результати дослідження гігієнічного та пародонтальних індексів приведено у таблиці 6.4.

Наведені у таблиці результати досліджень дозволяють встановити, що ЧС у наркозалежних обстежених осіб з ГБП вірогідно ( $p < 0,05$ ) мав вищий показник порівняно з групою порівняння та з групою осіб з інтактним пародонтом.

Таблиця 6.4

**Індексна характеристика стану тканин пародонту у наркозалежних хворих на захворювання пародонту на тлі патології гепатобіліарної системи**

Групи Показники	Інтактний пародонт n=30	Група порівняння (хворі на захворювання пародонту) n=92	Наркоза лежні хворі на захворювання пародонту +ХБХ n=23	Наркоза лежні хворі на захворювання пародонту +ХТГ n=21	Наркоза лежні хворі на захворювання пародонту + НАСГ n=22	Наркоза лежні хворі на захворювання пародонту + ЦП n=20
ЧС, бали	0	1,72±0,02 *	2,15±0,07 *#	2,38±0,13 *#	2,45±0,16 *#	2,67±0,11 *#
Silness-Loe, бали	0,46±0,02	1,21±0,02 *	2,12±0,16 *#	2,16±0,12 *#	2,18±0,15 *#	2,25±0,18 *#
Stallard, бали	0,66±0,03	1,25±0,19 *	2,15±0,19 *#	2,21±0,22 *#	2,28±0,16 *#	2,31±0,22 *#
РМА, %	0	40,77±0,60 *	60,43±0,65 *#	62,40±0,54 *#	62,80±0,02 *#	63,93±1,57 *#
РВІ, Бали	0	1,21±0,03 *	1,78 ± 0,01 *#	2,68±0,12 *#	2,71±0,14 *#	3,03±0,11 *#

Примітка: \* – показник вірогідності ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з групою інтактний пародонт;

# – показник вірогідності ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з групою порівняння.

Подібні результати були отримані при аналізі гігієнічних індексів S-L та Stallard, де найвищі показники були у групах осіб з гепатитом неалкогольного походження та цирозом печінки.

Показники індексу РМА, також, досягали найвищого значення  $63,93 \pm 1,57$  %. у наркозалежних хворих на цироз печінки та суттєво ( $p < 0,05$ ) перевищували результати, отримані у групі порівняння.

Аналогічна закономірність прослідковувалась і при аналізі показників індексу кровоточивості. У всіх хворих на гепатобіліарну патологію, результати дослідження істотно перевищували дані у групі порівняння, а у групі uzалежнених осіб із цирозом печінки індекс кровоточивості сягав  $3,03 \pm 0,11$  бала.

Проведені нами дослідження дозволили встановити, що клінічний перебіг запальних захворювань пародонту, у наркозалежних пацієнтів асоційований зі ступенем клініко-лабораторної активності ураження печінки.

Дані дослідження засвідчили, що порівняно з хворими на ЗЗП, які не були наркозалежними і не мали супутніх соматичних патологій, ураження пародонту зустрічається значно рідше, ніж у наркозалежних осіб і клінічні вияви їх є менш вираженими.

Отже, наявність патології гепатобіліарної системи у наркозалежних обстежених осіб збільшує ризик виникнення захворювань пародонту та сприяє вираженості його проявів.

6.5. Визначення печінкових маркерів у сироватці крові, біофізичних та біохімічних показників ротової рідини осіб з інтактним пародонтом, хворих на захворювання пародонту та хворих на захворювання пародонту на тлі ГПБ

Для вивчення печінкових маркерів у сироватці крові, швидкості слиновиділення, біофізичних та біохімічних показників ротової рідини у дослідження включали групу осіб з інтактним пародонтом (для співставлення результатів), групу 2 (хворі (150 осіб) з захворюваннями пародонту на тлі хронічного безкам'яного холециститу, хронічного токсичного гепатиту та неалкогольного стеатогепатиту, у лікування яких включали



поліфункціональний антидисбіотичний гепатопротектор у таблетованій та гелевій формі) та групу 3 – хворі (148 осіб) із захворюваннями пародонту на тлі гепатобіліарної патології, що отримували традиційне лікування.

Показником функціонального стану печінки є рівень загального білірубіну – жовтого гемохромного пігменту, що утворюється в результаті розпаду гемоглобіну, міоглобіну і цитохромів у клітинах ретикулоендотеліальної системи, селезінці і печінці та входить до складу жовчі. Зростання його свідчить про розвиток мезенхімально-запального синдрому.

Для визначення активності секреторних ферментів печінки вивчалася активність аланінамінотрансферази (АсАТ) та аспартатамінотрансферази (АлАТ), які синтезуються внутрішньоклітинно, і в нормі лише незначна їх кількість потрапляє у кров. При пошкодженні клітин печінки в результаті цитолізу (руйнування клітин) дані ферменти опиняються в крові, що виявляють лабораторними методами:

Активність ЛФ – цинквмісного ферменту, що пов'язаний із плазматичною мембраною клітин і виявлений в остеобластах, печінці, тонкому кишечнику та плаценті. Підвищення активності ЛФ у сироватці крові хворих із патологією печінки вказує на розвиток у них внутрішньопечінкового холестазу. Результати дослідження зміни активності ферментів печінки та рівня загального білірубіну, які характеризують пошкодження гепатоцитів, у різні терміни спостереження (перед лікуванням, відразу після лікування, через 6 та 12 місяців після проведеної терапії) у хворих на хронічний безкам'яний холецистит, хронічний токсичний гепатит та стеатогепатит неалкогольного генезу, подано в таблиці 6.5.

Концентрація загального білірубіну в сироватці крові хворих групи 2 перед лікуванням порівняно з особами із інтактним пародонтом була вищою у 3,0 рази ( $p < 0,05$ ), так само як у хворих групи 3 (у 3,1 рази,  $p < 0,05$ ). Вірогідної відмінності між групами 2 і 3 до лікування не виявлено. Після проведеної нами запропонованої схеми лікування у осіб 2-ї групи даний показник знизився у 2,7

раза і вірогідно ( $p < 0,05$ ) відрізнявся від результатів хворих у 3-й групі, який після традиційного лікування знизився у 2,1 раза.

Таблиця 6.5

**Печінкові маркери в сироватці крові у хворих на захворювання пародонту із ГБП у різні терміни спостереження ( $M \pm m$ )**

Показник	Терміни спостереження	Інтактний пародонт n=30	Група 2 n=150	Група 3 n=148
вміст ЗБ, мкмоль/л	до лікування	18,48±0,44	56,27±1,22*	56,65±0,34*
	після лікування		21,12±0,24*°	26,51 ± 0,32*#°
	6 місяців після лікування		20,23±0,11*°×	25,30±0,38*#°
	12 місяців після лікування		19,43±0,18°×	27,52±0,21*#°
активність АлАТ, од/л	до лікування	21,16±0,57	83,2 ± 7,6*	83,23 ± 7,62*
	після лікування		30,98±1,22*°	44,62±2,80*#°
	6 місяців після лікування		24,54±0,70*°×	28,08±0,14*#°×
	12 місяців після лікування		23,40±0,76°×	35,43±1,21*#°×
активність АсАТ, од/л	до лікування	33,16±0,44	78,52 ± 5,13*	83,18±1,84*
	після лікування		37,24±2,52°	49,41 ± 2,23*#°
	6 місяців після лікування		35,3 ± 3,63°	40,71±0,49*#°×
	12 місяців після лікування		34,24±2,12°	45,26±1,26*#°
активність ЛФ, ммоль/л	до лікування	1,17±0,04	2,23±0,04*	2,28±0,03*
	після лікування		1,23±0,01°	1,44±0,02*#°
	6 місяців після лікування		1,21±0,02°	1,29±0,02°×
	12 місяців після лікування		1,19±0,11°	1,33±0,23°

Примітка: \* – показник вірогідності ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з групою інтактний пародонт;

# – показник вірогідності ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з групою 2;

° – показник вірогідності ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з даними до лікування;

× – показник вірогідності ( $p < 0,05$ ) в порівнянні з даними після лікування.

Необхідно зазначити, що через півроку у хворих 2-ї групи концентрація загального білірубину становила 20,23±0,11 мкмоль/л і була у 2,8 раза ( $p < 0,05$ ) нижчою ніж дані до лікування. У пацієнтів групи 3 цей показник знизився у 2,2

раза відносно даних до лікування і вірогідно ( $p < 0,05$ ) був вищим від осіб 2-ї групи.

Проаналізувавши результати досліджень концентрації ЗБ через 12 місяців після проведеного лікування, бачимо, що у осіб, які входили у 2-у групу показник вірогідно ( $p > 0,05$ ) не відрізнявся від даних у осіб з інтактним пародонтом. У пацієнтів, які склали 3-ю групу концентрація ЗБ була суттєво ( $p < 0,05$ ) вищою ніж результати групи осіб з інтактним пародонтом та істотно ( $p < 0,05$ ) перевищувала показники пацієнтів 2-ї групи.

Показник АлАТ в сироватці крові хворих на запальні захворювання пародонту на тлі гепатобіліарної патології до лікування у обох досліджених групах 2 і 3 був вищим, ніж у осіб з інтактним пародонтом у 3,9 раза. Після проведеної запропонованої схеми лікування у осіб 2-ї групи активність АлАТ знизилася у 2,7 раза ( $p < 0,05$ ), а через півроку у 3,4 раза ( $p < 0,05$ ) порівняно із даними до лікування. У хворих 3-ї групи після проведеного традиційного лікування активність АлАТ, знизилася, проте, всього у 1,9 раза одразу після лікування та у 2,9 раза через 0,5 року, порівняно із даними до лікування. Досліджений показник у групах до лікування вірогідно не відрізнявся, але відразу після проведеної терапії через 6 місяців активність АлАТ у групі 2 була вірогідно нижчою ( $p < 0,05$ ), ніж у осіб групи 3. Проведені дослідження через 12 місяців свідчать про те, що показник АлАТ у пацієнтів 2-ї групи вірогідно не відрізнявся ( $p > 0,05$ ) від даних у осіб з інтактним пародонтом, на відміну від пацієнтів, що входили у 3-ю групу ( $p < 0,05$ ).

Такі ж дані прослідковуються і при аналізі активності показника АсАТ. У сироватці крові хворих на запальні захворюваннями пародонту на тлі гепатобіліарної патології до лікування був вищим ніж у осіб із інтактним пародонтом у групі 2 – у 2,4 раза ( $p < 0,05$ ), а у групі 3 – у 2,5 раза ( $p < 0,05$ ). Вірогідної різниці у даних до лікування груп 2 і 3 не встановлено. Відразу після терапії у групі 2 активність АсАТ знизилася у 2,1 раза ( $p < 0,05$ ) і була вірогідно ( $p < 0,05$ ) нижчою, ніж результати у групі 3. У хворих, які склали групу 3

даний показник знизився після лікування у 1,7 раза ( $p < 0,05$ ). Через півроку у групі 2 результат знизився у 2,2 раза, а у групі 3 – у 2,0 рази відносно даних до лікування. Дослідження, проведені через 12 місяців вказують на те, що активність АсАТ у пацієнтів 2-ї групи істотно ( $p > 0,05$ ) не відрізнялась від результатів, отриманих у осіб з інтактним пародонтом та була вірогідно ( $p < 0,05$ ) нижчою, ніж показники у пацієнтів 3-ї групи.

Значне зростання активності лужної фосфатази в сироватці крові виявлено у хворих груп 2 та 3, яке вірогідно ( $p < 0,05$ ) різнилося від показника у групі осіб з інтактним пародонтом у 1,9 раза. Після лікування у групі 2 активність ЛФ знизилася у 1,8 рази і вірогідно не відрізнялася від показника у групі осіб з інтактним пародонтом ( $p > 0,05$ ), і через півроку ефект зберігався. У групі 3 після лікування активність даного ферменту знизилася у 1,6 раза і вірогідно ( $p < 0,05$ ) відрізнялась від даних у осіб з інтактним пародонтом, а через 0,5 року у 1,7 раза порівняно з даними до лікування. Через 12 місяців у обох групах активність ЛФ суттєво ( $p < 0,05$ ) не відрізнялась від показника групи осіб з інтактним пародонтом.

Лікування хворих на гепатобіліарну патологію із запальними захворюваннями пародонту із використанням запропонованої схеми сприяло значному зменшенню тяжкості в правому підребер'ї, нудоти, гіркоти у роті. Симптоми кишкової диспепсії (здуття, бурчання в животі, пронос чи закріп) та астеничного синдрому (слабкість, дратівливість, поганий сон, зниження працездатності) після лікування значно покращилися, так як і активності печінкових ферментів та концентрація загального білірубіну, порівняно із даними, отриманими після базового лікування у групі 3.

Важливим у дослідженні пацієнтів з захворюваннями гепатобіліарної системи, поєднаними із патологією тканин пародонту, є визначення швидкості нестимульованої саливації, яка характеризує стан та функціональну активність слинних залоз. Доведено, що при патології гепатобіліарного тракту спостерігається зміна кількості та якості слиновиділення. У хворих з даною

патологією присутня виражена гіпосалівація та підвищена в'язкість ротової рідини, яка виникає внаслідок зниження функціональної активності печінки і може залишатися навіть після проведеного лікування.

У таблиці 6.6 показано результати вивчення швидкості нестимульованого слиновиділення у хворих на гепатобіліарну патологію.

Таблиця 6.6

**Швидкість нестимульованої салівації (мл/хв) у хворих із захворюваннями пародонту на тлі ГБП у різні терміни спостереження (M±m)**

Терміни спостереження	Інтактний пародонт n=30	Група 2 n=150	Група 3 n=148
до лікування	0,62±0,07	0,33±0,06*	0,34±0,06*
після лікування		0,58±0,05°	0,45±0,06
6 місяців після лікування		0,59±0,03°	0,46 ± 0,02#
12 місяців після лікування		0,60±0,04	0,39±0,01

Примітка: \* – показник вірогідності ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з групою інтактний пародонт;  
# – показник вірогідності ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з групою 2;  
° – показник вірогідності ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з даними до лікування;  
× – показник вірогідності ( $p < 0,05$ ) в порівнянні з даними після лікування.

Із цих даних бачимо, що у хворих з патологією гепатобіліарного тракту досліджуваний показник до лікування був нижчим, ніж у групі осіб з інтактним пародонтом у 1,9 раза ( $p < 0,05$ ) у групі 2, а також в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ) нижчим, ніж у групі 3. Вірогідної відмінності між групами 2 і 3 до проведеного лікування не виявлено. У обох групах хворих на ГБП після лікування швидкість салівації зросла порівняно з показниками до лікування: у групі 2 з вірогідною різницею у 1,7 раза ( $p < 0,05$ ), а у групі 3 – у 1,3 раза ( $p > 0,05$ ). Провівши

дослідження через 6 місяців, можемо стверджувати, що в групі 2 (хворі, котрі отримували розпрацьовану схему лікування) показник швидкості слиновиділення зріс по відношенню з даними до лікування у 1,8 раза ( $p < 0,05$ ) і практично наблизився до аналогічного показника у групі осіб із інтактним пародонтом. У групі 3 даний показник залишався вищим порівняно з дослідженнями перед проведеною терапією у 1,3 раза. Результати через 12 місяців після лікування вказують на те, що у пацієнтів 2-ї групи швидкість саливації зросла і вірогідно ( $p < 0,05$ ) не відрізнялась від осіб з інтактним пародонтом. У обстежених 3-ї групи даний показник був суттєво ( $p > 0,05$ ) нижчим ніж у осіб 2-ї групи та у осіб з інтактним пародонтом.

Отже, проведене дослідження свідчить про позитивний вплив запропонованого комплексу терапії на показник швидкості слиновиділення та довготривалий ефект, що спостерігається впродовж року.

При захворюваннях гепатобіліарної системи в організмі людини порушуються усі види обміну речовин. Зокрема, вирішальне місце посідають порушення в імунних системах організму, а також зміни різноманітних гормональних процесів. Одночасно з цим, знижується ефективність захисних реакцій тканин пародонту, порушується мікроциркуляція кровотоку у ньому, відбувається активація процесів проліферації ліпопероксидації [90, 120, 344].

Метою даного дослідження була спектроколориметрична оцінка різних ділянок видимого діапазону довжин хвиль проникності слизової оболонки ясен, ступеня запалення в ній і функціонального стану мікрокапілярного русла тканин пародонту в процесі лікувально-профілактичних заходів у пацієнтів з ураженнями ГБС, які складалі групи 2 та 3. Крім цього, у них оцінювали стабільність рН ротової рідини. (див. розділ 2).

Спектроколориметрична оцінка ступеня запалення в тканинах пародонту їх проникності проводилася за методом [232], який ґрунтується на забарвленні слизової ясен розчином Ш-П. При цьому з'являється можливість розділити фарбування ясен внаслідок їх високої бар'єрної проникності самим розчином

Ш-П (I стадія запалення) і фарбування ясен пов'язані з реакцією йоду з глікогеном (II стадія запалення). Зазначені два види фарбування ясен розділити візуально неможливо.

У основі методу оцінки стану мікрокапілярного русла слизової оболонки лежить спектральний розподіл коефіцієнта відбиття світла слизовою ясен у видимій ділянці в результаті «позитивної» або «негативної» її гіперемії, що виникає під дією фізіологічного жувального навантаження (ЖН) [233]. Стабільність рН ротової рідини пацієнтів оцінювалася за методом [234]. Дослідження проводилися перед лікуванням і через 6 місяців.

Результати проведеного дослідження представлені в таблицях 6.7, 6.8 та 6.9 і зображені на рисунках 6.1 та 6.2.

*Таблиця 6.7*

**Відносні зміни коефіцієнта відбиття світла слизовою оболонкою ясен під дією розчину Ш-П короткохвильової (460 нм) та довгохвильової (660 нм) ділянки видимого спектру у пацієнтів з порушеннями ГБС у різні терміни спостереження (R, %)**

Терміни спостереження	Групи		Група 2 n =150	Група 3 n =148
	довжина хвилі			
до лікування	460 Нм		63 %	61%
	660 Нм		72 %	78%
через 6 місяців	460 Нм		83 %	69%
	660 Нм		90 %	77%

Примітка: 100% - відсутність профарбовування ясен.

Таблиця 6.8

**Зміна колірних параметрів слизової оболонки ясен у пацієнтів із захворюваннями ГБС під дією ЖН в процесі комплексної терапії**

Група	Кольорові координати x, y, z			
	до лікування		через 6 місяців	
	до ЖН	після ЖН	до ЖН	після ЖН
група 2	19,1 ± 1,1	13,0 ± 1	19,1 ± 1,2	13,0 ± 1
	17,1 ± 1,2	11,2 ± 1	17,2 ± 1,2	11,2 ± 1
	17,0 ± 1,1	11,1 ± 1	17,0 ± 1,2	11,0 ± 1
				p > 0, 1
група 3	19,0 ± 1,3	13,1 ± 1	17,2 ± 1,3	19,3 ± 1,2
	17,3 ± 1,3	11,1 ± 1	15,1 ± 1,3	17,2 ± 1,2
	17,1 ± 1,3	11,1 ± 1	15,1 ± 1,3	17,0 ± 1,2
				p < 0, 001

Примітка: p - показник вірогідності відмінностей відносно даних до лікування

З наведених даних випливає, що у пацієнтів із захворюваннями ГБС спостерігається більш знижена бар'єрна проникність слизової оболонки ясен для розчину Ш-П і наявність при запальному процесі резервного полісахариду – глікоген. Однак, вже через 6 місяців комплексної терапії у пацієнтів групи 2 спостерігалось збільшення бар'єрної проникності слизової ясен, зменшення концентрації глікогенів у ній, що свідчить про певну нормалізацію функціонування захисної системи гіалуронової кислоти – гіалуронідази, зниження ступеня запалення.

Функціональна гіперемія судин забезпечує посилену роботу клітин, залежить від стану судин пародонту, навантаження і відповідає метаболічній теорії, згідно з якою при навантаженні зростає концентрація гістаміну і гістаміноподібних речовин, що і забезпечує розширення мікросудин, включаючи капіляри і компенсаторну констрикцію великих судин. При знятті сигналу-навантаження концентрація вазоактивних метаболітів та наповнення мікросудин повинні зменшитися. На долю кровотоку слизової оболонки ясен



доводиться 70% всього кровотоку тканин пародонту і тому яскравість забарвлення ясен, її колірні і оптичні параметри репрезентативно представляють її кровопостачання.

Наведені дані свідчать про те, що у пацієнтів із захворюваннями ГБС визначалося порушення функціональних реакцій мікрокапілярного русла слизової ясен на регламентоване жувальне навантаження – практично у всіх пацієнтів обох груп спостерігалася «негативна» гіперемія в мікрокапілярах (табл. 6.8). Однак, вже через 6 місяців у групі 2, в котрій використовували поліфункціональний АДЗ у більшості осіб зникла «негативна» гіперемія, переходячи у «позитивну», що супроводжувалось збільшенням кровотоку в капілярах під дією жувального навантаження, що свідчить про нормалізацію багатьох функціональних реакцій, які регулюють кровотік в організмі.

На рисунках 6.1 і 6.2, як приклад, наведено спектральний розподіл коефіцієнта відбиття світла слизової оболонки ясен у період до лікування та через 6 місяців після проведення запропонованої терапії у конкретного пацієнта з патологією гепатобіліарного тракту при дослідженні проникності і ступеня запального процесу в ній, а також функціонального стану мікрокапілярного русла.

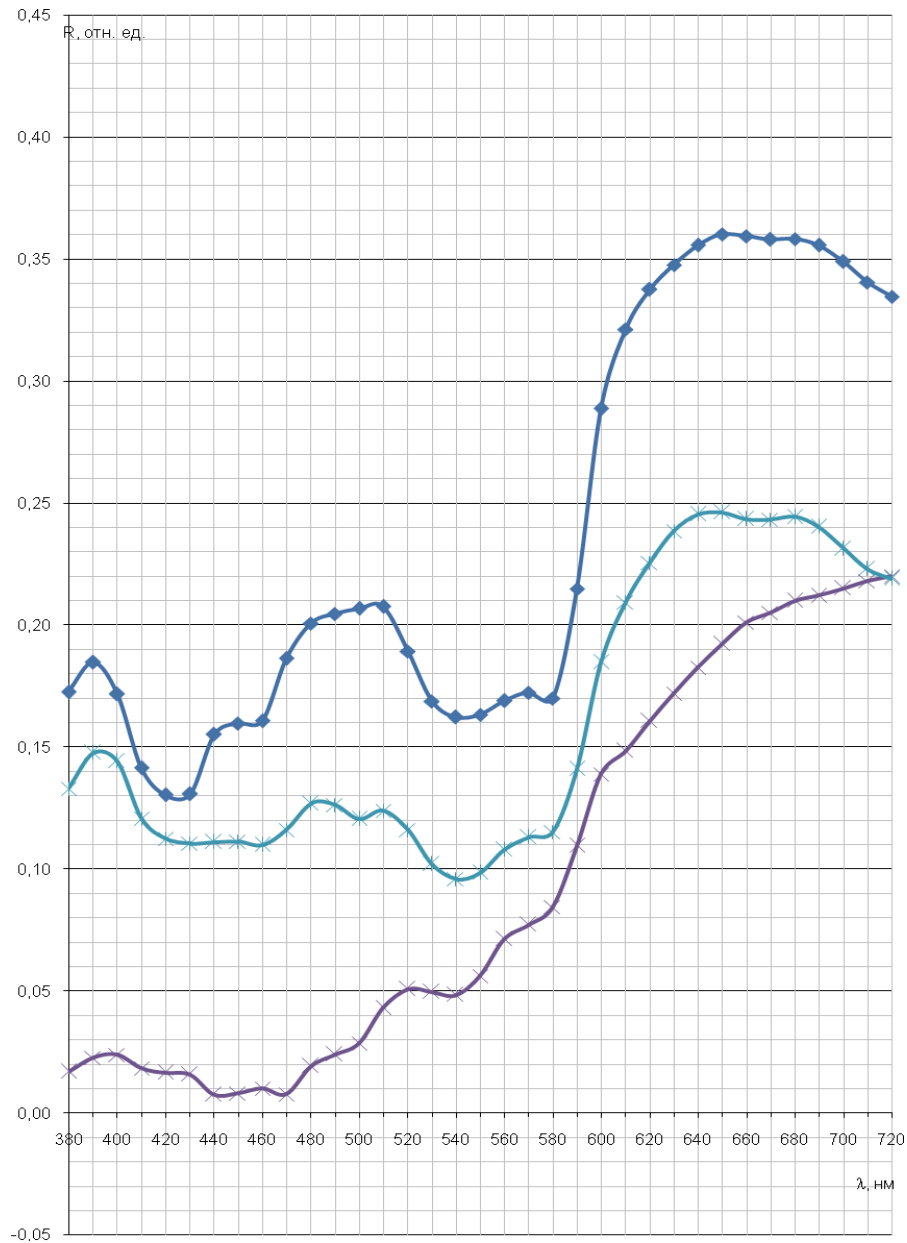


Рисунок 6.1 – Спектральний розподіл коефіцієнта відбиття світла слизової оболонки ясен пацієнта В., 32 років. з порушеннями ГБС у початковому стані  
Примітки: 1 – слизова ясен; 2 – слизова ясен після ЖН; 3 – слизова ясен після роз-ну Ш -П.

Таким чином, спектроколориметричне дослідження засвідчило, що розроблений лікувально-профілактичний комплекс у пацієнтів з порушеннями ГБС нормалізує цілий ряд функціональних реакцій в організмі і в порожнині рота, зокрема, пов'язаних з процесами мікроциркуляції крові в тканинах

пародонту, з захисними бар'єрними реакціями в слизовій оболонці ясен і запальними процесами у ній.

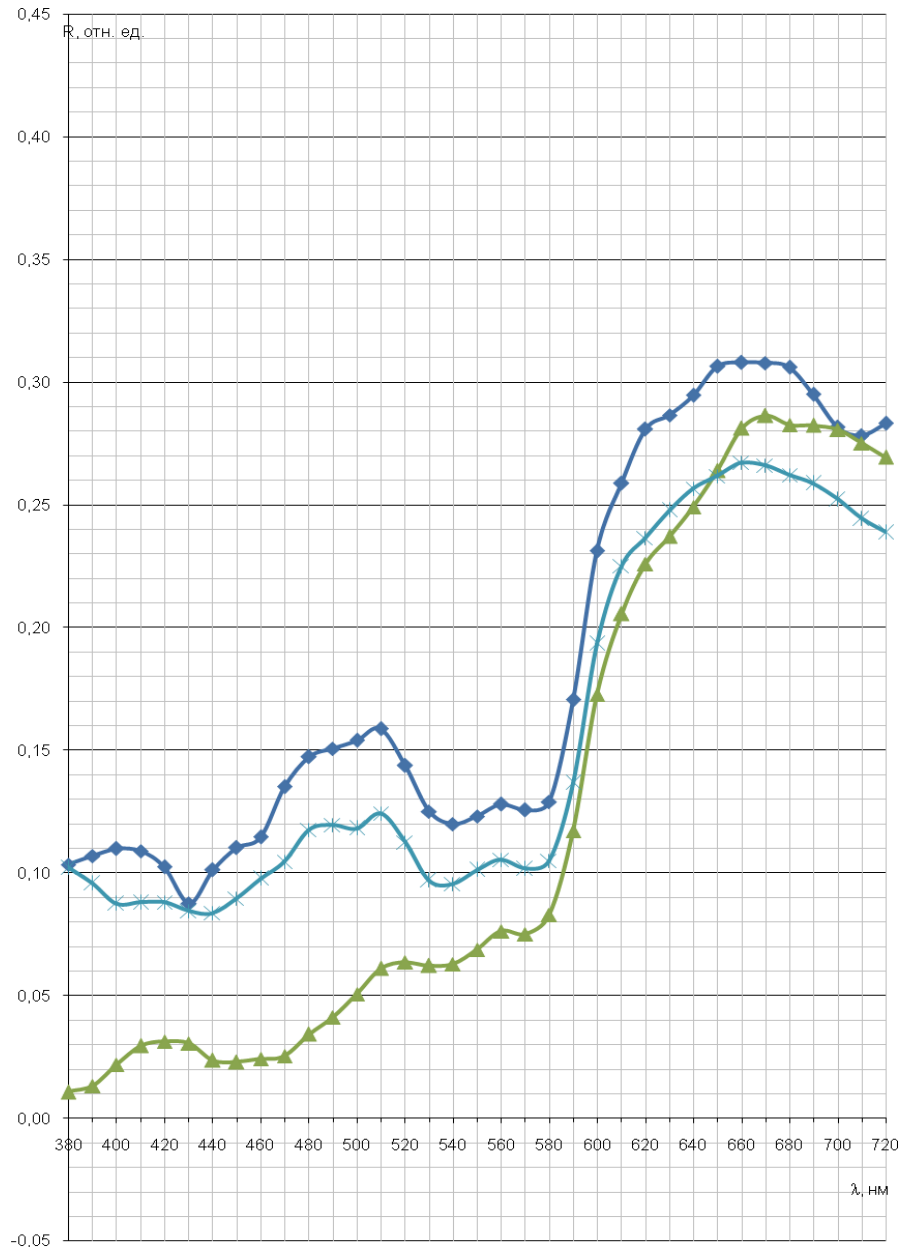


Рисунок 6.2 – Спектральний розподіл коефіцієнта відбиття світла слизової оболонки ясен пацієнта В., 32 років з порушеннями ГБС через 6 місяців після проведення комплексної терапії

Примітки: 1 – слизова ясен; 2 – слизова ясен після ЖН; 3 – слизова ясен після роз-ну Ш-П.

Дослідження інших авторів [234] показали, що середнє по групі значення рН ротової рідини не є репрезентативною характеристикою гомеорезису і рівня функціональних реакцій в порожнині рота, через те, що значно відрізняється у різних пацієнтів і, крім того, може суттєво коливатися в одного і того ж пацієнта. Було показано, що в разі високої неспецифічної резистентності і рівня адаптаційно-компенсаторних реакцій в організмі коливання величини рН ротової рідини в окремих її зборах (довірчий інтервал коливань) становить 0,01-0,1. Одночасно з цим, при зниженні рівня захисних функціональних реакцій, наявності карієсу зубів, запального процесу у тканинах пародонту, величина  $\Delta$ рН збільшується в десятки разів.

Дослідження в початковому стані у пацієнтів з порушеннями ГБС інтервалу коливань величини рН ротової рідини показало знижений у них рівень реакцій, які підтримують лужно-кислотну рівновагу і гомеостаз ротової рідини. Результати цього дослідження подано у таблиці 3.

*Таблиця 6.9*

**Усереднені по групі значення коливань рН ротової рідини ( $\Delta$  рН) в процесі комплексної терапії у пацієнтів з патологією ГБС**

Групи	До лікування	Через 6 місяців
група 2	0,31 ± 0,01	0,17 ± 0,01 p < 0,001
група 3	0,24 ± 0,01	0,23 ± 0,01 p > 0,05

Примітка: p - показник вірогідності відмінностей відносно даних до лікування

Однак, уже через 6 місяців від початку проведення запропонованої схеми лікування із застосуванням поліфункціонального АДЗ у таблетованій та гелевій формах нестабільність величини рН ( $\Delta$ рН) ротової рідини у пацієнтів групи 2

знизилась майже вдвічі, натомість, у групі 3 вона практично не змінилася. Це свідчить про те, що запропонована терапія у пацієнтів групи 2 і в цьому випадку ефективно нормалізує численні функціональні реакції в організмі, відповідальні за гомеостаз ротової рідини.

Про стан неспецифічного імунітету можемо судити вивчаючи активність гідролітичного ферменту – лізоциму, який відіграє важливу роль в біосистемах антимікробного захисту організму, нормалізує метаболізм шляхом участі в антиоксидантних процесах, виступає в ролі антиоксиданта, контролює мікробіоценоз порожнини рота. Ступінь обсіменіння ротової порожнини патогенною та умовно-патогенною мікрофлорою, що є неодмінною умовою для розвитку запалення в тканинах пародонту, визначається рівнем активності такого ферменту ротової рідини, як уреаза. За співвідношенням відносних активностей уреазу і лізоциму розраховували ступінь дисбіозу за А. П. Левицьким.

У таблиці 6.10 наведено результати визначення активностей уреазу, лізоциму та ступеню дисбіозу у сироватці крові обстежених осіб.

Аналізуючи дані показники, бачимо, що в усіх хворих з гепатобіліарною патологією у ротовій рідині суттєво підвищується активність уреазу, що свідчить про зростання мікробного обсіменіння ротової порожнини, а активність лізоциму, навпаки, істотно знижується у хворих осіб.

При обстеженні хворих через 6 місяців після лікування бачимо, що у групі 2, де використовували запропонований антидисбіотичний гепатопротектор, активність уреазу вірогідно знизилася у порівнянні з даними до лікування у 4,5 рази ( $p < 0,05$ ) і вірогідної різниці з результатами обстеження у здорових осіб не було виявлено. У хворих групи 3, у яких застосовували базове лікування через пів року активність даного ферменту знизилася у 1,6 рази, проте вірогідної різниці із даними до лікування не було виявлено ( $p > 0,05$ ).

Через 12 місяців після лікування у пацієнтів групи 2 активність уреазу суттєво не відрізнялась ( $p > 0,05$ ) від показників групи осіб з інтактним

пародонтом, на відміну від пацієнтів групи 3 ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 6.10

**Активність уреазы, лізоциму та визначення ступеня дисбіозу хворих із захворюваннями пародонту на тлі ГБП у різні терміни спостереження (M±m)**

Показники	Терміни спостереження	Інтактний пародонт n=30	Група 2 n=150	Група 3 n=148
активність уреазы, мк-кат/л	до лікування	0,06±0,02	0,36±0,06*	0,38±0,06*
	після лікування		0,10±0,02°	0,21±0,03*#
	6 місяців після лікування		0,08±0,01°	0,24±0,01*#
	12 місяців після лікування		0,07±0,03°	0,28±0,04*#
активність лізоциму, од/л	до лікування	154,32±0,63	65,48±0,23*	66,42±0,45*
	після лікування		125,62±0,86*°	87,32±0,53*#°
	6 місяців після лікування		136,51±1,29*°	76,12±0,85*#°
	12 місяців після лікування		151,97±0,60°×	89,29±0,68*#°×
СД, од	до лікування	1,0±0,1	11,31±0,12*°	11,43±0,1*
	після лікування		2,15±0,06*°	5,57±0,11*#°
	6 місяців після лікування		2,03±0,05*°	5,82±0,14*#°
	12 місяців після лікування		2,01±0,01*°	6,03±0,12*#°

Примітка: \* – показник вірогідності ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з групою інтактний пародонт;

# – показник вірогідності ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з групою 2;

° – показник вірогідності ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з даними до лікування;

× – показник вірогідності ( $p < 0,05$ ) в порівнянні з даними після лікування.

Відтак, рівень лізоциму вельми знижується у обстежених осіб, хворих на патологію гепатобіліарного тракту: у групах 2 та 3 (у 2,4 та 2,3 раза відповідно ( $p < 0,05$ ), порівняно з групою осіб з інтактним пародонтом. Вірогідної різниці між групами 2 і 3 до лікування не виявлено. Активність лізоциму в групі 2 після проведеної терапії зріс в 1,9 раза ( $p < 0,05$ ), що всього в 1,1 раза є нижчим ніж у здорових осіб та вірогідно вище ( $p < 0,05$ ), ніж у осіб групи 3 – у 1,4 раза.

У групі 3 активність лізоциму після базового лікування у порівнянні з даними, які отримали перед лікуванням зросла у 1,3 рази ( $p < 0,05$ ) і становила  $87,32 \pm 0,53$  од/л, що є у 1,8 раза ( $p < 0,05$ ) нижчим, ніж аналогічний показник у осіб із інтактним пародонтом.

Через 6 місяців після лікування активність лізоциму у групі 2 залишалася вірогідно вищою ( $p < 0,05$ ), ніж у групі 3 – у 1,9 раза. Схожа закономірність прослідковується і через 12 місяців – показник у пацієнтів групи 2 істотно не відрізнявся ( $p > 0,05$ ) від групи осіб з інтактним пародонтом та залишався вірогідно вищим ніж у пацієнтів групи 3 ( $p < 0,05$ ).

Доволі показово зміну орального мікробіоценозу визначає, розрахований за показниками активності уреазы та лізоциму, СД. У хворих на ГБП ступінь дисбіозу вірогідно збільшується в обох групах до лікування (групи 2 та 3): у 2-й групі – у 11,3 раза ( $p < 0,05$ ), і, відповідно, в 3-й групі – у 11,4 раза ( $p < 0,05$ ). Вірогідної різниці між групами 2 і 3 до проведеного лікування не виявлено ( $p > 0,05$ ). Після проведеного базового лікування даний показник зменшився у групі 3 у 2,05 раза ( $p < 0,05$ ), що є більшим від аналогічного показника у групі 2 у 2,6 раза ( $p < 0,05$ ). Що стосується хворих, котрі входили у групу 2, у комплексну терапію яких включали запропонований метод, то ступінь дисбіозу після лікування вірогідно знизився у 5,3 раза ( $p < 0,05$ ).

Через 6 та 12 місяців після лікування ступінь дисбіозу у групі 2 був нижчим у 2,9 та 3,0 раза ( $p < 0,05$ ), ніж у пацієнтів, що складали групу 3.

У таблиці 6.11. представлено результати дослідження біохімічних показників у хворих із захворюваннями пародонту на тлі ГПБ у різні терміни

обстеження.

В якості біохімічних маркерів запалення ми визначали активність еластази та рівень МДА, який утворюється як кінцевий продукт перекисного окиснення поліненасичених жирних кислот, що завжди відбувається при запальних процесах. Також, у представленій таблиці показані результати визначення у ротовій рідині показників антиоксидантного захисту – активність каталази та індексу АПІ, який визначали за співвідношенням активності каталази і концентрації МДА.

Вміст МДА у ротовій рідині вірогідно збільшується у хворих на ГБП перед проведенням лікування в обох групах (2 і 3) порівняно з показниками в осіб із інтактним пародонтом: у 2-й групі у 3,2 рази ( $p < 0,05$ ), у 3-й – в 3,1 рази ( $p < 0,05$ ).

Вірогідної відмінності між групами 2 і 3 до проведеного лікування не виявлено ( $p > 0,05$ ). Запропонований нами комплекс лікування в 2-й групі знизив вміст МДА (практично до норми) у 2,6 рази ( $p < 0,05$ ) в порівняно із показниками до лікування, що не вірогідно є більшим від вказаного показника у осіб із здоровим пародонтом у 1,25 рази ( $p > 0,05$ ) і вірогідно ( $p < 0,05$ ) є більшим в порівнянні з даними групи 3 – у 1,6 рази.

Після проведеного традиційного лікування у 3-й групі даний показник знизився у 1,5 рази порівняно з даними до лікування та, все таки, вірогідно ( $p < 0,05$ ) відрізнявся від показника у групі осіб з інтактним пародонтом ( у 2,0 рази ).

Через 6 місяців після лікування у групі 2, де у схему лікування включали антидисбіотичний гепатопротектор, вміст МДА склав  $0,27 \pm 0,02$  мкмоль/л, що вірогідно не відрізнялось від даних у групі практично здорових осіб, та було у 1,7 рази нижчим, ніж у групі 3 ( $p < 0,05$ ). Обстеження через 12 місяців показали, що у пацієнтів групи 2 даний показник продовжував знижуватись і різниця між групами становила 1.9 рази ( $p < 0,05$ ).



Таблиця 6.11

**Біохімічні показники у хворих із захворюваннями пародонту на тлі  
ГПБ у різні терміни спостереження (M±m)**

	Терміни спостереження	Інтактний пародонт n=30	Група 2 n=150	Група 3 n=148
вміст МДА, мкмоль/л	до лікування	0,24±0,02	0,77±0,09*	0,74±0,11*
	після лікування		0,30±0,03 °	0,49±0,04*#°
	6 місяців після лікування		0,27±0,01°	0,45±0,01*#
	12 місяців після лікування		0,25±0,03°	0,47±0,02*#
активність еластази, мк-кат/л	до лікування	0,80±0,08	4,08±0,47*	4,11±0,48*
	після лікування		1,24±0,20 °	2,01±0,16*#°
	6 місяців після лікування		1,19±0,19*°	2,29± 0,03*#°
	12 місяців після лікування		1,02±0,11°	2,34±0,12*#°
активність каталази, мкат/л	до лікування	0,31±0,03	0,14±0,02*	0,14±0,02*
	після лікування		0,32±0,02 °	0,22±0,02#
	6 місяців після лікування		0,29±0,01°	0,19 ±0,02*#
	12 місяців після лікування		0,30±0,03°	0,20±0,01*#
АПІ, од	до лікування	12,90±1,30	1,80±0,20*	1,90±1,90*
	після лікування		10,70±1,10°	4,50±0,50*#
	6 місяців після лікування		10,49±0,12°	3,98 ±0,08*#
	6 місяців після лікування		11,40±0,65 °	3,92±0,51*#

Примітка: \* – показник вірогідності (p<0,05) у порівнянні з групою інтактний пародонт;  
# – показник вірогідності (p<0,05) у порівнянні з групою 2;  
° – показник вірогідності (p<0,05) у порівнянні з даними до лікування;  
× – показник вірогідності (p<0,05) в порівнянні з даними після лікування.

Активність еластази у ротовій рідині обстежених осіб 2-ї та 3-ї груп перед проведеною терапією зросла у 5,1 раза ( $p < 0,05$ ). Вірогідної різниці між групами 2 і 3 до проведеного лікування не виявлено ( $p > 0,05$ ). Відомо, що даний фермент здатен руйнувати епідермально-дермальне з'єднання, збільшувати міжепітеліальні проміжки, руйнувати базальну мембрану, спричиняти втрату колагену ясен людини. Після лікування у 2-й групі даний показник знизився у 3,3 рази ( $p < 0,05$ ) і становив  $1,24 \pm 0,10$  мк-кат/л, що не вірогідно ( $p > 0,05$ ) у 1,6 рази більше від аналогічного показника у групі осіб з інтактним пародонтом. У 3-й групі активність еластази після проведеного базового лікування знизилася у 2,0 рази і дорівнював  $2,01 \pm 0,18$  мк-кат/л, що є у 2,5 рази ( $p < 0,05$ ), більше ніж у осіб з інтактним пародонтом.

Через 6 місяців після проведеного лікування у групі 2 активність еластази продовжувала знижуватись і становила  $1,19 \pm 0,19$  мк-кат/л, що не вірогідно ( $p > 0,05$ ) наближувалось до показників у осіб з інтактним пародонтом. У групі 3, у якій використовували базову терапію активність даного ферменту залишалася вірогідно ( $p < 0,05$ ) у 2,9 разів вищою у порівнянні з результатами у практично здорових осіб. Через 12 місяців активність еластази вірогідно не різнилась ( $p < 0,05$ ) від результатів у групі осіб з інтактним пародонтом та перевищували показники у групі 3 у 2,3 рази ( $p < 0,05$ ).

Активність каталази знизилася у обстежених осіб з патологією гепатобіліарного тракту обох груп (2 та 3) у 2,2 рази. Вірогідної відмінності між групами 2 і 3 до проведеного лікування не виявлено ( $p > 0,05$ ). Після терапії у 2-й групі, в котрій використовували запропоновану схему лікування, активність даного ферменту зросла у 2,3 рази ( $p < 0,05$ ), становила  $0,32 \pm 0,02$  мкат/л та вірогідно не ( $p > 0,05$ ) відрізнялась від аналогічного показнику у групі осіб з інтактним пародонтом ( $0,31 \pm 0,03$  мкат/л). Що стосується 3-ї групи, в якій застосовували традиційну схему лікування, активність каталази зросла не вірогідно ( $p > 0,05$ ), всього, у 1,6 рази та була вірогідно нижчою ( $p < 0,05$ ) у 1,4 рази, від показника групи осіб із інтактним пародонтом. Також отримані

результати у групі 3 були суттєво нижчими ( $p < 0,05$ ) від даних хворих, що входили у групу 2.

Через півроку після проведеного лікування у групі 2 показник активності каталази становив  $0,29 \pm 0,01$  мкат/л та суттєво ( $p > 0,05$ ) не відрізнявся від результату у групі осіб з інтактним пародонтом. Показники хворих, що входили у групу 3 були істотно нижчими ( $p < 0,05$ ) – у 1,6 раза від результату групи осіб з інтактним пародонтом та у 1,5 раза нижчими ( $p < 0,05$ ) від даних хворих групи 2.

Через 12 місяців у пацієнтів групи 2 активність каталази продовжувала зростати і суттєво ( $p < 0,05$ ) перевищувала результати, отримані у групі 3 у 1.5 раза.

Аналізуючи результати індексу АПІ, бачимо, що вказаний індекс вірогідно ( $p < 0,05$ ) знижувався в осіб 2-ї та 3-ї груп, що свідчить про дисбаланс в системі антиоксидантів і прооксидантів на користь останніх. У 2-й групі перед лікуванням індекс АПІ вірогідно знизився у 7,2 рази ( $p < 0,05$ ), а у 3-й групі – у 6,8 рази ( $p < 0,05$ ). Після проведеної терапії у 2-й групі вказаний індекс суттєво зріс у 5,9 рази ( $p < 0,05$ ) та істотно не різнився в 1,2 рази ( $p > 0,05$ ) від аналогічного показника у групі осіб з інтактним пародонтом. У 3-й групі показники індексу АПІ після лікування зросли у 2,4 рази ( $p > 0,05$ ) та залишалися нижчими від даних здорових осіб – у 2,9 рази ( $p < 0,05$ ), та нижчими у 2,4 рази ( $p < 0,05$ ) ніж у осіб 2-ї групи.

Після дослідження ротової рідини хворих груп 2 та 3 через півроку після лікування можемо стверджувати, що у осіб групи 2, до терапії яких включали запропонований засіб, результати індексу АПІ також суттєво не відрізнялися від даних у групі осіб з інтактним пародонтом ( $p > 0,05$ ) та були істотно вищими ( $p < 0,05$ ) у 2,6 раза від показників хворих групи 3. Дослідження, проведені через 12 місяців свідчать про те, що індекс АПІ продовжував зростати у групі 2 та був вищим порівняно з особами групи 3 у 2,9 рази ( $p > 0,05$ ).

## 6.6. Ефективність лікування запропонованою схемою хворих на захворювання пародонту на тлі гепатобіліарної патології

Для більш детальної оцінки ефективності лікування хворих основної групи із хронічним катаральним гінгівітом та генералізованим пародонтитом початкового - I ступеня було поділено на такі групи: 2А та 3А – хворі на захворювання пародонту із хронічним безкам'яним холециститом, 2Б та 3Б – хворі на захворювання пародонту із хронічним токсичним гепатитом, 2В та 3В – хворі на захворювання пародонту на тлі стеатогепатиту неалкогольного генезу. У групах 2А, 2Б та 2В застосували розпрацьований нами терапевтичний комплекс із включенням поліфункціонального антидисбіотичного гепатопротектора у таблетованій та гелевій формі, а у контрольних групах (3А, 3Б, 3В) використали базове лікування (розділ 2, табл. 2. 3.).

Для вивчення ефективності лікування із застосуванням запропонованої схеми, патології пародонту хворих, окремо визначали гігієнічний та пародонтальні індекси у хворих на хронічний катаральний гінгівіт та генералізований пародонтит початкового – I ступенів. Отже, в групі 2А обстежено 23 хворих на ХКГ та 31 хворих на ГП поч. – I ст., у групі 2Б – 23 хворих на ХКГ та 25 хворих на ГП поч. – I ст., у групі 2В – 24 хворих на ХКГ та 24 хворих на ГП поч. – I ст. У групі 3А досліджено – 25 хворих на ХКГ та 27 хворих на ГП поч. – I ст., а у групі 3Б – 22 хворих на ХКГ та 24 хворих на ГП поч. – I ст., у групі 3В – 24 хворих на ХКГ, та 26 хворих на ГП поч. – I ст. (розділ 2, табл. 2. 8.)

Оцінку стану тканин пародонту було проведено за допомогою гігієнічних та пародонтальних індексів до лікування, одразу після лікування та через 3, 6 та 12 місяців після лікування та представлено у таблицях 6.12, 6.13, 6.14, 6.15, 6.16, 6.17.

У таблиці 6.12 показано динаміку показників клінічних індексів у хворих із хронічним катаральним гінгівітом на тлі хронічного безкам'яного

холециститу у різні терміни спостереження. Вірогідних відмінностей між показниками у хворих груп 2А та 3А до лікування не було виявлено.

Для кількісного визначення проби Шіллера – Писарева у наших дослідженнях було використане йодне число Свракова. Як бачимо із представлених у таблиці даних, у групі 2А під впливом запропонованої терапії даний показник знизився у 9,1 раза ( $p < 0,05$ ) відразу після лікування, залишаючись без суттєвих змін і у віддалені терміни після лікування. У порівнянні з даними до лікування показник через 3, 6 та 12 місяців залишався нижчим у 8,6 раза ( $p < 0,05$ ), 7,8 раза ( $p < 0,05$ ) та 5,9 раза ( $p < 0,05$ ) відповідно. Унаслідок проведеної традиційної терапії зазнавав змін показник ЧС у групі 3А, що характеризує глибину та поширеність запального процесу в тканинах пародонту.

Представлені результати свідчать, що відразу після лікування показник знизився у 7,8 раза ( $p < 0,05$ ), проте у віддалені терміни набув тенденцію до зростання: через 3 місяці у порівнянні з даними до лікування різниця становила 4,9 раза ( $p < 0,05$ ), а через 6 та 12 місяців без вірогідних відмінностей – у 1,5 та 1,2 раза відповідно ( $p > 0,05$ ). Різниця між дослідженими групами у віддалені терміни становила: через 3 місяці – у 1,8 раза, через 6 місяців – у 5,3 раза ( $p < 0,05$ ), а через 12 місяців – у 4,8 раза ( $p < 0,05$ ), на користь групи 2А.

Індекс гігієни порожнини рота Silness-Loe відразу після проведеного лікування із застосуванням запропонованої схеми у групі 2А знизився у 3,0 рази ( $p < 0,05$ ). Отриманий результат залишався без суттєвих змін і у віддалені терміни спостереження у порівнянні із даними до лікування: через 3 місяці – у 2,7 раза ( $p < 0,05$ ), через 6 місяців – у 2,5 раза ( $p < 0,05$ ), через 12 місяців – у 2,3 раза ( $p < 0,05$ ). У групі 3А після лікування індекс гігієни знизився у 2,4 раза ( $p < 0,05$ ), проте результат був недовготривалим і вже через 3 місяці відрізнявся від показника до лікування у 1,9 раза, через 6 місяців – у 1,6 раза, а через 12 місяців – у 1,7 раза. Результати, отримані у групах через 3 місяці були вищими у групі 3А – у 1,4 раза ( $p < 0,05$ ), через 6 місяців – у 1,5 раза ( $p < 0,05$ ), а через рік

– у 1,7 раза ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 6.12

**Динаміка показників клінічних індексів у хворих на ХКГ на тлі ХБХ у  
різні терміни спостереження (M±m)**

Показники	Групи	Терміни спостереження				
		до лікування	після лікування	3 місяці після лікування	6 місяців після лікування	12 місяців після лікування
ЧС, бали	група 2А n=23	1,64±0,13	0,18±0,04 *	0,19±0,05 *	0,21±0,03 *	0,28±0,18 *
	група 3А n=25	1,65±0,20	0,21±0,05 *	0,34±0,02 *#	1,12±0,28 #	1,35±0,24 #
S-L, бали	група 2А n=23	1,50±0,02	0,5±0,02 *	0,55±0,02 *	0,61±0,01 *	0,64±0,03 *
	група 3А n=25	1,48±0,02	0,61±0,03 *	0,78±0,04 *#	0,93±0,05 *#	1,11±0,03 *#
Stallard, бали	група 2А n=23	1,81±0,02	0,66±0,02 *	0,68±0,05 *	0,71±0,04 *	0,78±0,03 *
	група 3А n=25	1,85±0,03	1,22±0,02 *#	1,33±0,03 *#	1,52±0,24 *#	1,76±0,03 *#
РМА, %	група 2А n=23	45,94±1,89	4,72±0,17 *	5,4±0,30 *	5,87±0,33 *	6,23±0,28 *
	група 3А n=25	45,61±1,74	4,95±0,22 *	7,20±0,70 *#	8,84±0,87 *#	13,20±0,11 *#
РВІ, бали	група 2А n=23	1,71±0,04	0,16±0,01 *	0,19±0,01 *	0,23±0,02 *	0,28±0,03 *
	група 3А n=25	1,76±0,04	0,17±0,01 *	0,26±0,03 *#	0,36±0,06 *#	1,12±0,11 *#

Примітки: \* – показник вірогідності ( $p < 0,05$ ) порівняно з показниками до лікування;

# – показник вірогідності ( $p < 0,05$ ) між показниками групи 2А і групи 3А.

Показники індексу гігієни Stallard у обстежених групах після лікування знизились: у групі 2А – у 2,7 раза ( $p < 0,05$ ), та у групі 3А – у 1,5 раза ( $p < 0,05$ ). У групі 2А результати залишалися вірогідно нижчими ( $p < 0,05$ ) і через 3, 6 та 12 місяців (у 2,7 раза, у 2,5 раза та у 2,3 раза, відповідно). У групі 3А у віддалені терміни спостереження результати були через 3 місяці у 1,4 раза нижчими ( $p < 0,05$ ), ніж дані до лікування, через 6 місяців – у 1,2 раза ( $p > 0,05$ ), а через рік

– у 1,1 раза ( $p > 0,05$ ). Отримані результати свідчать про те, що у групі 3А через 3 місяці показники були істотно вищими ніж у групі 2А у 1,9 раза ( $p < 0,05$ ), через 6 місяців – у 2,1 раза ( $p < 0,05$ ), а через 12 місяців – у 2,3 раза ( $p < 0,05$ ).

Для оцінки важкості гінгівіту та реєстрації ефекту від проведеного лікування в динаміці нами використовувався індекс РМА. До лікування даний показник у групі 2А становив  $45,94 \pm 1,89$  %. Відразу після лікування знизився в 9,7 раза ( $p < 0,05$ ). Через 3 місяці даний показник був у 8,5 разів нижчим від показника до лікування, у порівнянні із показником відразу після лікування збільшився у 1,14 разів. Через 6 місяців – показник знизився у 7,8 разів відносно показника до лікування, збільшився у 1,2 рази ( $p < 0,05$ ) порівняно з даними відразу після лікування, та збільшився у 1,09 рази порівняно із показником через 3 місяці після лікування ( $p > 0,05$ ). У пацієнтів групи 3А під впливом лікування було досягнуто зменшення показника індексу РМА в 9,2 рази ( $p < 0,05$ ). Через 3 місяці відмінність з даними до лікування була у 6,33 рази ( $p < 0,05$ ) нижчою, а порівнюючи з показниками відразу після лікування у 1,5 вищою. Через 6 місяців відмінність з даними до лікування була у 5,2 рази нижчою, з показником відразу після лікування – у 1,8 рази вищою, а відносно даних через 3 місяці після лікування – у 1,2 рази більша. Порівнюючи показники даного індексу групи 2А з групою 3А через 3 місяці, бачимо, що показник є більшим у групі 3А в 1,33 раза ( $p < 0,05$ ), а через 6 місяців в 1,5 рази ( $p < 0,05$ ).

Через 12 місяців після проведеного лікування показник індексу РМА у групі 2А залишався у 7,4 раза вірогідно нижчим ( $p < 0,05$ ) порівняно із даними перед лікуванням, та був нижчим від результатів у групі 3А у 2,1 раза ( $p < 0,05$ ).

Також, ми визначали індекс кровоточивості у цих хворих, який дозволяє виявити початкові ранні стадії запального процесу у тканинах пародонту. Наведені у таблиці результати свідчать, що у групі 2А даний показник знизився у 10,7 раза ( $p < 0,05$ ). Через 3 місяці та 6 місяців, даний індекс був у 9,0 разів ( $p < 0,05$ ) та 7,4 рази ( $p < 0,05$ ) відповідно нижчим у порівнянні з показниками до

лікування ( $p < 0,05$ ), а порівнюючи з даними відразу після лікування збільшилися у 1,2 рази ( $p < 0,05$ ) і у 1,4 рази ( $p < 0,05$ ) відповідно. У групі 3А під впливом лікування було досягнуто зменшення показника індексу кровоточивості у 10,3 рази ( $p < 0,05$ ). Через 3 місяці та 6 місяців показник збільшився у порівнянні з даними відразу після лікування у 1,5 рази та у 2,1 рази відповідно. Відмінність з даними до лікування залишалася нижчою у 6,8 разів ( $p < 0,05$ ) та 4,9 рази ( $p < 0,05$ ), проте, різниця між групами 2А та 3А через 3 місяці склала вже 1,4 рази ( $p < 0,05$ ), через 6 місяців становила 1,6 рази ( $p < 0,05$ ), а через 12 місяців – у 4 рази ( $p < 0,05$ ).

У таблиці 6.13 наведено динаміку показників клінічних індексів у хворих із хронічним катаральним гінгівітом на тлі хронічного токсичного гепатиту у різні терміни спостереження.

Як бачимо із представлених у таблиці даних, у групі 2Б після проведеного лікування показник ЧС знизився у 8,8 рази ( $p < 0,05$ ) та залишався нижчим і у віддалені терміни після лікування у порівнянні з даними до лікування: через 3, 6 та 12 місяців був нижчим у 7,3 рази ( $p < 0,05$ ), 5,8 рази ( $p < 0,05$ ) та 5,4 рази ( $p < 0,05$ ) відповідно. Унаслідок проведеної традиційної терапії показник ЧС у групі 3Б відразу після лікування знизився у 6,6 рази ( $p < 0,05$ ), проте у віддалені терміни набув тенденцію до зростання: через 3 місяці у порівнянні з даними до лікування різниця становила 3,7 рази ( $p < 0,05$ ), а через 6 та 12 місяців без вірогідних відмінностей – у 1,4 та 1,2 рази відповідно ( $p > 0,05$ ). У віддалені терміни показники у групі 3Б були вищими порівняно з групою 2Б: через 3 місяці – у 2,0 рази ( $p < 0,05$ ), через 6 місяців – у 4,2 рази ( $p < 0,05$ ), а через 12 місяців – у 4,6 рази ( $p < 0,05$ ).

Індекс Silness-Loe відразу після проведеного лікування із застосуванням запропонованої схеми у групі 2Б знизився у 3,0 рази ( $p < 0,05$ ). Отриманий ефект залишався без істотних змін і у віддалені терміни спостереження у порівнянні із даними до лікування: через 3 місяці – у 2,8 рази ( $p < 0,05$ ), через 6 місяців – у 2,6 рази ( $p < 0,05$ ), через 12 місяців – у 2,5 рази ( $p < 0,05$ ). У групі 3Б після лікування



індекс гігієни знизився у 2,4 раза ( $p<0,05$ ), проте результат виявився недовготривалим і вже через 3 місяці відрізнявся від показника до лікування у 2,1 раза, через 6 місяців – у 1,8 раза, а через 12 місяців – у 1,4 раза. Результати, отримані у групах через 3 місяці були вищими у групі 3А – у 1,3 раза ( $p<0,05$ ), через 6 місяців – у 1,4 раза ( $p<0,05$ ), а через рік – у 1,7 раза ( $p<0,05$ ).

Таблиця 6.13

**Динаміка показників клінічних індексів у хворих на ХКГ на тлі ХТГ у різні терміни спостереження ( $M\pm m$ )**

Показники	Групи	Терміни спостереження				
		до лікування	після лікування	3 місяці після лікування	6 місяців після лікування	12 місяців після лікування
ЧС, бали	група 2Б n=23	1,67±0,16	0,19±0,03 *	0,23±0,03 *	0,29±0,02 *	0,31±0,14 *
	група 3Б n=22	1,71±0,21	0,26±0,05 *#	0,46±0,05 *#	1,21±0,22 #	1,42±0,21 #
S-L, бали	група 2Б n=23	1,72±0,03	0,58±0,02 *	0,61±0,02 *	0,66±0,02 *	0,70±0,02 *
	група 3Б n=22	1,69±0,03	0,71±0,05 *	0,79±0,04 *#	0,95±0,04 *#	1,20±0,03 *#
Stallard, бали	група 2Б n=23	1,83±0,03	0,68±0,02 *	0,70±0,04 *	0,72±0,02 *	0,82±0,03 *
	група 3Б n=22	1,84±0,02	1,24±0,04 *	1,32±0,03 *#	1,56±0,07 #	1,82±0,11 #
РМА, %	група 2Б n=23	47,52±1,76	5,02±0,19 *	5,69±0,29 *	6,00±0,29 *	6,43±0,35 *
	група 3Б n=22	46,90±1,85	5,16±0,14 *#	7,62±0,20 *#	9,65±0,78 *#	14,22±0,14 *#
РВІ, бали	група 2Б n=23	1,77±0,04	0,18±0,03 *	0,20±0,02 *	0,26±0,03 *	0,31±0,13 *
	група 3Б n=22	1,82±0,03	0,31±0,02 *#	0,33±0,03 *#	0,62±0,06 *#	1,22±0,18 *#

Примітки: \* – показник вірогідності ( $p<0,05$ ) порівняно з показниками до лікування;  
# – показник вірогідності ( $p<0,05$ ) між показниками груп 2Б та 3Б.

Схожі результати бачимо, аналізуючи показники індексу гігієни Stallard, які у обстежених групах після лікування знизились: у групі 2Б – у 2,7 раза

( $p < 0,05$ ), та у групі 3Б – у 1,5 раза ( $p < 0,05$ ). У групі 2Б результати залишалися вірогідно нижчими ( $p < 0,05$ ) і через 3, 6 та 12 місяців (у 2,6 раза, у 2,5 раза та у 2,2 раза, відповідно). У групі 3Б у віддалені терміни спостереження результати були через 3 місяці у 1,4 раза нижчими ( $p < 0,05$ ), ніж дані до лікування, через 6 місяців – у 1,2 раза ( $p > 0,05$ ), а через рік – показник наблизився до даних, які були у пацієнтів перед лікуванням. Отримані результати вказують на те, що у групі 3Б через 3 місяці показники істотно перевищували результати у групі 2Б у 1,9 раза ( $p < 0,05$ ), через 6 та 12 місяців – у 2,2 раза ( $p < 0,05$ ).

Індекс РМА у групі 2Б відразу після проведеного лікування знизився в 9,5 раза ( $p < 0,05$ ). Через 3 місяці даний показник залишається у 8,3 рази ( $p < 0,05$ ) нижчим порівняно із показником до лікування, а порівнюючи із показником відразу після лікування збільшився у 1,1 рази. Через 6 місяців – показник був нижчим у 7,9 разів ( $p < 0,05$ ) відносно показника до лікування та збільшився у 1,2 рази порівняно із показником відразу після лікування. У пацієнтів групи 3Б під впливом лікування було досягнуто зменшення показника індексу РМА в 9,0 разів ( $p < 0,05$ ). Через 3 місяці результати відносно даних до лікування були нижчими у 6,1рази ( $p < 0,05$ ), а порівняно з показником відразу після лікування збільшились у 1,5 разів. Через 6 місяців – був у 4,9 рази ( $p < 0,05$ ) нижчим відносно даних до лікування, і збільшився у 1,9 разів ( $p < 0,05$ ) порівняно із даними відразу після лікування. Результат у групі 2Б через 3 місяці після лікування був у 1,3 разів ( $p < 0,05$ ) нижчим ніж у групі 3Б, а через 6 місяців – у 1,6 разів ( $p < 0,05$ ). Через рік після проведеного лікування індекс РМА у групі 2Б був суттєво нижчим ніж дані, отримані перед лікуванням у 7,4 раза ( $p < 0,05$ ) та нижчим порівняно з групою 3Б у 2,2 раза ( $p < 0,05$ ).

Індекс кровоточивості у групі 2Б знизився в 9,8 ( $p < 0,05$ ) раза відразу після проведеного лікування. Показник даного індексу через 3 та 6 місяців у порівнянні з даними до лікування знизився у 8,9 раза та у 6,8 разів відповідно ( $p < 0,05$ ), і збільшився відносно даних відразу після лікування у 1,1 раза ( $p > 0,05$ ) та у 1,3 раза відповідно ( $p > 0,05$ ). У пацієнтів із цим соматичним статусом у

групі 3Б під впливом лікування було досягнуто зменшення показника індексу кровоточивості у 5,9 раза ( $p < 0,05$ ). Через 3 місяці та 6 місяців показник збільшився у порівнянні з даними відразу після лікування у 1,1 раза ( $p > 0,05$ ), та у 1,9 раза ( $p < 0,05$ ) відповідно. Відмінність з даними до лікування була нижчою у 5,5 раза ( $p < 0,05$ ) та 2,9 ( $p < 0,05$ ) раза. Порівнюючи результати дослідження у групах 2Б та 3Б, бачимо, що у групі 2Б, де використовували запропонований метод лікування, дані відразу після лікування були вірогідно нижчими у 1,7 раза ( $p < 0,05$ ) ніж у групі 3Б, через 3 місяці – різниця залишалася у 1,7 раза нижчою ( $p < 0,05$ ), через 6 місяців після лікування – у 2,4 раза ( $p < 0,05$ ), а через 12 місяців – 3,9 раза ( $p < 0,05$ ).

У таблиці 6.14 наведено динаміку показників клінічних індексів у хворих із хронічним катаральним гінгівітом на тлі неалкогольного стеатогепатиту у різні терміни лікування.

Вірогідних відмінностей між показниками у хворих груп 2В та 3В до лікування не було виявлено.

Представлені у таблиці 6.14 дані свідчать про те, що у групі 2В після проведеного лікування показник ЧС знизився у 8,3 раза ( $p < 0,05$ ) та залишався нижчим і у віддалені терміни після лікування у порівнянні з даними до лікування: через 3, 6 та 12 місяців був нижчим у 7,9 раза ( $p < 0,05$ ), 7,0 разів ( $p < 0,05$ ) та 5,7 раза ( $p < 0,05$ ) відповідно. Відразу після проведеної традиційної терапії результати у групі 3В знизилися у 6,6 раза ( $p < 0,05$ ), проте вже через 3 місяці у порівнянні з даними до лікування різниця становила 4,4 раза ( $p < 0,05$ ), а через 6 та 12 місяців – 1,5 та 1,2 раза відповідно ( $p > 0,05$ ). У віддалені терміни показники у групі 3В були вищими порівняно з групою 2В: через 3 місяці – у 1,8 раза ( $p < 0,05$ ), через 6 та 12 місяців – у 4,7 раза ( $p < 0,05$ ).

Одразу після проведеного лікування із застосуванням запропонованої схеми індекс Silness-Loe у групі 2В знизився у 2,9 раза ( $p < 0,05$ ) та залишався у порівнянні із даними до лікування без суттєвих змін і у віддалені терміни спостереження: через 3 місяці – у 2,7 раза ( $p < 0,05$ ), через 6 місяців – у 2,6 раза

( $p < 0,05$ ), та через 12 місяців – у 2,5 раза ( $p < 0,05$ ). У групі 3В після лікування даний показник знизився у 2,4 раза ( $p < 0,05$ ), проте отриманий лікувальний ефект був короткостроковим і через 3 місяці відрізнявся від даних до лікування у 2,1 раза, через 6 місяців – у 1,9 раза, а через 12 місяців – у 1,5 раза. У групі 2В через 3 місяці отримані результати були нижчими ніж у групі 3В – у 1,2 раза ( $p < 0,05$ ), через 6 місяців – у 1,3 раза ( $p < 0,05$ ), а через рік – у 1,6 раза ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 6.14

**Динаміка показників клінічних індексів у хворих на ХКГ на тлі НАСТ у різні терміни спостереження ( $M \pm m$ )**

Показники	Групи	Терміни спостереження				
		до лікування	після лікування	3 місяці після лікування	6 місяців після лікування	12 місяців після лікування
ЧС, бали	група 2В n=24	1,82±0,12	0,22±0,02 *	0,23±0,02 *	0,26±0,03 *	0,32±0,03 *
	група 3В n=24	1,85±0,18	0,28±0,04 *	0,42±0,04 *#	1,23±0,30 #	1,49±0,04 #
S-L, бали	група 2В n=24	1,83±0,02	0,62±0,04 *	0,67±0,03 *	0,70±0,02 *	0,74±0,02 *
	група 3В n=24	1,76±0,02	0,74±0,03 *#	0,84±0,04 *#	0,94±0,02 *#	1,18±0,03 *#
Stallard, бали	група 2В n=24	1,89±0,18	0,69±0,04 *	0,73±0,03 *	0,77±0,02 *	0,81±0,13 *
	група 3В n=24	1,85±0,20	1,23±0,02 *#	1,38±0,04 #	1,64±0,04 #	1,85±0,21 #
РМА, %	група 2В n=24	47,76±1,97	5,45±0,22 *	5,80±0,27 *	6,17±0,25 *	7,12±0,35 *
	група 3В n=24	49,44±1,77	5,51±0,19 *#	7,25±0,57 *#	9,68±0,88 *#	15,34±0,14 *#
РВІ, бали	група 2В n=24	1,83±0,04	0,17±0,01 *	0,22±0,02 *	0,26±0,03 *	0,29±0,02 *
	група 3В n=24	1,83±0,03	0,18±0,01 *#	0,34±0,03 *#	0,44±0,05 *#	1,21±0,13 *#

Примітки: \* – показник вірогідності ( $p < 0,05$ ) порівняно з показниками до лікування;  
# – показник вірогідності ( $p < 0,05$ ) між показниками групи 2В і групи 3В.

Показники індексу гігієни Stallard у обох обстежених групах після

лікування вірогідно знизилась ( $p < 0,05$ ): у групі 2В – у 2,7 рази та у групі 3В – у 1,5 рази. Результати групи 2В залишалися суттєво нижчими ( $p < 0,05$ ) і через 3, 6 та 12 місяців (у 2,6 рази, у 2,5 рази та у 2,3 рази, відповідно). У групі 3В у віддалені терміни спостереження показники вірогідно не відрізнялися від даних до лікування ( $p > 0,05$ ) та істотно перевищували результати у групі 2В: через 3 місяці – у 1,9 рази ( $p < 0,05$ ), через 6 місяців – у 2,1 рази ( $p < 0,05$ ), через 12 місяців – у 2,3 рази ( $p < 0,05$ ).

Результати індексу РМА у групі 2В під впливом терапії відразу після лікування знизився в 8,8 ( $p < 0,05$ ) рази. Через 3 місяці даний показник був у 8,2 разів ( $p < 0,05$ ) нижчим порівняно із показником до лікування, а порівнюючи із показником відразу після лікування збільшився у 1,06 рази. Через 6 місяців – показник знизився у 7,7 рази ( $p < 0,05$ ) відносно показника до лікування та збільшився у 1,1 рази ( $p < 0,05$ ) порівняно із показником відразу після лікування. У пацієнтів групи 3В було досягнуто зменшення показника індексу РМА в 9,0 разів ( $p < 0,05$ ). Через 3 місяці відмінність з даними до лікування була у 6,8 рази ( $p < 0,05$ ) нижчою, через 6 місяців – у 5,1 рази ( $p < 0,05$ ) нижча, а відносно даних відразу після лікування збільшився у 1,5 рази та 1,8 рази відповідно. Порівнюючи показники даного індексу групи 2В з групою 3В через 3 місяці, бачимо, що показник є більшим у групі 3В у 1,25 рази, а через 6 місяців – у 1,6 рази. Через 12 місяців після лікування показник індексу РМА залишався істотно нижчим у 6,7 рази ( $p < 0,05$ ) порівняно з результатами перед проведеним лікуванням, а порівняно з особами, що входили у групу 3В був нижчим у 2,2 рази ( $p < 0,05$ ).

Індекс кровоточивості у групі 2В під впливом запропонованої терапії знизився в 10,8 рази ( $p < 0,05$ ), залишаючись практично без змін і через 3 та 6 місяців, відрізняючись від показника до лікування у 8,3 ( $p < 0,05$ ) та 7,03 рази ( $p < 0,05$ ) відповідно. Порівнюючи з даними відразу після лікування, показник через 3 місяці збільшився у 1,2 рази, а через 6 місяців – у 1,3 рази. У групі 3В під впливом лікування було досягнуто зменшення показника індексу

кровоточивості у 10,2 раза ( $p < 0,05$ ). Через 3 місяці та 6 місяців показник збільшився у порівнянні з даними відразу після лікування у 1,9 раза та у 1,3 раза відповідно. Відмінність з даними до лікування залишалася нижчою у 5,4 раза ( $p < 0,05$ ) та 4,2 ( $p < 0,05$ ) раза, проте, різниця між групами 2В та 3В через 3 місяці склала вже 1,5 раза ( $p < 0,05$ ), через 6 місяців становила 1,7 раза ( $p < 0,05$ ), а через 12 місяців – 4,2 раза ( $p < 0,05$ ).

У таблиці 6.15 представлені результати вивчення показників клінічних індексів до лікування, відразу після лікування, через 3, 6 та 12 місяців після лікування у хворих на генералізований пародонтит початкового – I ступеня на тлі хронічного безкам'яного холециститу.

Вірогідних відмінностей між показниками у хворих груп 2А та 3А до лікування не було виявлено.

Наведені у таблиці показники ЧС вказують на те, що у групі 2А після проведеного лікування результати знизились у 7,9 раза ( $p < 0,05$ ) та залишилися нижчими у порівнянні з даними до лікування: через 3 місяці – у 7,3 раза ( $p < 0,05$ ), через 6 місяців – у 6,3 раза ( $p < 0,05$ ), а через рік – у 5,6 раза ( $p < 0,05$ ). Після проведеної традиційної терапії результати у групі 3А знизилися у 5,8 раза ( $p < 0,05$ ), через 3 місяці - у 3,5 раза ( $p < 0,05$ ), через 6 місяців – у 1,5 раза ( $p < 0,05$ ), а через 12 місяців – 1,3 раза ( $p > 0,05$ ). У віддалені терміни показники у групі 3А були вищими порівняно з групою 2А: через 3 місяці – у 2,1 раза ( $p < 0,05$ ), через 6 та 12 місяців – у 4,4 раза ( $p < 0,05$ ).

Після проведеного лікування із застосуванням запропонованої схеми показники індексу Silness-Loe у групі 2А знизилися у 3,1 раза ( $p < 0,05$ ) та залишалися у порівнянні із даними до лікування без суттєвих змін і у віддалені терміни спостереження: через 3 місяці – у 2,9 раза ( $p < 0,05$ ), через 6 місяців – у 2,7 раза ( $p < 0,05$ ), та через 12 місяців – у 2,5 раза ( $p < 0,05$ ). У групі 3А після лікування результат вірогідно знизився ( $p < 0,05$ ), проте залишався істотно вищим від показників у групі 2А: через 3 місяці – у 1,2 раза ( $p < 0,05$ ), через 6 місяців – у 1,2 раза ( $p < 0,05$ ), а через 12 місяців – у 1,6 раза ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 6.15

**Динаміка показників клінічних індексів у хворих на ГП поч. – І ступенів  
на тлі ХБХ у різні терміни спостереження (M±m)**

Показники	Групи	Терміни спостереження				
		до лікування	після лікування	3 місяці після лікування	6 місяців після лікування	12 місяців після лікування
ЧС, бали	група 2А n=31	1,89±0,11	0,24±0,02 *	0,26±0,01 *	0,30±0,04 *	0,34±0,03 *
	група 3А n=27	1,91±0,14	0,33±0,05 *	0,55±0,02 *#	1,31±0,02 *#	1,51±0,05 #
S-L, бали	група 2А n=31	1,97±0,04	0,63±0,03 *	0,69±0,02 *	0,74±0,02 *	0,78±0,02 *
	група 3А n=27	1,94±0,03	0,79±0,02 *#	0,84±0,02 *#	0,95±0,03 *#	1,23±0,03 *#
Stallard, бали	група 2А n=31	1,92±0,10	0,71±0,03 *	0,73±0,13 *	0,78±0,18 *	0,84±0,11 *
	група 3А n=27	1,94±0,14	1,28±0,05 *#	1,42±0,17 #	1,69±0,23 #	1,89±0,13 #
РМА, %	група 2А n=31	56,13±0,77	5,41±0,11 *	6,43±0,18 *	7,30±0,18 *	8,72±0,61 *
	група 3А n=27	56,89±0,78	5,98±0,19 *#	7,37±0,15 *#	10,80±0,76 *#	15,68±0,52 *#
РВІ, бали	група 2А n=31	1,88±0,07	0,29±0,03 *	0,41±0,08 *	0,45±0,08 *	0,51±0,03 *
	група 3А n=27	1,89±0,05	0,53±0,08 *#	0,85±0,12 *#	0,95±0,10 *#	1,35±0,24 *#

Примітки: \* – показник вірогідності ( $p < 0,05$ ) порівняно з показниками до лікування;  
# – показник вірогідності ( $p < 0,05$ ) між показниками групи 2А і групи 3А.

Показники індексу гігієни Stallard у обстежених групах відразу після лікування вірогідно знизились ( $p < 0,05$ ): у групі 2А – у 2,7 раза, а у групі 3А – у 1,5 раза. Показники у групі 2А залишалися істотно нижчими ( $p < 0,05$ ) і у віддалені терміни спостереження. У групі 3А показники вірогідно не відрізнялися від даних до лікування ( $p > 0,05$ ) та перевищували результати у групі 2А: через 3 місяці – у 1,9 раза ( $p < 0,05$ ), через 6 місяців – у 2,2 раза ( $p < 0,05$ ), через 12 місяців – у 2,3 раза ( $p < 0,05$ ).

Отже, аналізуючи наведені у таблиці результати дослідження, бачимо, що

Індекс РМА у групі 2А відразу після лікування знизився в 10,4 раза ( $p < 0,05$ ). Через 3 місяці даний показник був у 8,7 раза ( $p < 0,05$ ) нижчим порівняно із показником до лікування, а порівнюючи із показником відразу після лікування збільшився у 1,2 раза. Через 6 місяців – показник знизився у 7,7 раза відносно показника до лікування та збільшився у 1,1 раза відносно результатів через 3 місяці після лікування ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів із цим соматичним статусом у групі 3А під впливом лікування було досягнуто зменшення показника індексу РМА в 9,5 раза ( $p < 0,05$ ). Через 3 місяці відмінність з даними до лікування була у 7,7 ( $p < 0,05$ ) раза нижчою, через 6 місяців – у 5,3 раза нижча, а порівнюючи з даними відразу після лікування показник через 3 місяці збільшився у 1,2 раза, а через 6 місяців – у 1,8 раза.

Порівнюючи показники даного індексу групи 2А з групою 3А через 3 місяці, бачимо, що показник є вищим у групі 3А в 1,1 раза ( $p < 0,05$ ), через 6 місяців – у 1,5 раза ( $p < 0,05$ ), а через 12 місяців – у 1,8 раза ( $p < 0,05$ ).

Індекс кровоточивості у групі 2А під впливом запропонованої терапії знизився в 6,5 раза ( $p < 0,05$ ). Через 3 та 6 місяців даний показник був нижчим у порівнянні з даними до лікування у 4,6 раза ( $p < 0,05$ ) та 4,2 раза ( $p < 0,05$ ) відповідно, а у порівнянні з даними відразу після лікування збільшився через 3 місяці у 1,4 раза, а через 6 місяців – у 1,6 раза. У групі 3А під впливом лікування було досягнуто зменшення показника індексу кровоточивості у 3,6 ( $p < 0,05$ ) раза. Через 3 місяці та 6 місяців показник збільшився у порівнянні з даними відразу після лікування у 1,6 раза та у 1,8 раза відповідно. Відмінність з даними до лікування залишалася нижчою у 2,2 рази ( $p < 0,05$ ) та 2,0 ( $p < 0,05$ ) раза, проте, різниця між групами 2А та 3А через 3 місяці та 6 місяців склала вже 2,1 раза в обох випадках, а через 12 місяців – 2,6 раза ( $p < 0,05$ ).

У таблиці 6.16 наведені результати вивчення показників клінічних індексів до лікування, відразу після лікування, через 3 та 6 місяців після лікування у хворих на генералізований пародонтит початкового – І ступеня на тлі хронічного токсичного гепатиту.



Вірогідних відмінностей між показниками у хворих груп 2Б та 3Б до лікування не було виявлено.

Таблиця 6.16

**Динаміка клінічних індексів у хворих на ГП поч. – I ступенів на тлі ХТГ у різні терміни спостереження (M±m)**

Індекси	Групи	Терміни спостереження				
		до лікування	після лікування	3 місяці після лікування	6 місяців після лікування	12 місяців після лікування
ЧС, бали	група 2Б n=25	1,94±0,21	0,27±0,01 *	0,29±0,05 *	0,31±0,07 *	0,36±0,02 2*
	група 3Б n=24	1,91±0,23	0,36±0,02 *#	0,61±0,03 *#	1,41±0,11 #	1,64±0,12 #
S-L, бали	група 2Б n=25	1,99±0,03	0,66±0,02 *	0,70±0,03 *	0,75±0,02 *	0,76±0,03 *
	група 3Б n=24	1,98±0,04	0,77±0,03 *#	0,83±0,02 *#	0,88±0,02 *#	1,20±0,03 *#
Stallard, бали	група 2Б n=25	1,97±0,19	0,73±0,06 *	0,75±0,02 *	0,81±0,02 *	0,89±0,11 *
	група 3Б n=24	1,96±0,14	1,33±0,04 *#	1,49±0,06 *#	1,73±0,03 #	2,03±0,15 #
РМА, %	група 2Б n=25	57,38±0,83	5,65±0,15 *	6,70±0,25 *	8,58±0,79 *	8,84±0,72 *
	група 3Б n=24	57,41±0,86	6,68±0,29 *#	8,22±0,24 *#	12,20±0,88 *#	16,21±0,63 *#
РВІ, бали	група 2Б n=25	1,81±0,08	0,38±0,06 *	0,47±0,12 *	0,53±0,12 *	0,54±0,14 *
	група 3Б n=24	1,87±0,08	0,76±0,50 *#	1,44±0,10 *#	1,50±0,09 *#	1,62±0,11 *#

Примітки: \* – показник вірогідності ( $p < 0,05$ ) порівняно з показниками до лікування;  
# – показник вірогідності ( $p < 0,05$ ) між показниками груп 2Б та 3Б.

З даних наведених у таблиці, бачимо, що у групі 2Б після проведеного лікування показник ЧС знизився у 7,2 раза ( $p < 0,05$ ) відразу після лікування та залишався нижчим і у віддалені терміни після лікування у порівнянні з даними до лікування: через 3, 6 та 12 місяців був нижчим у 6,7 раза ( $p < 0,05$ ), 6,3 раза ( $p < 0,05$ ) та 5,4 раза ( $p < 0,05$ ) відповідно. У групі 3Б після проведеної традиційної терапії результати дослідження знизилися у 5,3 раза ( $p < 0,05$ )

відразу після лікування, через 3 місяці – у 3,1 раза ( $p < 0,05$ ), а через 6 та 12 місяців – у 1,4 та у 1,2 раза відповідно ( $p > 0,05$ ). У віддалені терміни показники у групі 3Б були вірогідно вищими ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з групою 2Б: через 3 місяці – у 2,1 раза, а через 6 та 12 місяців – у 4,5 раза.

Після проведеного лікування індекс Silness-Loe у групі 2Б знизився у 3,0 рази ( $p < 0,05$ ) у порівнянні із даними до лікування та залишався без вірогідних змін і у віддалені терміни спостереження: через 3 місяці – у 2,8 раза ( $p < 0,05$ ), через 6 місяців – у 2,7 раза ( $p < 0,05$ ), та через 12 місяців – у 2,6 раза ( $p < 0,05$ ). У групі 3Б після лікування показники даного індексу знизились у 2,6 раза ( $p < 0,05$ ), через 3 місяці – у 2,4 раза ( $p < 0,05$ ), через 6 місяців – у 2,3 раза ( $p < 0,05$ ), а через 12 місяців – у 1,6 раза ( $p < 0,05$ ). У групі 2Б через 3 та 6 місяців отримані результати були суттєво нижчими ніж у групі 3Б – у 1,2 раза ( $p < 0,05$ ), а через рік – у 1,6 раза ( $p < 0,05$ ).

Результати індексу гігієни Stallard у обстежених групах після лікування вірогідно знизились ( $p < 0,05$ ): у групі 2Б – у 2,7 раза та у групі 3Б – у 1,5 раза. Показники у пацієнтів групи 2Б залишалися суттєво нижчими ( $p < 0,05$ ) і через 3 місяці – у 2,6 раза, через 6 місяців – у 2,4 раза та через 12 місяців – у 2,2 раза. У групі 3Б у віддалені терміни показники індексу гігієни істотно перевершували результати у групі 2Б: через 3 місяці – у 2,0 рази ( $p < 0,05$ ), через 6 місяців – у 2,1 раза ( $p < 0,05$ ), через 12 місяців – у 2,3 раза ( $p < 0,05$ ).

Індекс РМА у групі 2Б відразу після лікування знизився в 10,2 раза ( $p < 0,05$ ). Через 3 місяці даний показник залишився у 8,6 раза ( $p < 0,05$ ) нижчим порівняно із даними до лікування, а порівнюючи із показником відразу після лікування збільшився у 1,2 раза. Через 6 місяців – показник знизився у 6,7 раза ( $p < 0,05$ ) відносно результатів до лікування та збільшився у 1,5 раза порівняно із даними, отриманими відразу після лікування ( $p > 0,05$ ). У хворих на хронічний токсичний гепатит у групі 3Б під впливом лікування було досягнуто зниження показника індексу РМА в 8,6 раза ( $p < 0,05$ ), що вірогідно у 1,2 раза ( $p < 0,05$ ) більше, ніж у хворих групи 2Б. Через 3 місяці відмінність з даними до

лікування була у 7,8 разів ( $p < 0,05$ ) нижчою, через 6 місяців – у 5,1 разів ( $p < 0,05$ ) нижча. У порівнянні з результатами відразу після лікування, показники через 3 місяці підвищилися у 1,2 разів, а через 6 місяців – у 1,8 разів. Порівнюючи результати дослідження групи 2Б з групою 3Б через 3 місяці, бачимо, що показник є вищим у групі 3Б у 1,2 разів ( $p < 0,05$ ), через 6 місяців у 1,4 разів ( $p < 0,05$ ), а через 12 місяців – у 1,8 разів ( $p < 0,05$ ).

Індекс кровоточивості у групі 2Б під впливом запропонованої терапії знизився в 4,8 разів ( $p < 0,05$ ), а через 3 та 6 місяців, знизився відрізняючись від показника до лікування у 3,9 та 3,4 разів відповідно. У порівнянні з результатом відразу після лікування дані через 3 місяці збільшилися у 1,2 разів ( $p < 0,05$ ), а через 6 місяців – у 1,4 разів ( $p < 0,05$ ). У групі 3Б під впливом лікування було досягнуто зменшення показника індексу кровоточивості у 2,5 ( $p < 0,05$ ) разів. Через 3 місяці та 6 місяців показник збільшився у порівнянні з даними відразу після лікування у 1,9 разів та у 2,0 разів відповідно. Відмінність з даними до лікування залишилася нижчою у 1,3 разів ( $p < 0,05$ ) та у 1,2 разів ( $p < 0,05$ ). Проте, відразу після проведеної терапії у групі 3Б результат був вірогідно вищим у 2,0 разів ( $p < 0,05$ ), через 3 місяці – у 3,1 разів ( $p < 0,05$ ) вищим, через 6 місяців – 2,9 разів ( $p < 0,05$ ), а через 12 місяців – у 3,0 разів ( $p < 0,05$ ).

У таблиці 6.17 представлені результати вивчення показників клінічних індексів до лікування, одразу після лікування, через 3, 6 та 12 місяців після лікування у хворих на генералізований пародонтит початкового – I ступеня на тлі неалкогольного стеатогепатиту.

Вірогідних відмінностей між показниками у хворих груп 2В та 3В до лікування не було.

Результати наведені у таблиці 6.17 свідчать про те, що у групі 2В після лікування показник індексу ЧС знизився у 7,5 разів ( $p < 0,05$ ) та залишався суттєво нижчим ( $p < 0,05$ ) і через 3, 6 та 12 місяців (у 6,3 разів, у 6,0 разів та у 5,3 разів). Після традиційної терапії показники у групі 3В знизилися у 4,8 разів ( $p < 0,05$ ), через 3 місяці – у 2,5 разів ( $p < 0,05$ ), через 6 місяців – у 1,3 разів

( $p > 0,05$ ), а через рік – у 1,2 раза ( $p > 0,05$ ). У віддалені терміни спостереження результати у групі 3В були вищими відносно даних у групі 2В: через 3 місяці – у 2,5 раза ( $p < 0,05$ ), через 6 та 12 місяців – у 4,3 раза ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 6.17

**Динаміка показників клінічних індексів у хворих на ГП поч. - I ступенів на тлі НАСГ у різні терміни спостереження (M±m)**

Показники	Групи	Терміни спостереження				
		до лікування	після лікування	3 місяці після лікування	6 місяців після лікування	12 місяців після лікування
ЧС, бали	група 2В n=25	2,09±0,19	0,28±0,02 *	0,33±0,03 *	0,35±0,06 *	0,39±0,02 *
	група 3В n=26	2,05±0,21	0,43±0,04 *#	0,81±0,04 *#	1,52±0,10 #	1,69±0,11 #
S-L, бали	група 2В n=25	2,02±0,03	0,65±0,04 *	0,71±0,03 *	0,76±0,03 *	0,80±0,03 *
	група 3В n=26	2,00±0,04	0,77±0,03 *	0,86±0,02 *#	0,89±0,02 *#	1,26±0,03 *#
Stallard, бали	група 2В n=25	2,03±0,23	0,74±0,05 *	0,76±0,03 *	0,86±0,12 *	0,92±0,16 *
	група 3В n=26	2,04±0,19	1,41±0,03 *#	1,52±0,10 #	1,83±0,18 #	2,11±0,20 #
PMA, %	група 2В n=25	57,38±0,83	6,20±0,23 *	7,10±0,18 *	9,87±1,04 *	10,21±0,12 *
	група 3В n=26	56,62±0,80	7,59±0,26 *#	7,80±0,27 *#	14,03±1,59 *#	19,32±0,17 *#
PBI, бали	група 2В n=25	1,92±0,05	0,45±0,01 *	0,70±0,15 *	0,76±0,14 *	0,78±0,15 *
	група 3В n=26	1,95±0,09	0,92±0,13 *#	1,15±0,16 *#	1,37±0,14 *#	1,67±0,18 *#

Примітки: \* – показник вірогідності ( $p < 0,05$ ) порівняно з показниками до лікування;  
# – показник вірогідності ( $p < 0,05$ ) між показниками групи 2В і групи 3В.

У групі 2В індекс Silness-Loe після лікування знизився у 3,1 раза ( $p < 0,05$ ), а у групі 3В – у 2,6 раза. У віддалені терміни показники індексу у групі 2В та залишалися без вірогідних змін ( $p < 0,05$ ): через 3 місяці – у 2,8 раза через 6 місяців – у 2,7 раза та через 12 місяців – у 2,5 раза. У групі 3В отриманий результат через 3 місяці відрізнявся від даних до лікування у 2,3 раза, через 6

місяців – у 2,2 рази, а через 12 місяців – у 1,6 рази. У групі 2В через 3 місяці отримані результати були вірогідно кращими ( $p < 0,05$ ) ніж у групі 3В.

Після лікування вдалось досягти вірогідного зниження ( $p < 0,05$ ) показників індексу гігієни Stallard у обох обстежених групах: у групі 2В – у 2,7 рази та у групі 3В – у 1,4 рази. Результати групи 2В були суттєво нижчими у порівнянні з даними групи 3В і через 3, 6 та 12 місяців (у 2,0 рази, у 2,1 рази та у 2,3 рази відповідно). Показники групи 3В у віддалені терміни спостереження вірогідно не відрізнялися від даних до лікування ( $p > 0,05$ ), а через 12 місяців перевищували дані, які отримали до лікування.

Результати індексу РМА у групі 2В відразу після лікування знизилися в 9,3 рази ( $p < 0,05$ ). Через 3 місяці даний показник був у 8,1 рази ( $p < 0,05$ ) нижчим порівняно із показником до лікування, а порівнюючи із результатом відразу після лікування збільшився у 1,1 рази. Через 6 місяців – показник знизився у 5,8 рази ( $p < 0,05$ ) відносно результату до лікування та збільшився у 1,4 рази ( $p < 0,05$ ) порівняно із показником через 3 місяці після лікування. У пацієнтів групи 3В під впливом лікування було досягнуто зменшення показника індексу РМА в 7,5 рази ( $p < 0,05$ ). Через 3 місяці відмінність з даними до лікування була у 7,3 рази ( $p < 0,05$ ) нижчою, через 6 місяців – у 4,0 рази ( $p < 0,05$ ) нижча. У порівнянні з результатом відразу після лікування дані через 3 місяці збільшилися у 1,02 рази, а через 6 місяців – у 1,8 рази. Порівнюючи показники даного індексу групи 2В з групою 3В через 3 місяці, бачимо, що результат є вищим у групі 3В у 1,1 рази ( $p < 0,05$ ), через 6 місяців – у 1,4 рази ( $p < 0,05$ ), а через 12 місяців – у 1,9 рази ( $p < 0,05$ ).

Індекс кровоточивості у групі 2В під впливом запропонованої терапії знизився в 4,3 рази ( $p < 0,05$ ), а через 3 та 6 місяців, знизився відрізняючись від результату до лікування у 2,7 та 2,5 рази відповідно. У порівнянні з показником відразу після лікування дані через 3 місяці зросли у 1,6 рази, а через 6 місяців – у 1,7 рази. У групі 3В під впливом лікування було досягнуто зменшення індексу кровоточивості у 2,1 рази ( $p < 0,05$ ). Через 3 місяці та 6 місяців показник

збільшився у порівнянні з даними відразу після лікування у 1,3 раза та у 1,5 раза відповідно. Відмінність з даними до лікування залишалася нижчою у 1,7 раза ( $p < 0,05$ ) та у 1,4 ( $p < 0,05$ ) раза, проте, різниця між групами 2В та 3В через 3 місяці склала вже 1,6 рази, через 6 місяців становила 1,8 раза, а через 12 місяців – 2,1 раза ( $p < 0,05$ ).

Клінічні спостереження показали, що відразу після проведеної терапії в усіх пацієнтів значно зменшилися ознаки запалення ясен, зникли гіперемія та набряклість. У всіх хворих припинилася кровоточивість ясен при чищенні зубів. Як правило, скарг у пацієнтів не було.

При огляді ротової порожнини у пацієнтів груп 2А, 2Б, 2В із ХКГ та ГП поч. – І ступенів захворювання виявлена відсутність зубних відкладень та галітозу. Позитивні зміни спостерігались у хворих на запальні захворювання пародонту з різними ураженнями гепатобіліарного тракту (ХБХ, ХТГ та НАСГ). Проведена терапія давала довготривалий ефект, клінічні ознаки захворювання не виявлялися у обстежених осіб впродовж усього терміну спостереження.

У хворих груп 3А, 3Б, 3В із ХКГ та ГП поч. – І ступенів захворювання після проведеної терапії також виявлялася позитивна динаміка клінічних симптомів, проте, була менш вираженою, та короткотривалішою, ніж у пацієнтів груп 2А, 2Б, 2В.

На підставі клінічних досліджень, здійснених нами, встановлено, що проведене комплексне лікування за наведеною схемою хворим на хронічний катаральний гінгівіт та генералізований пародонтит початкового – І ступеня на тлі гепатобіліарної патології є ефективнішим порівняно з результатами, отриманими при використанні базової терапії. Ефективність застосованої розпрацьованої схеми лікування підтверджується не лише покращенням клінічних симптомів захворювання, а й довготривалим стабільним лікувальним ефектом (впродовж року) у хворих на захворювання пародонту.

В якості прикладів наводимо виписки з історій хвороб пацієнтів з патологією гепатобіліарного тракту, що проходили комплексну терапію захворювань пародонту із застосуванням запропонованої нами схеми лікування.

Виписка з історії хвороби № 47932.

Пацієнтка К., 28 років, знаходилася на лікуванні з приводу хронічного безкам'яного холециститу, вияви якого тривали впродовж 3-х років. Пацієнтка скаржилась на періодичні ниючі болі в правому підребер'ї, які посилювались після вживання гострих, смажених, копчених страв. Інколи, біль ірадіював у праву половину грудної клітини. Приступ болю часто був спровокованим значним фізичним навантаженням. Хвора скаржилась на присмак гіркоти у роті, відрижку повітрям, печію, періодичну нудоту.

Дані ультразвукового дослідження (УЗД) засвідчили зміну розмірів жовчного міхура (зменшення об'єму – зморщений міхур), деформацію його контурів, ущільнення стінки та потовщення її більше 3 мм. У порожнині міхура визначався неомогенний вміст – застійна чи замазкоподібна жовч. Наявність сонографічного симптому Мерфі (різка болючість при натискуванні датчиком на проекцію жовчного міхура). Комп'ютерна томографія – визначалось потовщення стінок жовчного міхура (від 4 до 8 мм).

Печінкові маркери: ЗБ – 48 мкмоль/л ; АлАТ – 80 од/л; АсАТ – 70 од/л; ЛФ – 2,2 мкмоль/л.

Біохімічні показники ротової рідини: МДА – 0,7 мкмоль/л ; еластаза – 4,0 мк-кат/л; каталаза – 0,1 мкат/л; лізоцим – 160 од/л; уреаза – 0,3 мк-кат/л; СД – 11,0 од; АПІ – 1,7 од. Швидкість слиновиділення – 0,3 мл/хв.

Із боку стоматологічної патології, пацієнтка скаржилася на кровоточивість ясен під час чищення зубів, при вживання твердої їжі, свербіння ясен. Також, пацієнтка відзначала неприємний запах у порожнині рота та сторонній присмак. З анамнезу відомо, що дані скарги тривають впродовж 2-х років. До стоматолога не зверталася.

Об'єктивно: слизова оболонка ясен гіперемійована, міжзубні ясенні сосочки набряклі, пухкі, контури їх згладжені. Ясенний край біля всіх зубів набряклий, застійно-синюшного кольору, пальпація помірно болюча. При пальпації та зондуванні ясна кровоточать. Наявність мінералізованих над'ясенних зубних відкладень на оральних та вестибулярних поверхнях зубів, а також зубний наліт (рис. 6.3). Значення індексів: ЧС – 1,73 бала; S-L – 1,35 бала; Stallard – 1,39 бала; РМА – 46,15 %; кровоточивість – 2,0 бала.



Рисунок – 6.3. Фото пацієнтки К., 28 років. № 47932. Діагноз: ХКГ. Стан перед лікуванням.

Після нормалізації загального стану, пацієнтка пройшла обстеження та лікування захворювань пародонту у стоматологічному відділенні, до якого включена запропонована схема, з приводу усунення патології тканин пародонту.



Дані обстеження дозволили встановити діагноз: хронічний катаральний гінгівіт.

Проведено рентгенологічне дослідження. На рентгенограмі: патологічні зміни в кістковій тканині альвеолярних відростків щелеп не виявлені.

Лікування. Після антисептичної обробки ротової порожнини та ясен 0,05 % водним розчином Хлоргексидину біглюконату, ретельно видаляли над'ясенні зубні відкладення. Механічне видалення зубних відкладень поєднували з ультразвуковим, яке здійснювали за допомогою апарату „Woodpecker”. Після закінчення процедури професійної гігієни, проводили шліфування та полірування пришийкових ділянок та контактних поверхонь полірувальною пастою „Detartrine” („Septodon”).



Рисунок – 6.4. Фото пацієнтки К., 28 років. № 47932. Діагноз: ХКГ. Стан після лікування.

Проводили навчання стосовно засобів і методів індивідуальної гігієни порожнини рота, підбрали зубні щітки. Для щоденного використання рекомендували зубну пасту „Parodontax” („GSK”, Великобританія). Пацієнтці провели санацію порожнини рота, яка включала лікування карієсу 25, 27 та 36 зубів із наступним пломбуванням композиційним матеріалом “Charisma” (Heraeus Kulzer, Німеччина).

Для місцевого медикаментозного лікування хворій призначили антисептичні полоскання і ротові ванночки 0,05 % водним розчином Хлоргексидину біглюконату та аплікації гелю Метрогіл дента на 30 хвилин двічі на добу, курс – 5-7.

Окрім, вказаної терапії призначали поліфункціональний антидисбіотичний гепатопротектор «Леквін» по 1-2 таблетки 2-3 рази на день після їжі впродовж 7 днів та щоденні оральні аплікації «Леквін» гелем шляхом нанесення 0,52 мл (одноразове натискання дозатора) тонким шаром на ясна після їжі 2-3 рази на добу впродовж 5-7 днів.

Через 7 днів - скарги відсутні.

На наступне відвідування (через 7 днів – відразу після проведеного лікування): слизова оболонка ясен блідо-рожевого кольору, щільна; ясенні сосочки правильної конфігурації, зникла їх напруженість, пастозність; кровоточивість ясен відсутня (рис. 6.4). Значення індексів: ЧС – 0,18 бала; S-L – 0,52 бала; Stallard – 0,70 бала; РМА – 4,5 %; кровоточивість – 0,67 бала.

Печінкові маркери: ЗБ – 20 мкмоль/л ; АЛАТ – 32 од/л; АсАТ – 38 од/л; ЛФ – 1,2 мкмоль/л.

Біохімічні показники ротової рідини: МДА – 0,3 мкмоль/л ; еластаза – 1,2 мк-кат/л; каталаза – 0,3 мкат/л; лізоцим – 260 од/л; уреаза – 0,1 мк-кат/л; СД – 2,0 од; АПІ – 10,0 од. Швидкість слиновиділення – 0,6 мл/хв.

Через 12 місяців – повторне обстеження. Скарги відсутні. Об'єктивно: ясна щільні, блідо-рожевого кольору, ясенні сосочки правильної конфігурації, зникла їх напруженість, пастозність; кровоточивість ясен та неприємні відчуття

відсутні. Значення індексів: ЧС – 0,26 бала; S-L – 0,61 бала; Stallard – 0,71 бала; РМА – 5,75%; кровоточивість – 0,25 бала. Печінкові маркери: ЗБ – 21 мкмоль/л; АЛАТ – 31 од/л; АсАТ – 35 од/л; ЛФ – 1,2 мкмоль/л.

Біохімічні показники ротової рідини: МДА – 0,3 мкмоль/л ; еластаза – 1,2 мк-кат/л; каталаза – 0,3 мкат/л; лізоцим – 270 од/л; уреазы – 0,1 мк-кат/л; СД – 1,9 од; АПІ – 10,1 од. Швидкість слиновиділення – 0,6 мл/хв.

#### Виписка з історії хвороби № 48205.

На лікуванні знаходилася пацієнтка А., 32 роки, з приводу хронічного безкам'яного холециститу, вияви якого тривали впродовж 3-х років. Пацієнтка скаржилась на біль у правому підребер'ї з ірадіацією у шию, плече, праву лопатку, який виникав після прийому алкоголю, жирної, смаженої їжі та супроводжувався нудотою, гіркотою та сухістю в роті. Також, присутні скарги на відчуття тяжкості в правому підребер'ї та епігастральній ділянці, вздуття живота, нудоту, гіркий присмак у роті, порушення стільця (чергування закріпів та проносів), слабкість, головний біль, підвищення температури тіла до субфебрильних показників, біль в суглобах, в ділянці серця, тахікардія.

УЗД – діагностували зменшення розмірів жовчного міхура та його об'єму, деформація контурів, потовщення та ущільнення стінки (близько 3 мм). У порожнині міхура визначається неомогенний вміст – застійна жовч. Позитивний сонографічний симптом Мерфі. Комп'ютерна томографія - відмічалось неоднорідне потовщення стінок жовчного міхура (від 4 до 8 мм).

#### Печінкові маркери:

ЗБ – 50 мкмоль/л ; АЛАТ – 75 од/л; АсАТ – 72 од/л; ЛФ – 2,2 мкмоль/л.

Біохімічні показники ротової рідини: МДА – 0,6 мкмоль/л ; еластаза – 4,2 мк-кат/л; каталаза – 0,1 мкат/л; лізоцим – 170 од/л; уреазы – 0,4 мк-кат/л; СД – 11,8 од; АПІ – 1,7 од. Швидкість слиновиділення – 0,4 мл/х

Окрім цього, впродовж 2-х років пацієнтка скаржиться на кровоточивість ясен під час чищення зубів, при вживання твердої їжі, свербіння ясен. Також,

пацієнтка відзначала неприємний запах із порожнини рота та сторонній присмак, обкладення язика. До стоматолога не зверталася.

Після нормалізації загального стану, пацієнтка пройшла обстеження та лікування у стоматолога, до якого включена запропонована схема, з приводу усунення пародонтологічної патології.

Об'єктивно спостерігали явища симптоматичного катарального гінгівіту, з набряком та застійними явищами у ділянці міжзубних сосочків та маргінального краю ясен, контури їх згладжені. Ясенний край біля всіх зубів набряклий, застійно-синюшного кольору(рис. 6.5).



Рисунок 6.5 – Фото пацієнтки А., 32 роки. № 48205.

Діагноз: ГП поч - I ст. Стан перед лікуванням.

Глибина пародонтальних кишень коливалася в межах 1,5 – 2,5 мм. При пальпації та зондуванні ясна кровоточать. Наявність м'яких та мінералізованих

над'- та під'ясенних зубних відкладень на оральних та вестибулярних поверхнях зубів.

Значення гігієнічних та пародонтальних індексів: ЧС – 1,74 бала; S-L – 1,54; Stallard – 1,83 бала; РМА – 51,04 %; кровоточивість – 1,83 бала.

Проведено рентгенологічне дослідження. На рентгенограмі спостерігали явища незначного остеопорозу губчастої кістки із руйнуванням кортикальної пластини на верхівках міжзубних перетинок, висота, яких знижується на 1/3 довжини кореня (рис. 6.5 а).



Рисунок 6.5 а. Ортопантомограма хворої А., 32 роки. № 48205.

Діагноз: ГП поч - I ст. Стан перед лікуванням.

Дані обстеження дозволили встановити діагноз: генералізований пародонтит початкового-I ступеня.

Лікування. Після антисептичної обробки ротової порожнини та ясен 0,05 % водним розчином Хлоргексидину біглюконату, ретельно видаляли над'- та під'ясенні зубні відкладення. Механічне видалення зубних відкладень поєднували з ультразвуковим, яке здійснювали за допомогою апарату „Woodpecker”. Після закінчення процедури професійної гігієни, проводили шліфування та полірування пришийкових ділянок та контактних поверхонь полірувальною пастою „Detartrine” („Septodon”). Проводили навчання стосовно засобів і методів індивідуальної гігієни порожнини рота, яке включало підбір зубної щітки та навчання правильному використанню флосів та міжзубних йоржиків. Для щоденного використання рекомендували зубну пасту „Parodontax” („GSK”, Великобританія).

Для місцевого медикаментозного лікування хворій призначили антисептичні полоскання і ротові ванночки 0,05 % водним розчином Хлоргексидину біглюконату та аплікації гелю Метрогіл дента на 30 хвилин двічі на добу, курс – 10 днів. Окрім, вказаної терапії призначали антидисбіотичний гепатопротектор «Леквін» по 1-2 таблетки 2-3 рази на день після їжі впродовж 10 днів та щоденні оральні аплікації «Леквін» гелем шляхом нанесення 0,52 мл (одноразове натискання дозатора) тонким шаром на ясна після їжі 2-3 рази на добу впродовж 10 днів.

На наступне відвідування (через 10 днів – відразу після проведеного лікування) – скарги відсутні (рис. 6.6).

Об'єктивно: слизова оболонка ясен блідо-рожевого кольору, щільна; ясенні сосочки правильної конфігурації, зникла їх напруженість, пастозність; кровоточивість ясен відсутня. Значення індексів: ЧС – 0,19 бала; S-L – 0,47 бала; Stallard – 0,62 бала; РМА – 46,15 %; кровоточивість – 2,0 бала. РМА – 5,5%; кровоточивість – 0,25 бала.

Печінкові маркери: ЗБ – 22 мкмоль/л ; АлАТ – 31 од/л; АсАТ – 38 од/л; ЛФ – 1,2 мкмоль/л.





Рисунок – 6.6. Фото пацієнтки А., 32 роки. № 48205.

Діагноз: ГП поч.-І ст. Стан після лікування.

Біохімічні показники ротової рідини: МДА – 0,3 мкмоль/л ; еластаза – 1,2 мк-кат/л; каталаза – 0,3 мкат/л; лізоцим – 290 од/л; уреаза – 0,1 мк-кат/л; СД – 2,0 од; АПІ – 10,7 од. Швидкість слиновиділення – 0,5 мл/хв.

Через 12 місяців – повторне обстеження. Скарги відсутні. Об'єктивно: ясна щільні, блідо-рожевого кольору, ясенні сосочки правильної конфігурації, зникла їх напруженість, пастозність; кровоточивість ясен та неприємні відчуття відсутні. Значення індексів: ЧС – 1,73 бала; S-L – 1,35 бала; Stallard – 1,39 бала; РМА – 46,15 %; кровоточивість – 2,0 бала; РМА – 7,1%; кровоточивість - 0,4 бала.

Печінкові маркери: ЗБ – 22 мкмоль/л; АлАТ – 28 од/л; АсАТ – 31 од/л; ЛФ – 1,2 мкмоль/л.

Біохімічні показники ротової рідини: МДА – 0,2 мкмоль/л ; еластаза – 1,3мк-кат/л; каталаза – 0,3 мкат/л; лізоцим – 275 од/л; уреаза – 0,1 мк-кат/л; СД – 1,9 од; АПІ – 10,2 од. Швидкість слиновиділення – 0,5 мл/хв.

Виписка з історії хвороби № 28643.

Пацієнтка Б., 35 років, знаходилася на лікуванні з приводу хронічного токсичного гепатиту. Скарги на слабкість, втомлюваність, незадовільне самопочуття, різке схуднення на 8 кг. Також, на гіркоту та сухість у порожнині рота, нудоту, блювоту, відрижку. Відчуття дискомфорту та болю у правому підребер'ї, постійне здуття живота. Біль постійний, ниючий посилюється після незначного фізичного навантаження.

Дані ультразвукового дослідження (УЗД) засвідчили: печінка в розмірах не збільшена, ехогенність паренхіми підвищена. Судинний малюнок фрагментований. Відмічається зниження ехопровідності в дистальних відділах.

Печінкові маркери: ЗБ – 54 мкмоль/л; АлАТ – 81 од/л; АсАТ – 86 од/л; ЛФ – 2,4 мкмоль/л.

Біохімічні показники ротової рідини: МДА – 0,7 мкмоль/л; еластаза – 4,0 мк-кат/л; каталаза – 0,1 мкат/л; лізоцим – 165 од/л; уреаза – 0,3 мк-кат/л; СД – 10,5 од; АПІ – 1,7 од. Швидкість слиновиділення – 0,3 мл/хв.

При детальному зборі анамнезу хвора скаржилася на кровоточивість ясен під час чищення зубів та вживанні твердої їжі, дискомфорт у яснах. Також, пацієнтка відзначала неприємний запах у порожнині рота. Відомо, що дані скарги тривають впродовж 2-х років. До стоматолога не зверталася. Після нормалізації загального стану, пацієнтка пройшла обстеження та лікування захворювань пародонту у стоматологічному відділенні. До базового лікування включена запропонована схема, з приводу усунення патології тканин пародонту.

Об'єктивно: слизова оболонка ясен гіперемійована, міжзубні ясенні сосочки набряклі, пухкі, контури згладжені. Ясенний край біля всіх зубів набряклий, застійно-синюшного кольору.





Рисунок 6.7 – Фото хворої Б., 35 років. № 28643. Діагноз: ХКГ. Стан перед лікуванням.

При пальпації та зондуванні ясна кровоточать. Наявність мінералізованих над'ясенних зубних відкладень на оральних та вестибулярних поверхнях зубів, а також зубний наліт (рис. 6.7). Значення індексів: ЧС – 1,92 бала; S-L – 1,99 бала; Stallard – 1,95 бала; РМА – 46,15 %; кровоточивість – 2,0 бала. РМА – 48,15 %; кровоточивість – 2,2 бала.

Проведено рентгенологічне дослідження. На рентгенограмі: патологічні зміни в кістковій тканині альвеолярних відростків щелеп не виявлені.

Дані обстеження дозволили встановити діагноз: хронічний катаральний гінгівіт.

Лікування. Після антисептичної обробки ротової порожнини та ясен 0,05 % водним розчином Хлоргексидину біглюконату, ретельно видаляли над'ясенні зубні відкладення. Механічне видалення зубних відкладень поєднували з ультразвуковим, яке здійснювали за допомогою апарату „Woodpecker”. Після

закінчення процедури професійної гігієни, проводили шліфування та полірування пришийкових ділянок та контактних поверхонь полірувальною пастою „Detartrine” („Septodon”). Проводили навчання стосовно засобів і методів індивідуальної гігієни порожнини рота, підбрали зубні щітки. Для щоденного використання рекомендували зубну пасту „Parodontax” („GSK”, Великобританія). Пацієнтці провели санацію порожнини рота, яка включала лікування карієсу 25, 27 та 36 зубів із наступним пломбуванням композиційним матеріалом “Charisma” (Heraeus Kulzer, Німеччина).



Рисунок 6.8 –Фото пацієнтки Б., 35 років. № 28643.

Діагноз: ХКГ. Стан після лікування.

Для місцевого медикаментозного лікування хворій призначили антисептичні полоскання і ротові ванночки 0,05 % водним розчином Хлоргексидину біглюконату та аплікації гелю Метрогіл дента на 30 хвилин двічі на добу, курс – 5-7 днів. Окрім, вказаної терапії призначали антидисбіотичний гепатопротектор «Леквін» по 1-2 таблетки 2-3 рази на день

після їжі впродовж 7 днів та щоденні оральні аплікації «Леквін» гелем шляхом нанесення 0,52 мл (одноразове натискання дозатора) тонким шаром на ясна після їжі 2-3 рази на добу впродовж 5-7 днів.

Через 7 днів - скарги відсутні.

На наступне відвідування (через 7 днів – відразу після проведеного лікування): слизова оболонка ясен блідо-рожевого кольору, щільна; ясенні сосочки правильної конфігурації, зникла їх напруженість, пастозність; кровоточивість ясен відсутня (рис. 6.8). Значення індексів: ЧС – 0,31 бала; S-L – 0,62 бала; Stallard – 0,71 бала; РМА – 46,15 %; кровоточивість – 2,0 бала. РМА – 4,8 %; кровоточивість – 0,72 бала.

Печінкові маркери: ЗБ – 20 мкмоль/л; АлАТ – 34 од/л; АсАТ – 39 од/л; ЛФ – 1,1 мкмоль/л.

Біохімічні показники ротової рідини: МДА – 0,3 мкмоль/л; еластаза 1,2 – мк-кат/л; каталаза – 0,3 мкат/л; лізоцим – 260 од/л; уреаза – 0,1 мк-кат/л; СД – 2,0 од; АПІ – 10,0 од. Швидкість слиновиділення – 0,6 мл/хв.

Через 12 місяців – повторне обстеження. Скарги відсутні. Об'єктивно: ясна щільні, блідо-рожевого кольору, ясенні сосочки правильної конфігурації, зникла їх напруженість, пастозність; кровоточивість ясен та неприємні відчуття відсутні. Значення пародонтальних індексів: ЧС – 0,33 бала; S-L – 0,65 бала; Stallard – 0,73 бала; РМА – 46,15 %; кровоточивість – 2,0 бала. РМА – 6,25%; кровоточивість – 0,25 бала.

Печінкові маркери: ЗБ – 22 мкмоль/л; АлАТ – 31 од/л; АсАТ – 34 од/л; ЛФ – 1,21 мкмоль/л.

Біохімічні показники ротової рідини: МДА – 0,2 мкмоль/л; еластаза – 1,25 мк-кат/л; каталаза – 0,2 мкат/л; лізоцим – 270 од/л; уреаза – 0,1 мк-кат/л; СД – 1,8 од; АПІ – 9,5 од. Швидкість слиновиділення – 0,6 мл/хв.

Виписка з історії хвороби № 28709.

Пацієнтка С., 43 років, знаходилася на лікуванні з приводу хронічного токсичного гепатиту. Скарги на слабкість, втомлюваність, незадовільне самопочуття, безсоння, втрату апетиту та схуднення на 5 кг, коливання артеріального тиску. Постійний, ниючий біль у правому підребер'ї, що посилюється після незначного фізичного навантаження. Також, турбують здуття живота, відрижка та гіркий присмак у порожнині рота.

Дані ультразвукового дослідження (УЗД) засвідчили: печінка в розмірах не збільшена, контури її чіткі, рівні. Структура паренхіми печінки середньозерниста. Ехогенність паренхіми підвищена. Судинний малюнок збагачений.

Печінкові маркери: ЗБ – 54 мкмоль/л; АлАТ – 83 од/л; АсАТ – 87 од/л; ЛФ – 2,2 мкмоль/л.

Біохімічні показники ротової рідини: МДА – 0,8 мкмоль/л; еластаза – 4,0 мк-кат/л; каталаза – 0,1 мкат/л; лізоцим – 160 од/л; уреаза – 0,3 мк-кат/л; СД – 10,2 од; АПІ – 1,8 од. Швидкість слиновиділення – 0,2 мл/хв.

Також, впродовж 2-х років пацієнтка скаржиться на кровоточивість ясен під час чищення зубів, при вживання твердої їжі, свербіння ясен. Також, пацієнтка відзначала неприємний запах із порожнини рота та сторонній присмак, обкладення язика. До стоматолога не зверталася.

Після нормалізації загального стану, пацієнтка пройшла обстеження та лікування у стоматолога, до якого включена запропонована схема, з приводу усунення пародонтологічної патології.

Об'єктивно спостерігали явища симптоматичного катарального гінгівіту, з набряком та застійними явищами у ділянці міжзубних сосочків та маргінального краю ясен, контури їх згладжені. Ясенний край біля всіх зубів набряклий, застійно-синюшного кольору. Глибина пародонтальних кишень коливалася в межах 2,0 – 2,5 мм.



Рисунок 6.9 – Фото пацієнтки С., 43 роки. № 28709.

Діагноз: ГП поч-І ст. Стан перед лікуванням.

При пальпації та зондуванні ясна кровоточать. Наявність м'яких та мінералізованих над'- та під'ясенних зубних відкладень на оральних та вестибулярних поверхнях зубів (рис. 6.9). Значення індексів: ЧС – 1,91 бала; S-L – 1,97 бала; Stallard – 1,95 бала; РМА – 46,15 %; кровоточивість – 2,0 бала. РМА – 52,25 %; кровоточивість – 1,8 бала.

Проведено рентгенологічне дослідження. На рентгенограмі спостерігали явища незначного остеопорозу губчастої кістки із руйнуванням кортикальної пластини на верхівках міжзубних перетинок, висота, яких знижується на 1/3 довжини кореня (рис. 6.9 а).

Дані обстеження дозволили встановити діагноз: генералізований пародонтит початкового –І ступеня.

Лікування. Після антисептичної обробки ротової порожнини та ясен 0,05 % водним розчином Хлоргексидину біглюконату, ретельно видаляли над'- та

під'ясенні зубні відкладення. Механічне видалення зубних відкладень поєднували з ультразвуковим, яке здійснювали за допомогою апарату „Woodpecker”.



Рисунок 6.9 а – Ортопантомограма пацієнтки С., 43 роки. № 28709.

Діагноз: ГП поч - I ст. Стан перед лікуванням.

Після закінчення процедури професійної гігієни, проводили шліфування та полірування пришийкових ділянок та контактних поверхонь полірувальною пастою „Detartrine” („Septodon”). Проводили навчання стосовно засобів і методів індивідуальної гігієни порожнини рота, яке включало підбір зубної щітки та навчання правильному використанню флосів та міжзубних йоржиків. Для щоденного використання рекомендували зубну пасту „Parodontax” („GSK”, Великобританія).

Для місцевого медикаментозного лікування хворій призначили антисептичні полоскання і ротові ванночки 0,05 % водним розчином Хлоргексидину біглюконату та аплікації гелю Метрогіл дента на 30 хвилин

двічі на добу, курс – 10 днів. Окрім, вказаної терапії призначали антидисбіотичний гепатопротектор «Леквін» по 1-2 таблетки 2-3 рази на день після їжі впродовж 10 днів та щоденні оральні аплікації «Леквін» гелем шляхом нанесення 0,52 мл (одноразове натискання дозатора) тонким шаром на ясна після їжі 2-3 рази на добу впродовж 10 днів.



Рисунок 6.10 – Фото пацієнтки А., 32 роки. № 48205.

Діагноз: ГП поч. –I ст. Стан після лікування.

На наступне відвідування (через 10 днів – відразу після проведеного лікування) – скарги відсутні.

Об'єктивно: слизова оболонка ясен блідо-рожевого кольору, щільна; ясенні сосочки правильної конфігурації, зникла їх напруженість, пастозність; кровоточивість ясен відсутня (рис. 6.10).



Значення індексів: ЧС – 0,29 бала; S-L – 0,69 бала; Stallard – 0,73 бала; РМА – 46,15 %; кровоточивість – 2,0 бала. РМА – 5,5%; кровоточивість – 0,25 бала.

Печінкові маркери: ЗБ – 20 мкмоль/л; АЛАТ – 31 од/л; АсАТ – 33 од/л; ЛФ – 1,1 мкмоль/л.

Біохімічні показники ротової рідини: МДА – 0,4 мкмоль/л; еластаза – 1,3 мк-кат/л; каталаза – 0,3 мкат/л; лізоцим – 290 од/л; уреаза – 0,1 мк-кат/л; СД – 2,1 од; АПІ – 10,1 од. Швидкість слиновиділення – 0,7 мл/хв.

Через 12 місяців – повторне обстеження. Скарги відсутні. Об'єктивно: ясна щільні, блідо-рожевого кольору, ясенні сосочки правильної конфігурації, зникла їх напруженість, пастозність; кровоточивість ясен та неприємні відчуття відсутні. Значення пародонтальних індексів: ЧС – 0,31 бала; S-L – 0,76 бала; Stallard – 0,81 бала; РМА – 46,15 %; кровоточивість – 2,0 бала. РМА – 7,1%; кровоточивість – 0,4 бала.

Печінкові маркери: ЗБ – 21 мкмоль/л; АЛАТ – 32 од/л; АсАТ – 35 од/л; ЛФ – 1,2 мкмоль/л.

Біохімічні показники ротової рідини: МДА – 0,3 мкмоль/л; еластаза – 1,3 мк-кат/л; каталаза – 0,3 мкат/л; лізоцим – 285 од/л; уреаза – 0,1 мк-кат/л; СД – 1,7 од; АПІ – 10,1 од. Швидкість слиновиділення – 0,5 мл/хв.

#### Виписка з історії хвороби № 49102.

Пацієнтка В., 36 років, перебувала на лікуванні з приводу неалкогольного стеатогепатиту. Жінка скаржилася на: швидку стомлюваність, зниження працездатності, порушення сну, загальну слабкість та дратівливість, зниження працездатності, втрату апетиту, нудоту, несприйнятливості жирних та смажених страв, гіркоту у роті. Хвора відзначала дискомфорт, важкість та періодичні ниючі болі в ділянці правого підребер'я, вздуття та відрижка повітрям. Окрім цього, у жінки надмірна маса тіла (108 кг).

При об'єктивному огляді, у пацієнтки визначалось збільшення розмірів печінки. При проведенні УЗД виявлено: збільшення розмірів печінки,



підвищення її ехогенності (ехогенність печінки перевищує ехогенність нирок), знижена щільність печінки, зниження звукопровідності, погіршення візуалізації гілок портальної і печінкової вен.

Печінкові маркери: ЗБ – 57 мкмоль/л; АЛАТ – 84 од/л; АсАТ – 76 од/л; ЛФ – 2,2 мкмоль/л.

Біохімічні показники ротової рідини: МДА – 0,8 мкмоль/л; еластаза – 4,2 мк-кат/л; каталаза – 0,1 мкат/л; лізоцим – 155 од/л; уреаза – 0,4 мк-кат/л; СД – 10,5 од; АПІ – 2,1 од. Швидкість слиновиділення – 0,3 мл/хв.



Рисунок 6.11 – Фото пацієнтки В., 36 років. № 49102.

Діагноз: ХКГ. Стан перед лікуванням.

Пацієнтка скаржилася на кровоточивість ясен під час чищення зубів та вживанні твердої їжі, свербіж та дискомфорт ясен. Пацієнтку турбує неприємний запах із порожнини рота. З анамнезу відомо, що дані скарги тривають впродовж 2-3 років. До стоматолога зверталася, проте, належного

лікування для усунення наявної патології не проводила. Після лікування неалкогольного стеатогепатиту, хвора пройшла обстеження та лікування стоматологічних проявів. Терапія, окрім базового лікування, включала розпрацьовану схему.

Об'єктивно: слизова оболонка ясен гіперемійована, міжзубні ясенні сосочки набряклі, пухкі, контури їх згладжені.

При зондуванні ясна кровоточать. Наявність зубного нальоту та мінералізованих над'ясенних зубних відкладень на оральних та вестибулярних поверхнях зубів (рис. 6.11). Значення індексів: ЧС – 1,92 бала; S-L – 1,96 бала; Stallard – 1,97 бала; РМА – 48,2 %; кровоточивість – 1,83 бала.

Проведено рентгенологічне дослідження. На рентгенограмі: патологічні зміни в кістковій тканині альвеолярних відростків щелеп не виявлені.

Дані обстеження дозволили встановити діагноз: хронічний катаральний гінгівіт.

Лікування. Після антисептичної обробки ротової порожнини та ясен 0,05 % водним розчином Хлоргексидину біглюконату, ретельно видаляли над'ясенні зубні відкладення. Механічне видалення зубних відкладень поєднували з ультразвуковим, яке здійснювали за допомогою апарату „Woodpecker”. Після закінчення процедури професійної гігієни, проводили шліфування та полірування пришийкових ділянок та контактних поверхонь полірувальною пастою „Detartrine” („Septodon”). Проводили навчання стосовно засобів і методів індивідуальної гігієни порожнини рота, підібрали зубні щітки. Для щоденного використання рекомендували зубну пасту „Parodontax” („GSK”, Великобританія). Пацієнтці провели санацію порожнини рота, яка включала лікування карієсу 36, 37 зубів із наступним пломбуванням композиційним матеріалом “Charisma” (Heraeus Kulzer, Німеччина).

Для місцевого медикаментозного лікування хворій призначили антисептичні полоскання і ротові ванночки 0,05 % водним розчином Хлоргексидину біглюконату та аплікації гелю Метрогіл дента на 30 хвилин

двічі на добу, курс лікування– 5-7 днів. Окрім, вказаної терапії призначали антидисбіотичний гепатопротектор «Леквін» по 1-2 таблетки 2-3 рази на день після їжі впродовж 7 днів та щоденні оральні аплікації «Леквін» гелем шляхом нанесення 0,52 мл (одноразове натискання дозатора) тонким шаром на ясна після їжі 2-3 рази на добу впродовж 5-7 днів.

Через 7 днів - скарги відсутні. Об'єктивно: слизова оболонка ясен блідо-рожевого кольору, щільна; ясенні сосочки правильної конфігурації, зникла їх напруженість, пастозність; кровоточивість ясен відсутня (рис 6.12).



Рисунок 6.12 – Фото пацієнтки В., 36 років. № 49102.

Діагноз: ХКГ. Стан після лікування.

Значення пародонтальних індексів: ЧС – 0,35 бала; S-L – 0,81 бала; Stallard – 0,92 бала; РМА – 4,8 %; кровоточивість – 0,2 бала.

Печінкові маркери: ЗБ – 25 мкмоль/л; АлАТ – 35 од/л; АсАТ – 40 од/л; ЛФ – 1,2 мкмоль/л.

Біохімічні показники ротової рідини: МДА – 0,3 мкмоль/л; еластаза – 1,3 мк-кат/л; каталаза – 0,3 мкат/л; лізоцим – 280 од/л; уреаза – 0,1 мк-кат/л; СД – 2,1 од; АПІ – 9,5 од. Швидкість слиновиділення – 0,7 мл/хв.

Через 12 місяців – повторне обстеження. Скарги відсутні. Об'єктивно: ясна щільні, блідо-рожевого кольору, ясенні сосочки правильної конфігурації, зникла їх напруженість, пастозність; кровоточивість ясен та неприємні відчуття відсутні. Значення пародонтальних індексів: ЧС – 0,38 бала; S-L – 0,82 бала; Stallard – 0,93 бала; РМА – 6,5%; кровоточивість – 0,3 бала.

Печінкові маркери: ЗБ – 22 мкмоль/л; АЛАТ – 32 од/л; АсАТ – 34 од/л; ЛФ – 1,2 мкмоль/л.

Біохімічні показники ротової рідини: МДА – 0,4 мкмоль/л; еластаза – 1,3 мк-кат/л; каталаза – 0,3 мкат/л; лізоцим – 270 од/л; уреаза – 0,1 мк-кат/л; СД – 2,01 од; АПІ – 10,1 од. Швидкість слиновиділення – 0,6 мл/хв.

#### Виписка з історії хвороби №54032.

Пацієнт Х., 34 роки проходив лікування з приводу неалкогольного стеатогепатиту. Скарги: немотивована стомлюваність, зниження та втрата апетиту, періодично нудота, погана переносимість жирної їжі, гіркота у роті, дискомфорт та болі у правому підребер'ї, зниження працездатності, жовте забарвлення шкіри та білків очей. Чоловік скаржився на важкість та періодичні ниючі болі в ділянці правого підребер'я, нудота, метеоризм та відрижка повітрям. Окрім цього, пацієнт скаржився на зниження працездатності, порушення сну, швидку стомлюваність, загальну слабкість та дратівливість. Чоловік із надмірною масою тіла (115 кг).

При об'єктивному обстеженні, у хворого визначалось збільшення розмірів печінки. За даними УЗД виявлено: збільшення розмірів печінки, підвищення її ехогенності, зниження щільності печінки, зниження звукопровідності, погіршення візуалізації гілок портальної і печінкової вен.

Печінкові маркери: ЗБ – 58 мкмоль/л; АЛАТ – 85 од/л; АсАТ – 72 од/л; ЛФ – 2,2 мкмоль/л.

Біохімічні показники ротової рідини: МДА – 0,8 мкмоль/л; еластаза – 4,2 мк-кат/л; каталаза – 0,2 мкат/л; лізоцим – 158 од/л; уреаза – 0,4 мк-кат/л; СД – 12,0 од; АПІ – 1,9 од. Швидкість слиновиділення – 0,2 мл/хв.

Пацієнт скаржиться на самовільну кровоточивість ясен, під час чищення зубів та вживання твердої їжі, а також, яка виникає самовільно. Дискомфорт та свербіння ясен. Неприємний запах із рота, свербіж, болючість в яснах.



Рисунок 6.13 – Фото хворого Х., 34 роки. № 54032.

Діагноз: ГП поч –I ст. Стан: до лікування

Із даних анамнезу відомо, що пацієнт уперше звернувся зі скаргами на погіршення стану тканин пародонту до лікаря-стоматолога близько 3 років тому, проте належного лікування не пройшов, у зв'язку з відсутністю вільного часу.

Після завершення стаціонарного лікування розпочинали комплексну терапію запальних захворювань пародонту.

Об'єктивно: ясенний край біля всіх зубів набряклий, слизова оболонка ясен гіперемійована, міжзубні ясенні сосочки набряклі, пухкі, контури їх згладжені. При пальпації та зондуванні ясна кровоточать. Наявність м'якого нальоту і мінералізованих над' та під'ясенних зубних відкладень на оральних та вестибулярних поверхнях зубів. Глибина пародонтальних кишень коливається у межах 2,0 – 2,5 мм (рис. 6.13). Значення індексів: ЧС – 2,02 бала; S-L – 1,98 бала; Stallard – 2,01 бала; РМА – 53,33 %; кровоточивість - 2,48 бала.

Проведено рентгенологічне дослідження(рис 6.13 а).



Рисунок 6.13 а – Ортопантомограма хворого Х., 34 роки. № 54032.

Діагноз: ГП поч-І ст. Стан: до лікування.

На ретгенограмі спостерігали явища незначного остеопорозу губчастої кістки із руйнуванням кортикальної пластини на верхівках міжзубних перетинок, висота, яких знижується на 1/3 довжини кореня



Дані обстеження дозволили встановити діагноз: Генералізований пародонтит, початкового-I ступеня, хронічний перебіг.

Лікування. Після антисептичної обробки ротової порожнини та ясен 0,05 % водним розчином Хлоргексидину біглюконату, ретельно видаляли над' та під'ясенні зубні відкладення. Механічне видалення зубних відкладень поєднували з ультразвуковим, яке здійснювали за допомогою апарату „Woodpecker”. Після закінчення процедури зняття зубних відкладень, проводили шліфування та полірування пришийкових ділянок та контактних поверхонь полірувальною пастою „Detartrine” („Septodon”). Проводили навчання стосовно засобів і методів індивідуальної гігієни порожнини рота, підібрали зубні щітки та навчили правильному використанню допоміжних предметів гігієни (флосів, міжзубних йоржиків). Для щоденного використання рекомендували зубну пасту „Parodontax” („GSK”, Великобританія).

Для місцевого медикаментозного лікування хворому призначили антисептичні полоскання і ротові ванночки 0,05 % водним розчином Хлоргексидину біглюконату та аплікації гелю Метрогіл дента на 30 хвилин двічі на добу, курс – 10 днів. Окрім, вказаної терапії призначали антидисбіотичний гепатопротектор «Леквін» по 1-2 таблетки 2-3 рази на день після їжі впродовж 10 днів та щоденні оральні аплікації «Леквін» гелем шляхом нанесення 0,52 мл (одноразове натискання дозатора) тонким шаром на ясна після їжі 2-3 рази на добу впродовж 10 днів.

Через 10 днів - скарги відсутні.

Об'єктивно: слизова оболонка ясен блідо-рожевого кольору, щільна; ясенні сосочки правильної конфігурації, зникла їх напруженість, пастозність; кровоточивість ясен відсутня. Значення індексів: ЧС – 0,39 бала; S-L – 0,77 бала; Stallard – 0,85 бала; РМА – 5,9 %; кровоточивість – 0,6 бала.

Печінкові маркери: ЗБ – 24 мкмоль/л; АЛАТ – 30 од/л; АсАТ – 40 од/л; ЛФ – 1,1 мкмоль/л.

Біохімічні показники ротової рідини: МДА – 0,4 мкмоль/л; еластаза – 1,3 мк-кат/л; каталаза – 0,3 мкат/л; лізоцим – 285 од/л; уреаза – 0,2 мк-кат/л; СД – 1,5 од; АПІ – 9,0 од. Швидкість слиновиділення – 0,6 мл/хв.

Через 12 місяців – повторне обстеження. Скарги відсутні.

Об'єктивно: ясна щільні, блідо-рожевого кольору. Кровоточивість і болючість відсутні. Значення індексів: ЧС – 0,41 бала; S-L – 0,79 бала; Stallard – 0,88 бала; РМА - 12,75%; кровоточивість - 0,67 бала.

Печінкові маркери: ЗБ – 23 мкмоль/л; АЛАТ – 30 од/л; АсАТ – 35 од/л; ЛФ – 1,1 мкмоль/л.

Біохімічні показники ротової рідини: МДА – 0,2 мкмоль/л; еластаза – 1,1 мк-кат/л; каталаза – 0,2 мкат/л; лізоцим 280 од/л; уреаза 0,1 мк-кат/л; СД – 2,01 од; АПІ – 9,6 од. Швидкість слиновиділення – 0,6 мл/хв.



Рисунок 6.14 – Фото хворого Х., 34 роки. № 54032.

Діагноз: ГП поч-І ст. Стан: після лікування.



## Висновки до розділу 6.

1. У обстежених осіб виявили вищу інтенсивність змін у тканинах пародонту у хворих на гепатобіліарну патологію. Особливо високі індексні показники були у хворих на хронічний токсичний гепатит та неалкогольний стеатогепатит і перевищували результати дослідження у групі хворих на хронічний безкам'яний холецистит та групі хворих на захворювання пародонту без патології гепатобіліарної системи, а також у групі осіб з інтактним пародонтом.
2. Проведені нами дослідження дозволили встановити, що клінічний перебіг захворювань пародонту, у пацієнтів із наявністю шкідливих звичок (тютюно- та наркозалежність) асоційований зі ступенем клініко-лабораторної активності ураження печінки. Дослідження засвідчили, що порівняно з хворими на захворювання пародонту, які не були узалежненими і не мали супутніх соматичних патологій, ураження пародонту зустрічається значно рідше і клінічні вияви їх були менш вираженими.
3. Одним із найчутливіших показників стану неспецифічного імунітету порожнини рота є активність антимікробного ферменту лізоциму, яка істотно знижується у осіб з патологією ГБС, а активність показника мікробного обсіменіння – уреаз, навпаки, зростає у даної когорти осіб.
4. СД у хворих на ЗЗП на тлі ГБП значно підвищується, а після проведеного лікування нормалізується, особливо в осіб, до комплексної терапії яких входив поліфункціональний антидисбіотичний гепатопротектор.
5. Показником запального процесу у тканинах пародонту є активність ферменту еластази та вмісту МДА у ротовій рідині, які суттєво підвищуються у пацієнтів за наявності патології гепатобіліарного тракту та знижуються після лікування, особливо істотно у групі, де застосовували поліфункціональний антидисбіотичний терапевтичний засіб.
6. Результати індексу АПІ, навпаки, були низькими у обстежених осіб обох груп до лікування, а після проведеної терапії у групі, де використовували

запропоновану схему з використанням розпрацьованого заасобу, показники суттєво наближалися до даних у осіб з інтактним пародонтом.

7. Проведені клінічні та біохімічні дослідження виявили високу лікувальну ефективність використання запропонованого алгоритму лікування з застосуванням поліфункціонального антибісбіотичного гепатопротектора у хворих на захворювання пародонту на тлі ГБП.

8. Застосування в комплексному лікуванні хворих на захворювання пародонту на тлі гепатобіліарної патології поліфункціонального антидисбіотичного гепатопротектора (таблетована та гелева форми) дозволило в значній мірі нормалізувати пародонтальні та гігієнічні індекси і здійснити пародонтопротекторну дію.

9. Ефективність розробленого та апробованого алгоритму лікування підтверджується не лише відсутністю клінічних симптомів захворювання, але й тривалістю стабільного лікувального ефекту (впродовж року) як у пацієнтів з ХКГ, так і у осіб з ГП поч - I ступеня на тлі ГБП.

Матеріали, викладені у розділі, висвітлені у публікаціях [19, 226, 300, 303, 304, 306, 309, 373, 393, 394] списку використаних джерел.

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Актуальність проблеми гепато-орального синдрому зумовлена значним ростом гепатобіліарних захворювань як інфекційної, так і неінфекційної етіології [127, 187, 267, 315]. Але якщо в патогенезі інфекційних гепатитів є майже повна ясність, то патогенез неінфекційних гепатитів залишається недостатньо з'ясованим. Це зумовлено значною кількістю різноманітних неінфекційних чинників (гепатотоксикантів), до переліку яких відносяться і отруйні речовини, і лікарські засоби, і низка аліментарних чинників, і нейрон-ендокринні фактори. Не дивлячись на таке велике різноманіття патогенних впливів, у розвитку дистрофічно-запальних процесів в ГБС визначне (а можливо, й вирішальне) місце посідає ендогенна МБ [116, 287].

Наслідком гепатобіліарної патології є порушення антимікробної функції печінки [493], яка забезпечує захист макроорганізму, всіх його органів та тканин від патогенної дії ендогенних умовно-патогенних бактерій.

Порушення антимікробної функції печінки є ключовим фактором в патогенезі дисбіотичного синдрому, при якому виникає ендотоксинемія, бактеріємія та системне запалення, на тлі яких виникають вогнищеві ураження макроорганізму, зокрема тканин ротової порожнини. Саме ці бачення стали обґрунтуванням дисбіотичної природи гепато-орального синдрому [151].

Встановлено, що в механізмі патогенної дії досліджених нами чинників, важливу роль відіграє їх антилізоцимна активність, оскільки лізоцим є фактором неспецифічного імунітету. В усіх досліджених випадках ми спостерігали вірогідне зниження активності лізоциму в усіх тканинах, зокрема, в яснах. Зниження рівня неспецифічного імунітету викликає розвиток дисбактеріозу, дистрофічно-запальних процесів, гінгівіту і пародонтиту.

Після проведеного перерахунку АІА різних патогенів на 1 г речовини, виявилось, що найбільшою антилізоцимною активністю володіє ЛПС – кишечний ендотоксин, який виробляють грамнегативні умовно-патогенні бактерії [501]. Відповідні результати представлено на рис. 7.1, які свідчать, що

ЛПС за своєю антилізоцимною активністю перевищує усі інші токсиканти в сотні разів.

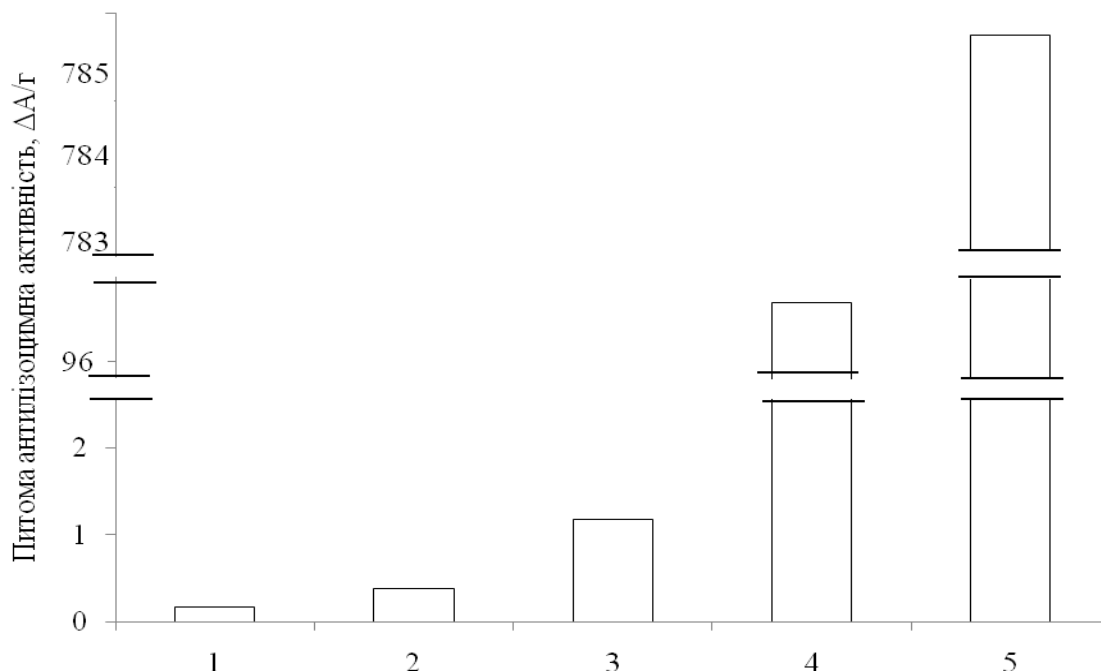


Рисунок – 7.1. Питома антилізоцимна активність в яснах щурів різних патогенів: 1 – лінкоміцин, 2 – гідразин, 3 – індометацин, 4 – ЛПС (в/ч), 5 – ЛПС-гель орально

Тому виникає думка, що усі інші патогени реалізують свою токсичну дію на печінку, пародонт та інші органи і тканини через утворення ліпополісахариду. За цією уявою об'єктом токсичної дії різних патогенів можуть бути не стільки соматичні клітини макроорганізму, скільки бактеріальні клітини, сумарна кількість яких перевищує число соматичних клітин в десятки разів, а за площею поверхні клітин мабуть в тисячі разів.

Ліпополісахарид – найсильніший прозапальний фактор, який запускає запальні реакції в організмі. У малих дозах (в мікрограмах) він може давати фізіологічну запальну реакцію, що зумовило застосування препаратів з вмістом ЛПС (наприклад, пірогеналу) для лікування ряду хвороб. Однак у великих дозах, що може бути за умов дисбактеріозу або масивного бактеріолізу при дії

антибіотиків (реакція Яриша-Герксгеймера), ЛПС викликає патологічну запальну реакцію [161]. Можливо, саме цим пояснюється сумація ефектів на запальні процеси гепатотоксикантів гідразина або тетрахлорметана і антибіотика лінкоміцина.

Для профілактики та лікування дисбактеріозу використовують препарати пробіотиків (живі бактерії) або їх секрети, а останнім часом і пребіотики (органічні речовини, які є субстратом для бактерій, головним чином, пробіотичних). Більш ефективна комбінація про- і пребіотиків (так звані синбіотики).

Однак для профілактики дисбіотичного синдрому цього недостатньо. Необхідно використовувати інші засоби, які здатні відновлювати порушений кишечний і печінковий бар'єри. Для цього необхідно використовувати мукозопротектори, які впливають на стан слизової оболонки кишечника, і гепатопротектори, які підсилюють антимікробну функцію печінки.

Використання мукозо- й гепатопротекторів додатково до пребіотиків лежить в основі технології створення поліфункціональних антидисбіотичних засобів, першим представником яких є препарат квертулін, що містить біофлавоноїд кверцетин, пребіотик інулін і цитрат кальцію. «Квертулін» розроблено в ДУ: «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН» під керівництвом А. П. Левицького.

Нами обгрунтовано та запропоновано для дослідження нові поліфункціональних АДЗ, а саме: «Леквіну» (лецитин + кверцетин + інулін + цитрат кальцію), «Лекасилу» (лецитин + інулін + флаволігнани розторопші + цитрат кальцію) і «Лізоциму-форте» (лізоцим + кверцетин + інулін + желатин + цитрат кальцію).

На всі три препарати розроблена нормативно-технічна документація (ТУ і ТІ) і отримано дозвіл МОЗУ на застосування. Виробництво цих препаратів здійснює НВА «Одеська біотехнологія».

Крім перелічених вище поліфункціональних АДЗ, у роботі було досліджено лікувально-профілактичну дію на пародонт в умовах гепато-орального синдрому ряду рослинних препаратів (фітопрепаратів), які вже певний час використовуються в медицині. Це паста з ягід чорниці, це екстракти з винограду і з паростків пшениці. Досліджено дію пасти з ягід чорниці, препарат «Екстравін» з винограду і препарат «Біотрит» з паростків пшениці на моделі токсичного гепатиту на тлі кишечного дисбіозу. Визначали вплив цих засобів на активність протеаз (КЛА або активність еластази), тобто антизапальну дію та імуностимулюючу дію (відновлення активності лізоциму). Відповідні дані представлені в розділі 5. Після перерахунку антизапальної та імуностимулюючої дії цих засобів на стан тканин пародонту на одиницю маси препарату (на 1 г), отримали результати, зображені на рисунку 7.2.

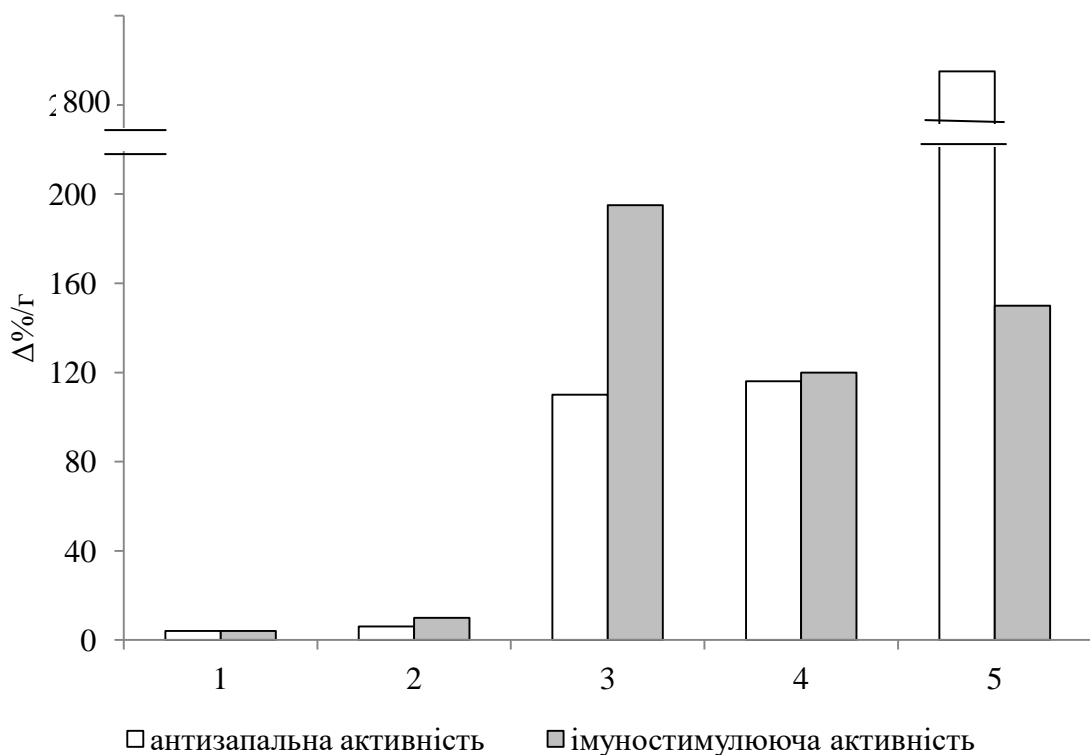


Рисунок – 7.2. Антизапальна і імуностимулююча активність в яснах різних АДЗ (1 – паста чорниці, 2 – «Екстравін», 3 – «Біотрит», 4 – «Інулін», 5 – «Кверцетин»). Модель – токсичний гепатит + лінкоміцин.

Аналізуючи ці дані, можемо константувати, що і паста чорниці, і виноградний препарат «Екстравін» мають дуже низьку пародонтопротекторну ефективність на відміну від пшеничного препарату «Біотрит», який за своєю антизапальною дією поступається лише кверцетину, а за імуностимулюючою дією переважає «Інулін» і «Кверцетин».

У результаті проведених досліджень було з'ясовано, що біофлавоноїд кверцетин володіє дуже високою антизапальною активністю за рахунок своїх антиоксидантних, антипротеазних, антигіалуронідазних властивостей.

На рисунку 7.3 показано, що на моделі токсичного гепатиту нові поліфункціональні АДЗ, а саме «Леквін» і «Лекасил», за своєю імуностимулюючою дією на ясна щурів значно переважають дію стандарту «Квертуліна».

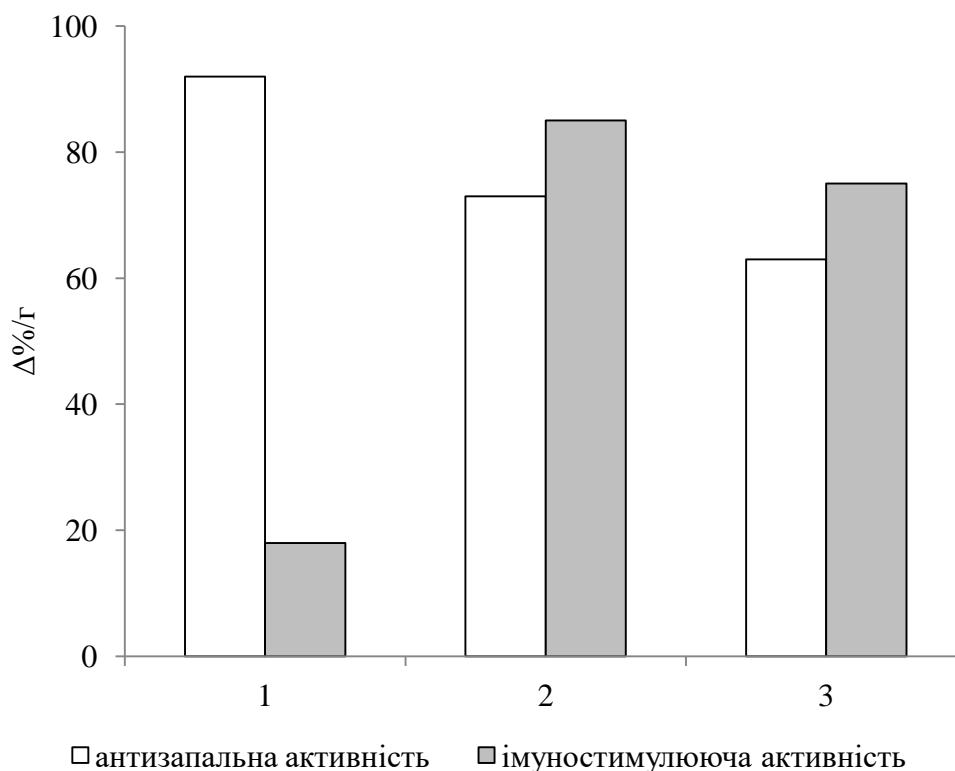


Рисунок – 7.3. Антизапальна і імуностимулююча активність в яснах різних АДЗ (1 – «Квертулін», 2 – «Леквін», 3 – «Лекасил»). Модель – токсичний гепатит

На моделі пероксидної інтоксикації, викликаній споживанням переокисленої соняшникової олії (ПСО) найбільш ефективним за імуностимулюючою активністю виявився «Лекасил», а за своїми антизапальними властивостями усі нові АДЗ («Леквін», «Лекасил» та «Лізоцим-форте») виявились більш ефективними ніж стандарт «Квертулін» (рис. 7.4).

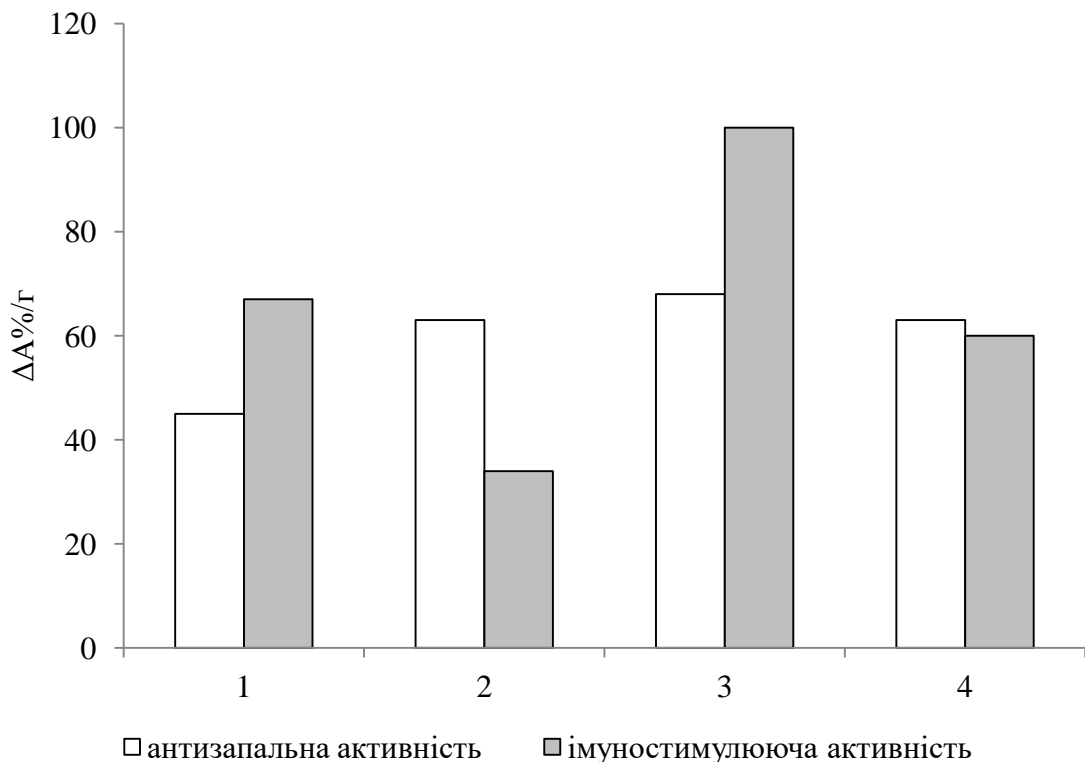


Рисунок – 7.4. Антизапальна та імуностимулююча активність різних АДЗ на ясна  
(1 – «Квертулін», 2 – «Леквін», 3 – «Лекасил», 4 – «Лізоцим-форте»)

Остеостимулюючу активність АДЗ ми визначали за їх здатністю підвищувати МІ кісткової тканини пародонту. МІ – це співвідношення активності ЛФ/КФ.

Питома остеостимулююча активність АДЗ була визначена на моделі комбінованої патології (токсичний гепатит + лінкоміцин). Отримані результати, які відображені на рисунку 7.5, свідчать, що «Біотрит» за цим показником



поступається лише кверцетину. Препарат «Екстравін» виявився в 20 разів менш ефективним порівняно з «Біотритом».

На рисунку 7.6 відображено питому остеостимулюючу активність поліфункціональних АДЗ на моделі пероксидної інтоксикації. Результати досліджень вказують, що усі АДЗ («Леквін», «Лекасил» та «Лізоцим-форте») перевершують препарат порівняння «Квертулін», зокрема це стосується засобу «Лізоцим-форте».

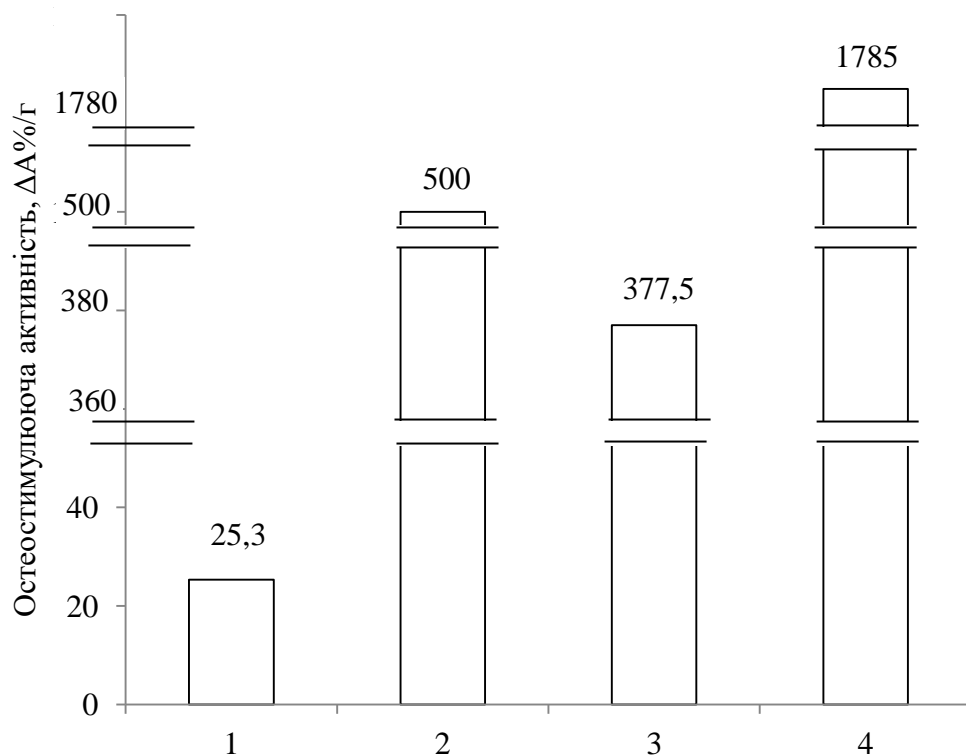


Рисунок – 7.5. Остеостимулююча активність різних АДЗ на кісткову тканину пародонту (1 – «Екстравін», 2 – «Біотрит», 3 – «Інулін», 4 – «Кверцетин»). Модель – гепатит + лінкоміцин

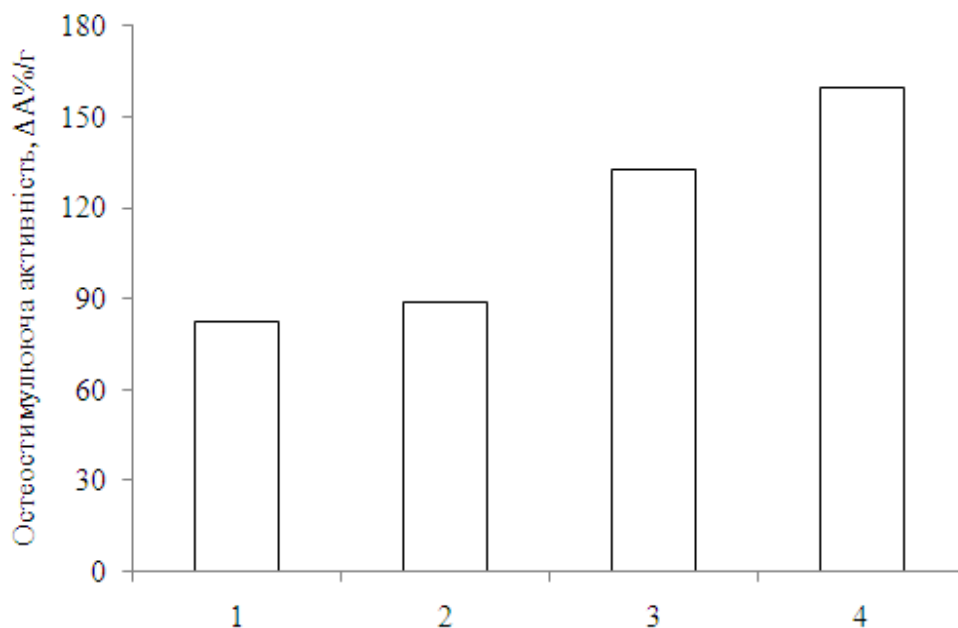


Рисунок – 7.6. Остеостимулююча активність АДЗ на кісткову тканину пародонту

(1 – «Квертулін», 2 – «Леквін», 3 – «Лекасил», 4 – «Лізоцим-форте»).

Модель – пероксидна інтоксикація.

Нами проведено обстеження стану тканин пародонту у 420 пацієнтів, які були поділені на три групи. Основну групу склали 298 особи, які хворіють на ЗЗП на тлі ГБП, з них 106 осіб (група 1А) – із ХБХ, 94 особи (група 1Б) із ХТГ та 98 осіб (група 1В) хворих на НАСГ. У обстежених пацієнтів виявили значно гірші показники індексів, ніж групі порівняння: ЧС на 9-19 %, Silness-Loe – на 29-56 %, Stallard – 48-70 %, РМА на 25-36 % і РВІ на 47-56 %.

Лікування пацієнтів з ГБП з використанням поліфункціонального АДЗ «Леквін» у таблетованій і гелевій формах впродовж 7-10 днів дозволило вже через 10 днів знизити рівень усіх клінічних індексів майже у 10 разів, причому позитивний результат зберігався тривалий час (12 місяців). Важливо підкреслити, що застосування «Леквіну», який володіє не тільки пародонтопротекторною, але й гепатопротекторною активністю, дозволило

практично нормалізувати рівень печінкових маркерів в сироватці крові хворих на ГБП.

Лікування хворих на ГБП за допомогою антидисбіотичного гепатопротектору «Леквін» дозволило суттєво знизити у ротовій рідині рівень маркерів запалення (активність еластази та вміст МДА), показника бактеріального обсіменіння (уреази) і СД. При цьому суттєво підвищуються активності лізоциму, каталази та індекс АПІ.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено обґрунтоване вирішення актуальної проблеми стоматології – підвищення ефективності профілактики та лікування запальних захворювань пародонту у пацієнтів з гепатобіліарною патологією за рахунок включення в комплексну терапію поліфункціональних засобів, які володіють антиоксидантною, протизапальною, мембранопротекторною, антидисбіотичною та гепатопротекторною дією.

1. За результатами клініко-лабораторного обстеження 420 пацієнтів із захворюванням пародонту встановлено, що 70,9 % з них мають захворювання гепатобіліарної системи з проявами гепато-орального синдрому.

2. Показано, що експериментальне моделювання гострого і хронічного токсичного гепатиту та дисбіотичного гепатиту призводить до виникнення запального процесу в пародонті щурів, що підтверджується зростанням активності еластази на 47 %, вмісту МДА та казеїнолітичної активності (в 2 рази), вмісту малонового диальдегіду на 14 %, зростанням активності уреаз (в 2,4 рази) на тлі зниження активності лізоциму (в 2 рази) в гомогенатах яснах експериментальних тварин, а також зростанням ступеню дисбіозу (в 2,2 рази).

3. Доведено, що при моделюванні експериментальних гепатопатій за допомогою різних чинників (гідразинний гепатит, тетрахлорметановий гепатит, сполучений гідразинний гепатит на тлі дисбіозу) в кістковій тканині альвеолярного відростка нижньої щелепи експериментальних тварин спостерігається збільшення казеїнолітичної активності (у 2,1-2,4 рази), активності еластази на 63-81 %, зниження активності лужної фосфатази на 25,6-28,1 %, підвищення рівня кислої фосфатази на 17,6-21,4 %, зменшення вмісту кальцію та фосфору (на 11,8 % та 14,7 % відповідно), зниження мінералізуючого індексу (у 1,8-2,1 рази), що підтверджує активацію колагенолізу та зниження мінералізуючої активності, що, в свою чергу, призводить до збільшення ступеня атрофії альвеолярного відростка щелеп експериментальних тварин.

4. Розпрацьовано нові поліфункціональні антидисбіотичні засоби, які володіють пародонтопротекторною і гепатопротекторною активністю, а саме: «Леквін» (лецитин + кверцетин + інулін + цитрат кальцію), «Лекасил» (лецитин + інулін + флаволігнани розторопші + цитрат кальцію) і «Лізоцим-форте» (лізоцим + кверцетин + інулін + желатин + цитрат кальцію) та доведено їх високу лікувальну ефективність у порівнянні із загальновідомим засобом «Квертулін».

5. Показана здатність поліфункціонального засобу «Леквін» нівелювати негативні зміни в тканинах ясен щурів в умовах моделювання експериментального токсичного гепатиту, про що свідчить зниження активності еластази на 21,8 %, активності уреазі в 2,25 рази, підвищення активності лізоциму на 25,4 % (до нормативних значень) в гомогенатах ясен експериментальних тварин.

6. Доведена протизапальна й пародонтопротекторна ефективність нового поліфункціонального засобу «Леквін» на моделі експериментального пародонтиту, що підтверджується зниженням активності еластази на 21,6 %, вмісту малонового діальдегіду на 33,3 %, підвищення прооксидантно-антиоксидантного індексу на 80 %, зменшенням активності уреазі (на 65,4 %) та збільшенням активності лізоциму (в 2,3 рази).

7. Встановлено, що застосування поліфункціонального препарату «Леквін» (таблетована і гелева форми) в комплексному лікуванні хворих із запальними захворюваннями пародонту на тлі гепатобіліарної патології забезпечує тривалу пародонтопротекторну дію з нормалізацією гігієнічних і пародонтальних індексів (зниження індексу кровоточивості у 10,7 рази, Silness-Loe – у 2,9 рази, показника Свракова – у 9,1 рази із збереженням показників у віддалені терміни спостереження (через 3, 6 і 12 місяців).

8. Встановлено порушення функціональної активності слинних залоз у хворих із захворюваннями пародонту на тлі патології гепатобіліарної системи (зниження швидкості саливації до  $0,33 \pm 0,06$  мл/хв. проти  $0,62 \pm 0,07$  мл/хв. у

контролі) та показано, що запропоноване комплексне лікування призводить до збільшення рівня слиновиділення до  $0,59 \pm 0,03$  мл/хв. та  $0,60 \pm 0,04$  мл/хв. через 6 та 12 місяців відповідно.

9. За результатами біохімічних досліджень ротової рідини пацієнтів показано, що включення поліфункціонального засобу «Леквін» в комплексне лікування захворювань пародонту в осіб з гепатобіліарною патологією сприяє підвищенню неспецифічної резистентності порожнини рота (збільшення активності лізоциму в 1,9 рази), антиоксидантного захисту (зниження вмісту МДА в 2,6 рази), нормалізації мікробіоценозу (зменшення активності уреазы на 72,2 %), зниженню активності запального процесу (зниження активності еластази в 3,3 рази).

10. Проведені спектроколориметричні дослідження ясен хворих показали, що запропоноване комплексне лікування захворювань пародонту в пацієнтів з порушеннями гепатобіліарної системи призводить до зменшення бар'єрної проникності слизової ясен та зменшення концентрації в ній глікогену, що свідчить про нормалізацію функціональних реакцій та зниження ступеня запалення.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абрагамович М. О., Фармага М. Л. Клінічні маркери синтропічних коморбідних уражень системи кровообігу у хворих на цироз печінки // Lviv Clinical Bulletin. 2018. № 1(21)–2(22). С. 30–40.
2. Абрагамович М.О., Ферко М. Р. Характеристика синтропічних коморбідних позапечінкових уражень у хворих на цироз печінки залежно від ступеня важкості портальної гіпертензії // Львівський клінічний вісник. 2016. 2(14)–3(15). С. 30–40.
3. Аль Зоман Х. Сахарный диабет и заболевания пародонта – изучая взаимосвязь // Лечащий Врач. 2014. №3. С. 6–8.
4. Амелина Н. В., Деньга О. В., Ходорчук И. В. Динамика показателей состояния тканей пародонта у детей с заболеваниями гепатобилиарной системы под влиянием лечебно-профилактического комплекса // Вісник стоматології. 2008. №3. С. 68–75.
5. Антидисбиотическая профилактика экспериментальных гепатопатий / В. Л. Васюк, А. И. Гоженко, А. П. Левицкий, А. И. Фурдычко // Бюллетень XVII чтений им. В. В. Подвысоцкого: материалы научн. конференции (г. Одесса, 24-25 мая 2018г.). Одесса: Укр НИИИ медицины транспорта, 2018, С. 59–60.
6. Астахова М. И., Герасимова Л. П. Мочекаменная болезнь как риск формирования патологии тканей пародонта. // Пародонтология. 2010. №4(57). С. 41–44.
7. Ашуров Г. Г., Исмоилов А. А. Незульматы оценки состояния тканей пародонта у больных с общесоматической патологией. // Вестн. последиплом. образования в сфере здравоохранения. 2012. №4. С. 10–12.
8. Бабеня А. А. Особенности проявления стоматологической патологии у лиц с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (обзор литературы) // Інновації в стоматології . 2008. №1. С. 72–75.
9. Базилевич А. Я. Неалкогольний стеатогепатит як новий фактор розвитку ішемічної хвороби серця // ScientificJScienceRise. 2015. №10. С. 171-175.

10. Бандрівський Ю. Л., Бандрівська Н. Н., Авдєєв О. В. Взаємозв'язок захворювань пародонту із соматичною патологією // Галицький лікарський вісник. 2008/ Т. 15, №3. С. 95–96.
11. Барабаш Р. Д., Левицкий А. П. Казеинолитическая и БАЭЭ-эстеразная активность слюны и слюнных желез крыс в постнатальном онтогенезе: БЭ-БИМ. 1973. 8. С. 65–67.
12. Белоключкая Г. Ф., Волинская Т. Б. Азбука ручного скейлинга. Киев: КИТ; 2011. 68 с.
13. Белоключкая Г. Ф., Цецура Н. В., Будовая А. М. Клинические особенности течения генерализованного пародонтита у больных ревматоидным артритом // Современная стоматология. 2010. №2. С. 41–43.
14. Бессмертный А. А., Яров Ю. Ю. Уровень гигиены полости рта у лиц с различным состоянием тканей пародонта // Укр. стомат. альманах. 2013. №6. С. 14–17.
15. Биохимические маркеры воспаления и дисбиоза в слюне больных холециститом / А. П. Левицкий, С. А. Демьяненко, П. И. Пустовойт, Е. А. Токарь [та ін.] // Вісник стоматології. 2011. №1(74). С. 21–23.
16. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко [и др.] // метод. рекомендації. Одесса КП ОГТ, 2010. 16 с.
17. Биохимические методы определения степени дисбиоза в слизистых оболочках пищеварительного тракта / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.] // Український біохімічний журнал. 2010. № 82(4):(додаток 2). С. 117.
18. Білозецький І. І. Клініко-патогенетичні механізми взаємозв'язку і взаємообтяження генералізованого пародонтиту у хворих з ревматоїдним артритом : автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.22. Київ, 2015. 19 с.



19. Біохімічні показники запалення і дисбіозу в ротовій рідині (слині) хворих на гепато-біліарну патологію / В. М. Зубачик, Г. З. Борис, А. І. Фурдичко, О. А. Макаренко [и др.] // Вісник стоматології. 2017. Т. 25, №3(100). С. 11–15.
20. Блашкова С. Л., Галявич А. С., Василевская Е. М. Распространенность и структура заболеваний пародонта у пациентов с ишемической болезнью сердца на этапе подготовки к аортокоронарному шунтированию // Казан. мед. журн. 2015. №96(2). С. 170-174.
21. Бодня Е. И., Бодня И. П. Клинико-иммунологические аспекты паразитарных болезней // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. 2007. №8. С. 18–24.
22. Бойченко О. М., Гасюк Н. В., Палій О. В. Структура та захворюваність хвороб пародонта у пацієнтів із ішемічною хворобою серця // Світ медицини та біології. 2013. №9(1). С. 21–22.
23. Бойченко О. М., Ступак О. П., Гасюк Н. В. Прооксидантно-антиоксидантний стан крові та ротової рідини у хворих на генералізований пародонтит на тлі ішемічної хвороби серця // Актуальні проблеми сучасної медицини. 2014. Т.14, №3(47). С. 23–26.
24. Болезни пародонта. Патогенез, диагностика, лечение: руководство для врачей. / Григорьян А. С., Грудянов А. И., Рабухина Н. А., Фролова Н. А. // Москва: МИА, 2004. 320 с.
25. Борис Г. З., Фурдычко А. И., Деньга А. Э. Влияние гепатопротектора, содержащего жмых расторопши, на биохимические показатели слюнных желез крыс с токсическим гепатитом // Вісник стоматології. 2016. №4 (97). С. 2–5.
26. Борисенко А. В. Вплив захворювань пародонту на загальний стан організму // Здоров'я суспільства. 2013. №1. С. 32–37.
27. Борисенко А. В., Антоненко М. Ю., Сідельнікова Л. Ф. Практична пародонтологія: довідник лікаря „Стоматолог”. Київ: Здоров'я України; 2011. 469 с.

- 28.Борисенко А. В., Григ Н. І. Оцінка рівня ендогенної інтоксикації організму на етапах комплексного лікування хворих на генералізований пародонтит // Современная стоматология. 2010. №5. С. 44–45.
- 29.Борисенко Л. Г., Делендик А. И., Орда В. Н. Методы индексной оценки заболеваний периодонта. Минск: БГМУ; 2004. 24 с.
- 30.Борисов Л. Б. Медицинская микробиология, вірусологія, иммунология. Москва: МИА, 2002. 734 с.
- 31.Буеверов А. О. Патогенетические основы печеночной энцефалопатии: фокус на аммиак // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2012. №6. С. 3–10.
- 32.Буеверов А. О., Маевская М. В., Ивашкин В. Т. Дифференцированный подход к лечению алкогольных поражений печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. 2005. Т. 15, №5. С. 4–9.
- 33.Булкина Н. В., Ведяева А. П., Савина Е. А. Коморбидность заболеваний пародонта и соматической патологии // Мед. вестн. Север. Кавказа. 2012. №27(3). С. 110–115.
- 34.Бусло А.М. Оптимізація комплексного лікування хворих на хронічний генералізований пародонтит з використанням гінгівостеопластики та поліпептидних препаратів: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.22. Полтава, 2007. 17 с.
35. Васюк В. Л. Порівняльна гепатопротекторна антидисбіотична і гіполіпідемічна ефективність флавоновмісних засобів за умов експериментального токсичного гепатиту // Одеський медичний журнал. 2017. №4(162). С. 5–9.
36. Васюк В. Л., Левченко Е. М., Демьяненко С. А. Влияние антидисбиотических препаратов на состояние печени крыс с экспериментальным стеатогепатитом // Вісник морської медицини. 2015. №3(68). С. 103–109.
37. Васюк В. Л., Фурдичко А. І. Порівняльна гепатопротекторна ефективність флаванвмісних антидисбіотичних засобів у щурів з токсичним гепатитом // Актуальні проблеми транспортної медицини. 2017. №2(48). С. 60–65.

38. Вейсгейм Л. Д., Люмкис Е. В. Состояние вопроса о влиянии соматических заболеваний на клинику и лечение пародонтитов // Новое в стоматологии. 2004. №6 (122). С. 75–77.
39. Визначення антибактеріальної дії компонентів медикаментозної композиції з аргініном для лікування хворих із захворюваннями пародонта / А. В. Борисенко, О. С. Куваєв, Г. Л. Леснухіна [та ін.] // Вісник проблем біології і медицини. 2016. Т. 2, №3(130). С. 306–311.
40. Вірстюк Н. Г., Сенютович Н. Р. Зміни функціонального стану печінки у хворих на хронічний некаменевий холецистит із надмірною масою // Український медичний альманах. 2009. Т. 12, №3. С. 34–36.
41. Влияние в/желудочного введения лизоцима-форте на состояние слизистой оболочки полости рта крыс / М. А. Остафійчук, А. І. Фурдичко, Г. З. Борис, О. Е. Успенський // Вісник морської медицини. 2017. №3, 76. С. 112–117.
42. Возрастная эпидемиология заболеваний пародонта / А. К. Иорданишвили, А. В. Тихонов, А. Л. Арьев, С. В. Солдатов // Пародонтология. 2010. №1(54). С. 25–28.
43. Волик Н. А., Белоклицкая Г. Ф. Новый адаптоген «Биотрит» в комплексном лечении заболеваний пародонта // Вісник стоматології. 2000. №5. С. 28–30.
44. Волосовець Т. М. Запальні ураження тканин пародонта, асоційовані з персистуючою герпесвірусною інфекцією, та шляхи оптимізації їх профілактики, патогенетичної терапії та реабілітації: автореф. дис. канд. мед наук: 14.01.22. Київ, 2013. 40 с.
45. Воскресенский О. Н., Ткаченко Е. К., Чумакова Ю. Г. Доклиническое изучение средств профилактики и лечения пародонтита (пародонтопротекторов): методические рекомендации. Киев, 2002. 16 с.
46. Воспалительные заболевания пародонта у больных с метаболическим синдромом / М. М. Пожарицкая, Л. К. Старосельцева, Т. Г. Симакова, В. В. Кириенко // Стоматология. 2004. №83(6). С. 13–16.
47. Вплив дисбіозу на стан печінки та ліпідного обміну щурів, які отримували високожировий раціон / В. В.Ткачук, В. І. Величко, О. М.

- Левченко, А. П. Левицький // Одеський мед. журнал. 2014. №2 (142). С. 27–31.
48. Вплив флаванвмісних гепатопротекторів на стан слинних залоз щурів з токсичним гепатитом. Вісник стоматології. / Г. З. Борис, А. І. Фурдичко, А. П. Левицький [та ін.] // 2016. №2(95). С. 2–6.
49. Гаврикова Л. М., Сегень И. Т. Уреазная активность ротовой жидкости у больных с острой одонтогенной инфекцией челюстно-лицевой области // Стоматология. 1996: Спец. вып. С. 49–50.
50. Гавриленко Д. И. Острое повреждение почек у пациентов с циррозом печени: ретроспективный анализ стационарных и лабораторных случаев // Лечебное дело. 2015. №2. С. 41–46.
51. Гаврилюк А. О. Морфологічна оцінка перебігу, прогресії та наслідків хронічних вірусних гепатитів: автореф. дис. д-ра мед наук: 14.03.02. Запоріжжя, 2013. 36с.
52. Гаврилюк ОМ. Етіологічні чинники цирозу печінки // Сучасна гастроентерологія. 2009. №2 (46). С. 22–24.
53. Гажва С. И., Воронина А. И., Ясин М. В. Влияние антибактериальных препаратов на состояние местного иммунитета полости рта у больных с хроническим генерализованным пародонтитом. Ин-т стоматологии. 2010. №3. С. 70–73.
54. Гарник К. В. Вплив фітозасобів на вільно радикальне окислення ліпідів та систему антиоксидантного захисту організму при хронічних стеатогепатитах // Ліки України. 2003. №3. С. 16–20.
55. Гафуров Г. А. Оценка состояния общесоматического здоровья больных пародонтитом // Ин-т стоматологии. 2016. №4. С. 94–95.
56. Георгиади Н. А., Скорикова Л. А., Гайворонская Т. В. Оценка микроциркуляции в тканях пародонта под влиянием лечения // Кубан. науч. мед. вестн. 2012. №4. С. 121–125.

57. Гепатопротекторные свойства ксенон–катомаса в зависимости от дозы / А. П. Левицкий, С. А. Демьяненко, И. А. Селиванская [и др.] // Вісник стоматології. 2010. №4. С. 2–5.
58. Гепатопротекторные свойства пасты из плодов черники при экспериментальном токсическом гепатите и кишечном дисбиозе / А. П. Левицкий, С. Б. Осипенко, Ю. В. Цисельский [и др.] // Фітотерапія. Часопис. 2009. № 3. С. 26–29.
59. Гепатопротекторные свойства растительных экстрактов, содержащих биофлавоноиды / О. А. Макаренко, Л. Н. Хромагина, О. Э. Кнава [и др.] // Вісник стоматології. 2014. №8. С. 23–26.
60. Гепатопротекторы в устранении алкогольных повреждений печени / А. С. Василевская, М. А. Бутов, Д. Г. Узбекова [та ін.] // Антибиотики и химиотерапия. 2012. №5–6. С. 41–52.
61. Гепаторенальный синдром и трансплантация печени / В. А. Гуляев, И. В. Александрова, В. В. Киселев [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. 2006. Т. 11, №4. С. 82–89.
62. Гепатотропная терапия в лечении поражений печени / Д. С. Суханов, С. В. Оковитый, П. К. Яблонский [и др.]. Экспериментальная гастроэнтерология. 2013. №12. С. 79–82.
63. Гирин С. В. Модификация метода определения активности каталазы в биологических субстратах // Лабораторная диагностика. 1999. №4. С. 45–46.
64. Годована О. І. Сучасні основи етіології та патогенезу генералізованих дистрофічно-запальних захворювань пародонту з супутньою системною остеопенією // Вісник проблем біології та медицини. 2017. Т.1, №137. С. 36–41.
65. Годованець О. І., Мороз А. В., Попеску Д. Г. Застосування пробіотиків у стоматології // Клінічна та експериментальна патологія. 2016. Т. 15, №2. С. 206–209.

66. Голофеевский В. Н. Важнейшие вопросы патоморфогенеза и лечения неалкогольной жировой болезни печени у больных сахарным диабетом // Врач. 2013. №7. С. 8–11.
67. Гончарук Л. В. Особливості стану тканин пародонту у хворих сечокам'яною хворобою // Новини стоматології. 2011. №2. С. 95–97.
68. Гончарук Л. В., Косенко К. Н., Гончарук С. Ф. Взаимосвязь воспалительных заболеваний пародонта и соматической патологии // Современная стоматология. 2011. №1. С. 37–40.
69. Горбачева И. А., Кирсанов А. И., Орехова Л. Ю. Единство системных патогенетических механизмов заболеваний внутренних органов, связанных с генерализованным пародонтитом // Стоматология. 2004. Т. 83, №3. С. 6–11.
70. Горбачева И. А., Кирсанов А. И., Орехова Л. Ю. Общесоматические аспекты патогенеза и лечения генерализованного пародонтита // Стоматология. 2001. Т. 80, №1. С. 26–34.
71. Горячковский А. М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике. Одесса: Экология, 2005. 616 с.
72. Гостєва З. В. Актуальність комплексного лікування хворих із захворюваннями пародонта на тлі метаболічного синдрому // Проблеми остеології. 2016. №1. С. 51–56.
73. Григорьян А. С., Рахметова С. Ю., Зырянова Н. В. Микроорганизмы в заболеваниях пародонта: экология, патогенез, диагностика. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 56 с
74. Гриник Б. С., Різник С. С., Різник Ю. Б. Хвороби пародонта. Курс лекцій для студентів стоматологічних факультетів вищих медичних навчальних закладів. Львів, 2017. 123 с.
75. Гриновець І. С., Гриновець В. С. Застосування нового лікарського засобу у формі стоматологічних лікарських плівок для збільшення ефективності терапевтичної допомоги при лікуванні стоматологічних хворих // Новини стоматології. 2016. №4. С. 96–97.

76. Гудар`ян О. О. Роль зміни біоценозу ясенної борозни інфекцією тонзиллярних осередків у патогенезі і клініці генералізованого катарального гінгівіту // Мед. Перспективи. 2000. Т. 5. №2. С. 82–84.
77. Давыдова Т. Р., Карасенков Я. Н., Хавкина Е. Ю. К проблеме дисбиоза в стоматологической практике / Стоматология. 2001. Т.80, 2. С. 23–24.
78. Данилевский Н. Ф., Борисенко А. В. Заболевания пародонта. Київ: Здоров'я, 2000. 462 с.
79. Демецкая А. В. В зоне особого внимания: цирроз печени / Фармацевт практик. 2011. №2. С. 46–48.
80. Демкович А. Є. Особливості формування мікробіоценозу в розвитку запальних захворювань пародонта / Інфекційні хвороби. 2015. №1. С. 87–92.
81. Демкович А. Є. Порушення імунологічної реактивності організму в патогенезі запальних захворювань пародонта / Клінічна стоматологія. 2015. №2. 30–37.
82. Демьяненко С. А. Гепатопротекторные свойства катомаса / Вісник стоматології. 2010. №3 (72). С. 12–14.
83. Демьяненко С. А. Применение лецитиновых гепатопротекторов в стоматологии. Симферополь: Тарпан, 2010. 52 с.
84. Демьяненко С. А. Состояние слизистой оболочки полости рта крыс при моделировании дисбиоза и гепатита / Вісник стоматології. 2009. №3. С. 10–13.
85. Демьяненко С. А. Стоматологическое обоснование гепатопротекторного действия биофлаваноидных гепатопротекторов при гепато-оральном синдроме / Укр. стомат. альманах. 2013. №4. С. 5–9.
86. Демьяненко С. А. Экспериментальное обоснование стоматопротекторного действия биофлавоноидных гепатопротекторов при гепато-оральном синдроме / Український стоматологічний альманах. 2013. №4. С. 5–9.
87. Демьяненко С. А., Левицкий А. П., Макаренко О. А. Влияние биотрита на состояние слизистой оболочки полости рта крыс при токсическом гепатите на фоне дисбиоза / Вісник стоматології. 2010. №1. С. 4–7.

88. Денег І. С. Корекція кишкового дисбактеріозу в поетапній імунореабілітації хворих на генералізований пародонтит / Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2003. №2. С. 95–103.
89. Денисюк В. І., Денисюк О. В. Доказова внутрішня медицина Вінниця: Державна картографічна фабрика, 2011. 928 с.
90. Деньга О. В., Ефремова О. В., Деньга Э. М. Комплексная профилактика и лечение основных стоматологических заболеваний в работников химического производства / Вісник стоматології. 2014. №4. С. 14–17.
91. Деньга О. В., Колесник К. А. Взаимосвязь частоты зубочелюстных аномалий с уровнем соматического здоровья / Таврич. мед.-биолог. вестник. 2012. №2. С. 300–304.
92. Дерейко Л. В., Плєшкова В. В. Взаємозв'язок між пародонтитом і загальним станом здоров'я / Імплантологія. Пародонтологія. Остеологія. 2011. №2. С. 76–84.
93. Деньга О. В., Шуміліна К. С., Макаренко О. А. Порівняльна оцінка лікувальнопрофілактичної дії оральних мукозопротекторів "капосол" і "квертулін" / Вісник стоматології. 2013. №1. С. 29–31.
94. Дзигал О. Ф., Грубнік Ю. В. Розвиток системних дисфункцій органів і регуляторних механізмів у хворих на цироз печінки із супровідним асцитом / Одеський медичний журнал. 2017. №1(159). С. 45–50.
95. Диагностические критерии хронического гингивита и пародонтита у лиц молодого возраста / И. Н. Усманова, Л. П. Герасимова, М. Ф. Кабирова [та ін.] // Пародонтологія. 2014. №4. С. 44–49.
96. Дирик В. Т. Розповсюдження захворювань пародонта у працівників агропромислового комплексу, які працюють в умовах відкритого та закритого ґрунту за впливу пестицидів / Клінічна стоматологія. 2015. №3-4. С. 21–24.
97. Дисбиотические аспекты патогенеза, профилактики и лечения стоматологических заболеваний / А. П. Левицкий, А. К. Николишин, Е. П. Ступак, К. В. Скидан // Проблеми екології та медицини. 2011. №3- 4. С. 103.



98. Дисбіоз порожнини рота та методи його дослідження / Н. С. Ісаєва, І. І. Якубова, О. В. Крижалко, Г. І. Овчинніков // Фітотерапія. Часопис. 2010. №2. С. 47–51.
99. Дмитриева Л. А., Крайнова А. Г. Современные представления о роли микрофлоры в патогенезе заболеваний пародонта / Пародонтология. 2004. №1(30). С. 8–15.
100. Долгая Н. Є. Клініко-морфологічна характеристика гастриту при неалкогольному стеатогепатиті: автореф. дис. ... канд. мед. наук:14.01.36. Дніпропетровськ, 2013. 20с
101. Дубоссарская Ю. А., Патология гепатобилиарной системы в практике гинеколога / Медицинские аспекты здоровья женщины. 2010. №3. С. 12–19.
102. Дурягіна Л. Х. Вплив психічного стану на перебіг захворювань тканин пародонту в клінічному аспекті / Укр. мед. альманах. 2012. Т. 15, №6. С. 194–198.
103. Експериментальне вивчення токсичної дії та специфічної ефективності засобів для догляду за порожньою рота / Т. П. Терешина, К. М. Косенко, А. П. Левицький [та ін.] // методичні рекомендації. Київ: ДФЦ, 2003. 42 с.
104. Елисеева А. Ф. Сочетанное поражение пародонта и сердечно-сосудистой системы, клинко-морфологическое и микробиологическое исследование: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14. Санкт-Петербург, 2014. 24 с.
105. Емельянова Н. Ю. Анализ стоматологического статуса у больных с избыточной массой тела: междисциплинарный подход // Український терапевтичний журнал. 2011. №3. С. 79–81.
106. Еналеева Д. Ш., Фазылов В. Х., Созинов А. С. Хронические вирусные гепатиты В, С и D. Руководство для врачей. Москва: МЕДпресс-информ, 2011. 464 с.
107. Ефективність детоксикаційної терапії у хворих з цирозами печінки при застосуванні сучасного кремнеземного ентеросорбенту / В. А. Туманов, Т. П. Гарник, В. М. Фролов [та ін.] // Фітотерапія. Часопис. 2012. №4. С. 4–10.

108. Ефективність застосування гелю та ополіскувача з протизапальним ефектом у хворих на генералізований пародонтит / Н. М. Ісакова, Ю. В. Філімонов, П. А. Ісаков, О. С. Киніна // Вісник вінницького національного медичного університету. 2014. Т.18, №1. С. 70–73
109. Ефективність застосування урсодезоксихолевої кислоти та l-аргініну на тлі базисної терапії у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з неалкогольною жировою хворобою печінки / Н. С. Михайловська, Л. Є. Міняйленко, О. І. Різник, [та ін.] // Буковинський медичний вісник. 2017. Т.21, 2(82). С. 31–36.
110. Желдакова А. Д. Функціональний стан судин пародонту та системи гемодинаміки у хворих на генералізований пародонтит // Вісник стоматології. 2013. №4. С. 20–24.
111. Журавлева Л. В., Кривоносова Е. М. Сравнительная характеристика гепатопротекторных средств: ключ к рациональному применению // Сучасна гастроентерологія. 2013. №4(72). С. 35–41.
112. Заболотный Т. Д., Зализняк М. С. Микробиоценоз пародонтальных карманов у больных генерализованном пародонтитом из сопутствующим остеоартрозом // Вісник стоматології. 2011. № 3. С. 38–40.
113. Застосування пірогенал-гелю для профілактики пародонтиту (Методичні рекомендації) / А. П. Левицький, О. Е. Рейзвіх, Т. В. Томіліна [та ін.]. Одеса: Національна академія медичних наук України, ДУ "Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН", 2018. 15 с.
114. Звягинцева Т. Д., Глущенко С. В. Современные принципы диагностики и лечения неалкогольного стеатогепатита // Здоров'я України. Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія. 2015 №4. С. 11–13.
115. Значення стресу в розвитку захворювань тканин пародонту (експериментально-клінічне дослідження) / А. М. Лихота, І. М. Маньковська, К. В. Розова [та ін. ] // Збірник наук. праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. Київ, 2010. вип. 19, кн. 1. С. 443–448.

116. Зорин Н. А., Зорина В. Н. Роль белков семейства макроглобулинов в механизмах инфицирования. ЖМЭИ. 2004. №3. С. 105–112.
117. Зорина О. А., Кулаков А. А., Грудянов А. И. Микробиоценоз полости рта в норме и при воспалительных заболеваниях // Стоматология. 2011. №1. С. 73–78.
118. Зорина О. А., Кулаков А. А., Ребриков Д. В. Количественная оценка соотношения патогенных представителей микробиоценоза полости рта в норме и при пародонтите // Стоматология. 2011. Т. 90, №3. С. 40–42.
119. Зубачик В. М. Мембранні механізми патогенезу та терапії запальних процесів пародонту: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук: 14.01.22. Львів, 2005. 32с.
120. Зубачик В. М., Різник Ю. Б. Патогенетичне значення дисфункції ендотелію судин мікроциркуляторного русла пародонта у формуванні та перебігу пародонтиту // Соврем. стоматология. 2013. №4. С. 50–53.
121. Зубачик В. М., Федун І. Р. Біохімічні показники ротової рідини у наркозалежних хворих на хронічний генералізований пародонтит // Клінічна стоматологія. 2017. №2. С. 9–15.
122. Иванов В. С. Заболевания пародонта. Москва: Медицинское информационное агентство, 2001. 300 с.
123. Идентификация ключевых элементов нормальной и патогенной микрофлоры, определяющей состояние пародонта, методом NGS- секвенирования банков 16S-рДНК бактериальных консорциумов пародонта / О. А. Зорина, Н. Б. Петрухина, А. А. Басова [и др.] // Стоматология. 2014. №6. С. 25–31.
124. Изучение взаимосвязи состава микробиома пародонта и кишечника в норме и при патологии методами глубокого секвенирования / Н. Б. Петрухина, О. А. Зорина, Е. В. Ших [и др.] // Стоматология. 2016. №2. С. 8–13.
125. Использование биорастворимого чипа с хлоргексидином для лечения пародонтита у взрослых: клинические и рентгенологические результаты / К. J. Marjorie, K. G. Palcanis, W. W. Thomas [et al.] // Современная стоматология. 2015. №4. Р. 32–6.

126. Каримов Б. М. Роль общесоматического статуса в развитии воспалительно-деструктивных поражений пародонта // Вестн. Авиценны. 2014. №1. С. 115–119.
127. Катикова О. Ю., Костин Я. В., Тишкин В. С. Гепатопротекторное действие препаратов растительного происхождения // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2002. №1, 65. С. 41–43.
128. Кашівська Р. С., Рожко М. М., Мельничук Г. М. Зміни рівня загального білка у сироватці крові та ротовій рідині хворих при лікуванні генералізованого пародонтиту, поєданого із хронічними хворобами печінки // Український стоматологічний альманах. 2015. №5. С. 14–17.
129. Кашівська Р. С. Стан тканин пародонта у хворих на генералізований пародонти при захворюваннях гепатобіліарної системи та обґрунтування медикаментозної корекції виявлених порушень: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.22. Івано-Франківськ, 2016. 17 с.
130. Квертулин. Витамин Р, пребиотик, гепатопротектор / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.] // – Одесса: КП ОГТ, 2012. 20 с.
131. Китаева В. Н. Нарушения микроциркуляторного звена системы гемостаза у больных с агрессивными формами генерализованного пародонтита: материалы 67-й научн-практ. конф. студ. и молод. спец. СГМУ. Молодые ученые – здравоохранению региона. Саратов, 2006. С. 204–205.
132. Кісельнікова Л. П. Роль біоплівки в розвитку карієсу, захворювань пародонту та методи її усунення // Новини стоматології. 2010. №2. С. 36–37.
133. Клітинська О. В., Мочалов Ю. О., Пупена Н. В. Сучасні погляди на вплив окремих представників мікрофлори на розвиток стоматологічних захворювань та уражень шлунково-кишкового тракту // Молодий вчений. 2014. №11. С. 217–220.
134. Кобиляк Н. М., Динник О. Б., Кирієнко Д. В. Сучасні підходи до діагностики та скринінгу метаболічних порушень у хворих із неалкогольною жирною

- хворобою печінки // Международный эндокринологический журнал. 2015. №5(69). С. 89–92.
135. Ковальов Є. В., Назаренко З. Ю., Марченко І. Я. Позасудинні структурні зміни епітеліального шару і стромы ясен при пародонтиті на тлі цукрового діабету // Український стоматологічний альманах. 2013. №6. С. 30–31.
136. Ковальчук Л. Я., Максимлюк В. І., Смачило І. І. Лужна фосфатаза у хворих з обтураційною жовтяницею // Медична хімія. 2000. Т. 2, №2. С. 45–46.
137. Козлова И. В., Волков С. В. Клиническое значение функциональных и структурных изменений кишечника при хроническом холецистите // Клиническая медицина. 2007. Т. 85, №10. С. 52–55.
138. Козодаева М. В., Иванова Е. В., Манулов Б. М. Состояние пародонта у больных сахарным диабетом (обзор) // Пародонтология. 2011. Т.1, №58. С. 3–6.
139. Колесникова Е. В. Неалкогольная жировая болезнь печени и артериальная гипертензия: чего мы достигли в понимании проблемы // Укр. мед. часопис. 2014. №3. С. 61–66.
140. Колесникова Е. В. Современные представления и способы коррекции гепаторенального синдрома // Ліки України. 2011. №7(153). С. 51–55.
141. Колодницька Г. Б. Патогенетичні аспекти перебігу і лікування генералізованого пародонтиту, асоційованого з цукровим діабетом (експериментальне дослідження): автореф. дис. ... канд. мед наук:14.01.22. Тернопіль, 2013. 24 с.
142. Копчак О. В. Патогенетичне обґрунтування нових підходів до лікування генералізованих захворювань пародонта у пацієнтів з ендотеліальною дисфункцією при кардіоваскулярній патології: дис. ... д-ра. мед. наук: 14.01.22 / НМА післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика. Київ, 2018. с. 348.
143. Корнейро де Мур М. Неалкогольный стеатогепатит // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. 2001. №2. С. 12–15.
144. Коротянов А. И., Бабичев С. А. Медицинская микробиология, иммунология, вирусология // СПб: Специальная литература, 1998. 580 с.

145. Кухарская О. Г., Король М. Д. Микробиологический баланс полости рта у больных пародонтитом // Український стоматологічний альманах. 2007. №1. С. 51–58.
146. Куцевляк В. Ф., Лахтін Ю. В. Індексна оцінка пародонтального статусу: навчальний посібник, 2-е вид., перероб. і доп. Суми: ВВП „Мрія”, 2015. 104 с.
147. Левицкий А. П. Алиментарные факторы в патогенезе, профилактике и терапии стоматологических заболеваний // Вісник стоматології. 2005. №2 Спец.вип.:5-7.
148. Левицкий А. П., Борис Г. З., Фурдичко А. І. Клініко-лабораторне обґрунтування впливу слинних залоз на стоматологічний статус у хворих із гепатобіліарною патологією // Вісник наукових досліджень. 2017. №1(86). С. 99–101.
149. Левицкий А. П., Волянский Ю. Л., Скидан К. В. Пребиотики и проблема дисбактериоза. Харьков: ЭДЭНА. 2008. 100 с.
150. Левицкий А. П., Гоженко А. И., Левченко Е. М. Влияние квертулина на содержание липидов в печени и в сыворотке крови крыс с эндотоксинемией // Актуальные проблемы транспортной медицины. 2013. №1(31). С. 139–143.
151. Левицкий А. П., Демьяненко С. А. Гепато-оральный синдром Симферополь: ПП «Видавництво «Тарпан», 2012. 140 с.
152. Левицкий А. П., Демьяненко С. А. Роль печени в патогенезе и лечении стоматологических заболеваний / Вісник стоматології. 2008. №5-6. С. 124–128.
153. Левицкий А. П., Дем'яненко С. О., Романова Ю. Г. Вплив дисбіозу на розвиток експериментального стоматиту у щурів // Одеський медичний журнал. 2009. №2(112). С. 15–17.
154. Левицкий А. П., Демьяненко С. А., Скиба В. Я. Гепатопротекторные свойства биофлаваноидов // Вісник стоматології. 2008. №4. С. 21–22.
155. Левицкий А. П., Демьяненко С. А., Цисельский Ю. В. Антимикробная функция печени. Одесса: КП ОГТ, 2011. 141 с.

156. Левицкий А. П. Инулин – пища для бактерий, лекарство для людей. Одесса: КП ОГТ, 2003. 28 с.
157. Левицкий А. П., Стефанов А. В. Методы определения активности эластазы и ее ингибиторов: метод. рекомендации: ГФЦ, 2002. 15 с.
158. Левицкий А. П., Левченко Е. М., Васюк В. Л. Гепатопротекторное действие антидисбиотических препаратов при экспериментальном метаболическом синдроме // Журнал НАМН України. 2014. №20(4). С. 478–482.
159. Левицкий А. П., Левченко Е. М., Конкин С. И. Гиперлипидемическое и профилактическое действие сливочного масла // Актуальные проблемы транспортной медицины. 2014. Т. 2 (38-II), №4. С. 127–131.
160. Левицкий А. П., Левченко Е. М., Макаренко О. А. Сравнительное действие кверцетина, инулина и квертулина на состояние печени крыс после оральной аппликации липополисахарида // Вісник морської медицини. 2013. №2 (59). С. 34–38.
161. Левицкий А. П. Лизоцим вместо антибиотиков. Одесса: КП ОГТ, 2005. 74 с.
162. Левицкий А. П. Полифенольные вещества как регуляторы микробного гомеостаза // Вісник стоматології. 2008. № 4. С. 19–21.
163. Левицкий А. П. Применение антидисбиотических средств в стоматологии // Вісник стоматології. 2014. №4. С. 89–92.
164. Левицкий А. П., Макаренко О. А., Демьяненко С. А. Методы экспериментальной стоматологии (учебно-методическое пособие). Симферополь: Тарпан, 2018. 78 с.
165. Левицкий А. П., Макаренко О. А., Деньга О. В. Фитоадаптогены в профилактике и лечении кариеса зубов. Одесса: КП ОГТ, 2013: 119 с.
166. Левицкий А. П., Макаренко О. А., Россаханова Л. Н. Саливация у здоровых лиц разного возраста и у стоматологических больных // Вісник стоматології. 2005. №2. С. 7–8.

167. Левицкий А. П., Макаренко О. А., Селиванская И. А. Структура, свойства и применение биофлавоноидных гепатопротекторов // Вісник стоматології. 2016. №9(96). С. 30.
168. Левицкий А. П., Макаренко О. А., Селиванская И. А. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков: метод. рекомендации. Киев: МЗУ ГФЦ, 2007. 23 с.
169. Левицкий А. П., Марченко А. И., Рыбак Т. Л. Сравнительная характеристика трех методов определения фосфатаз слюны человека // Лабораторное дело. 1973. №10. С. 624–625.
170. Левицкий А. П., Скидан М. И., Томилина Т. В. Эффективность лечения хронического катарального гингивита у больных с гепато-билиарной патологией с использованием гепатопротектора и пребиотика // Journal of Health Sciences. 2014. №04(01). С. 51–60.
171. Левицкий А. П., Цисельский Ю. В. Дисбиоз, диабетическая ретинопатия и пребиотики. Одесса: КП ОГТ. 2012, 197 с.
172. Левицкий А. П., Макаренко О. А., Левченко Е. М. Биофлавоноидные гепатопротекторы. Одесса: КП ОГТ, 2014. 86 с.
173. Левицкий А. П. Физиологическая микробная система полости рта // Вісник стоматології. 2007. №2. С. 6–11.
174. Левченко Е. М. Алиментарно-дисбиотические аспекты патогенеза и профилактики неалкогольного стеатогепатита: дис. ... д-ра. мед. наук: 14.03.04. Одеса, 2016. 213 с.
175. Лепский В. В., Колесник Т. В., Деньга О. В. Стоматологический статус соматически здоровых молодых людей Украины // Вісник стоматології. 2011. №4. С. 76–79.
176. Лечебно-профилактическое действие оральных аппликаций геля "Лизомукоид" на состояние тканей полости рта крыс после воздействия липополисахарида / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, Л. Н. Хромагина [и др.] // Вісник морської медицини. 2013. №3. С. 46–52.



177. Лихачева Е. В., Тетерина Л. П. Нарушение микробиоценоза кишечника у пациентов с хроническими заболеваниями печени // Врач. 2013. № 7. С. 34–39.
178. Личковська О. Л., Мельничук Г. М. Вплив комплексного лікування із використанням фотодинамотерапії на стан тканин пародонта у хворих на генералізований пародонтит // Світ медицини і біології. 2014. №2(44). С. 54–57.
179. Ліснічук М. В. Лікування хворих на хронічний катаральний гінгівіт із застосуванням про- та синбіотиків // Вісник стоматології 2014. №2. С. 19–22.
180. Лобань Г. А. Роль резидентної мікрофлори в розвитку патологічних процесів порожнини рота // Український стоматологічний альманах. 2009. №3. С. 3–4.
181. Лукиных Л. М., Жулев Е. Н., Чупрунова И. Н. Болезни пародонта. Нижний Новгород: Изд-во Нижегородс. гос. мед академии, 2005. 322с.
182. Лысенко Е. А. Оценка эффективности различных методов лечения хронических воспалительных заболеваний тканей пародонта // Современная стоматология. 2012. №4. С. 34–36.
183. Львов Д. К., Шахгильдян И. В., Дерябин П. Г. Гепатит С (этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение, профилактика). В кн. «Медицинская вирусология», руководство для врачей. Москва: МИА, 2008. С. 483–490.
184. Мазур И. П., Бакшутова Н. А., Ставская Д. М. Клиническая и микробиологическая эффективность применения местных противомикробных и антисептических препаратов при лечении заболеваний пародонта // Современная стоматология. 2014. №1. С. 32–38.
185. Мазур І. П., Передерій В. А., Дулько С. В. Фармакологічні засоби для місцевого лікування тканин пародонту // Современная стоматология. 2010. №5. С. 47–52.
186. Макаренко М. В., Ковач І. В. Роль мікроекології порожнини рота в етіопатогенезі запальних захворювань пародонту в осіб молодого віку // Соврем. стоматология. 2014. №3. С. 28–33.

187. Макаренко О. А., Ходаков И. В., Левченко Е. М. Сравнительная гепатопротекторная эффективность биофлавоноидов // Вісник стоматології. 2014. №8(89). С. 20–23.
188. Малий Д. Ю., Антоненко М. Ю. Епідеміологія захворювань пародонта: віковий аспект // Укр. наук.-мед. молодіж. журн. 2013. №4. С. 41–43.
189. Маммаев С. Н., Каримова А. М. Гепаторенальный синдром 1-го и 2-го типа: современное состояние проблемы // Лекции и обзоры. 2008. №6. С. 4–13.
190. Манащук Н.В., Чорній Н.В., Шманько В. В. Взаємозв'язок патології пародонта та патології шлунково-кишкового тракту // Клінічна стоматологія. 2011. №1-2. С. 23–27.
191. Маринчак О. В. Особливості процесів перикисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту у хворих на хронічний гепатит с із супутнім цукровим діабетом та їх лікувальна корекція // Актуальні проблеми сучасної медицини. 2014. Т.14, 3(47). С. 101–106.
192. Маркеры воспаления в тканях полости рта при экспериментальном дисбактериозе / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, Л. Н. Россаханова [и др.] // Патологія. 2008. №5(2). С. 16.
193. Марков А. В. Вплив переокисненої соняшникової олії на стан пародонта щурів // Вісник стоматології. 2018. №2(103). С. 14–17.
194. Маркуш Н. В. Гепаторенальный синдром у хворих на хронічний гепатит алкогольного генезу з переходом у цироз печінки // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія „Медицина”. 2009. №36. С. 29–31.
195. Марунчин Н. А. Клініко-лабораторна оцінка ефективності аморфного нанокремнезему у хворих на цукровий діабет типу 2 з неалкогольною жирною хворобою печінки // Український медичний часопис. 2017. Т.119, 3. С. 157–159.
196. Матвійчук Х. Б. Стан тканин пародонту у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки та її ускладнення // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія „Медицина”. 2015. №1. С. 206–209.
197. Мащенко И. С. Болезни пародонта. Днепропетровск: КОЛО, 2003. 272 с.

198. Мащенко И. С., Самойленко А. В., Пиндус Т. А. Особенности микробиоценоза зубодесневой борозды и обоснование принципов выбора антибактериальной терапии у больных генерализованным катаральным гингивитом // Вісник стоматології. 2005. №2. С. 45–48.
199. Межвидовое взаимодействие бактерий и образование смешанной (полимикробной) биопленки / А. Н. Маянский, И. В. Чеботарь, Н. И. Евтеева, Е. И. Руднева // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2012. №1. С. 93–101.
200. Мельничук А. С., Кашівська Р. С., Мельничук Г. М. Результаты комплексного лікування генералізованого пародонтиту з використанням препаратів на основі екстракту гінкго білоби та осейн-гідроксиапатитного комплексу // Клінічна стоматологія. 2015. №2. С. 50–56.
201. Мельничук Г. М., Личковська О. Л. Альтернативні немедикаментозні методи протимікробного лікування хворих із патологією пародонта: озонотерапія, фотодинамотерапія; механізм дії, показання та протипоказання до використання // Клінічна стоматологія. 2015. №1. С. 28–37.
202. Метод ПЦР «в реальном времени» для анализа количественного и качественного соотношений микробиоценоза пародонтального кармана / А. А. Кулаков, Д. В. Ребриков, О. А. Зорина, О. А. Борискина // Стоматология. 2011. №3. С. 31–33.
203. Механизм антиэндотоксиновой защиты печени / Л. Ф. Панченко, С. В. Пирожков, Н. Н. Теребилина [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2012. № 2. С. 62–69.
204. Механизмы развития стоматологических заболеваний / Л. П. Чурилов, М. А. Дубова, А. И. Каспина [и др.] // Учебное пособие : СПб: ЭЛБИ-СПб, 2006. 534 с.
205. Микитенко А. О. Патогенетичне обґрунтування ефективності мультипробіотикотерапії у хворих на хронічний генералізований пародонтит

- (експериментально-клінічне дослідження): автореф дис. ... канд мед наук: 14.03.04. Суми, 2015. 26 с.
206. Микробиология и иммунология для стоматологов: пер. с англ. / Ламонт Р. Дж, Лантц М. С., Берне Р.А., Лебланк Д. Дж. // Москва: Практическая медицина, 2010. 504 с.
207. Микрофлора полости рта: норма и патология / Е. Г. Зеленова, М. И. Заславская, Е. В. Салина, С. П. Рассанов // Нижний Новгород: НГМА, 2004. 156 с.
208. Микроциркуляторное звено системы гемостаза у больных хроническим генерализованным пародонтитом в сочетании с заболеваниями гастродуоденальной области и его динамика при комбинированной КВЧ-терапии / В. Ф. Киричук, В. Ю. Широков, Н. Л. Ерокина [и др.] // Пародонтология. 2005. №1. С. 21–25.
209. Мисула Н. І., Авдєєв О. В. Зміни про- й антиоксидантної систем організму при корекції гінгівіту, викликаного експериментальним гастродуоденітом // Клінічна стоматологія. 2015. №1. С. 52–56.
210. Митник З. М., Головач І. Ю. Стан кісткової тканини у хворих на цироз печінки // Буковинський медичний вісник. 2002. Т. 6,4. С. 103–108.
211. Мікробіологічний стан ротової порожнини інтактного щура / В. Б. Фік, Й. М. Федечко, Є. В. Пальтов [та ін.] // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2014. №3. С. 47–53.
212. Мікробіоценоз кишки при гепатогенній виразці та можливості його медикаментозної корекції дуфалаком / Архій Е. Й., Москаль О. М., Коцюбняк Л. А., Семенова Г. М., Дербак М. А. // Наук. вісник Ужгородського ун-ту, серія „Медицина”. 2007. № 31. С. 3–5.
213. Молекулярные механизмы лечебно - профилактического действия биофлаваноидов // О. А. Макаренко, А. П. Левицкий, Л. Н. Россаханова [и др.] // Патологія. 2008. Т. 5, 2. С. 17.

214. Невойт Г. Детоксикаційна функція печінки та стан антиоксидантної системи у хворих на хронічний токсичний гепатит: метаболічні механізми детоксикації та шляхи її фармакологічної корекції // Ліки України. 2003. №12. С. 76–80.
215. Некоторые биохимические показатели крови и слюны в диагностике дисбиоза печени при динамическом наблюдении за его прогрессированием / О. В. Яковлева, Л. В. Коркоташвили, О. В. Корочкин, О. П. Алексеев // Рос. журн. гастроэнтер., гепатол. и колопроктол. 2006. Т. 16, №6. С. 25–29.
216. Немеш О. М. Зв'язок захворювань пародонта із загальносоматичною патологією // Новини стоматології. 2006. №2 (47). С. 34–37.
217. Никитин И. Г. Гепатопротекторы: мифы и реальные возможности // Фарматека. 2007. №13. С. 14–18.
218. Николаева А. В. Влияние некоторых нейротропных средств на состояние тканей пародонта при раздражении верхнего шейного симпатического узла: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.22. Харьков, 1967. 28 с.
219. Николаева А. В., Деньга О. В., Макаренко О. А. Клинико-лабораторная оценка эффективности профилактики осложнений заболеваний тканей пародонта у женщин с гипо- и гиперэстрогенией // Буковинський медичний вісник. 2017. Т.21, 2(82). С. 47–53.
220. Новик Г. И., Астапович Н. И., Рябая Н. Е. Продукция гидролаз и антибиотикорезистентность молочнокислых и бифидобактерий // Прикладная биохимия и микробиология. 2007. №43,2. С. 184–192.
221. Новые подходы к лечению хронического системного воспаления и синдром инсулинорезистентности у больных неалкогольной жировой болезнью печени Гриневич В. .Б, Сас Е. И., Кравчук Ю. А. [и др.] // РМЖ. 2011. №5. С. 298–303.
222. Орехова Л. Ю., Жаворонкова М. Д., Суборова Т. Н. Современные технологии бактериологического исследования пародонтальных пространств // Пародонтология. 2013. №18,2. С. 9–13.
223. Особливості клінічних проявів патологічних процесів пародонта у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / М. .І Гуменюк, І. П. Мазур, В. І.

- Ігнат'єва [и др.] // Украинский пульмонологический журнал. 2015. №1. С. 40–44.
224. Особливості клінічного перебігу захворювань пародонта у хворих із різною супутньою патологією / С. І. Бойцанюк, М. С. Залізник, Н. В. Чорній [та ін.] // Клінічна стоматологія. 2016. №2. С. 14–19.
225. Папапанов П. Н. Связь пародонтита и атеросклероза сосудов: актуальные данные и значимость для специалистов и общества // Лечащий врач. 2013. № 37. С. 44–48.
226. Пародонтопротекторна ефективність антидисбіотичного гепатопротектора "Леквіна" у хворих на гепато-біліарну патологію / В. М. Зубачик, А. І. Фурдичко, Г. З. Борис, В. Я. Скиба ВЯ [та ін.] // Вісник стоматології. 2017. Т26, №4 (101). С. 26–29.
227. Пародонтопротекторные свойства антидисбиотических средств. / О. А. Макаренко, О. В. Деньга, А. И. Фурдычко [и др.] // Бюллетень XVI чтений им. В. В. Подвысоцкого: материалы научной конференции, ( г. Одесса, 18-19 мая 2017г.). Одесса: Укр НИИИ медицины транспорта, 2018, с. 210–211.
228. Патент № 108536 Україна, МПК 2016.01. Антидисбіотичний засіб "Леквін" / А. П. Левицький, О. А. Макаренко, І. О. Селіванська, А. І. Фурдичко, О. П. Ступа, О. В. Деньга; заявник і патентовласник ДУ "Інститут стоматології АМН України"; опубл. 2016 лип. 25. Бюл. № 14.
229. Патент № 31012 Україна. Спосіб моделювання дисбіозу (дисбактеріозу). / Л. М. Розсаханова, В. М. Почтар, А. П. Левицький, Ю. В. Цісельський, В. Т. Гулавський, І. О. Селіванська ІО; заявник і патентовласник ДУ "Інститут стоматології АМН України"; опубл. 2008 бер. 25. Бюл. № 6.
230. Патент № 71429 Україна, МПК: А61Р 1/16. Гепатопротектор (Квертулін) / О. А. Макаренко, О. М. Левченко, І. А. Селіванська, М. І. Скидан, А. П. Левицький, П. І. Пустовойт, С. О. Дем'яненко; заявник і патентовласник ДУ "Інститут стоматології АМН України"; опубл. 2012 лип. 10. Бюл. № 13.

231. Патент № 76420 Україна, МПК 2016. Спосіб диспергування соковитих плодів і пристрій для його здійснення / Б. С. Осипенко С. Б., заявник і патентовласник, 2006. серп. 15. Бюл. № 8.
232. Патент № 46671 Україна, МПК А61N 5/00, А61К 8/00, u2009 09531. Спосіб кількісної оцінки запалення у тканинах пародонту / Деньга О.В., Деньга Е.М., Деньга А.Е.; опубл. 25.12.09, Бюл. № 24
233. Пат. 47096 Україна, МПК А61N 5/00, А61К 8/00, u2009 09529. Спосіб оцінки функціонального стану мікрокапілярного русла слизової ясен / Деньга О.В., Деньга Е.М., Деньга А.Е. ; опубл. 11.01.10, Бюл. № 1.
234. Патент № 47093 Україна, МПК G01N 33/487. Спосіб прогнозування розвитку стоматологічних захворювань / Деньга О. В., Деньга Е. М., Деньга А. Е.– № u200909524 ; заявл. 17.09.2009 ; опубл. 11.01.2010, Бюл. №1.
235. Перекисная модель стоматита / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, В. Н. Почтарь, В. Е. Завадский // Вісник стоматології. 2005. №4. С. 7–10.
236. Понукалина Е. В., Булкина Н. В., Карпенко И. В. Роль активации процессов липопероксидации в патогенезе расстройств сосудисто-тромбоцитарного механизма гемостаза при быстро прогрессирующем пародонтите. В кн. «Активация липопероксидации как ведущий патогенетический фактор развития типовых патологических процессов и заболеваний различной этиологии». Москва: Академия естествознания, 2012. 365 с.
237. Попова Ю. С. Болезни печени и желчного пузыря. Диагностика, лечение, профилактика. Москва: ЛитРес, 2013. 224 с.
238. Применение пребиотиков в стоматологии / А. П. Левицкий АП, О. В. Деньга, И. А. Селиванская [и др] // Вестник стоматологии. 2010. №2. С. 21–22.
239. Присяжнюк В. П. Результати комплексного лікування хворих на хронічний гепатит невірусного походження з використанням l-карнітину // Буковинський медичний вісник. 2017. Т.21, № 2(82). С. 61–67.

240. Приходько В. Ю., Микропуло И. Р., Кононенко Е. А. Гепатопротекторы в терапевтической практике // Ліки України. 2011. №9 (155). С. 84–89.
241. Проданчук А. І., Кіюн І. Д., Кройтор М. О. Захворювання пародонта і соматична патологія // Буковинський медичний вісник. 2012. Т. 16, №2 (62). С. 164–168.
242. Профілактика стоматиту і гінгівіту з використанням лізоцима-форте / М. О. Остафійчук, Г. З. Борис, А. І. Фурдичко [та ін.] // Вісник стоматології. 2017. Т25, №3(100). С. 6–11.
243. Пупін Т. І., Шкрєбнюк Р. Ю. Поширеність генералізованого пародонтиту в пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу на фоні діабетичної кардіоміопатії // Вісник наукових досліджень. 2015, №4. С. 65–67.
244. Раевна Т. Г. Легочные сосудистые осложнения цирроза печени // Здоровоохранение (Минск). 2010. №2. С. 37–41.
245. Разработка технологии полифенольного препарата из винограда и продуктов его переработки / А. П. Левицкий, С. К. Ярославцев, И. А. Селиванская, В. Т. Гулавский // Вісник стоматології. 2008. №4. С. 22–24.
246. Роженко И, Горбаль Е. Анализ побочных реакций, вызываемых химиотерапевтическими препаратами // Вісн. фармакології та фармації. 2004. №3. С. 23–25.
247. Рябоконт Е. Н., Соколова И. И., Олейничук В. В. Особенности лечения генерализованного пародонтита, сочетанного с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки // Укр. стомат. альманах. 2013. №6. С. 38–42.
248. Савельева Н. Н. Особенности микробиоценоза полости рта у больных хроническим генерализованным пародонтитом I-II степени тяжести на фоне лямблиоза и гельминтозов // Експериментальна і клінічна медицина. 2016. №3(72). С. 127–134.
249. Савельева Н. Н. Особливості клініки, діагностики, лікування і профілактики генералізованого пародонтиту у хворих з паразитарною інвазією дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.22. Одеса, 2017. 397 с.



250. Савичук Н. О., Корнієнко Л. В. Стан стоматологічного здоров'я у дітей з хронічними вірусними гепатитами // Дентальні технології. 2008. №37(2). С. 23–27.
251. Самогальська О. Є., Карпенко Н. В. Цироз печінки: сучасний стан проблем // Сімейна медицина. 2009. №2. С. 6–7.
252. Семенюк Г. Д. Клініко-лабораторне обґрунтування застосування синбіотиків у комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит: авторефер. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.22. Івано-Франківськ, 2016. 23с.
253. Семенюк Г. Д., Мельничук Г. М., Макаренко О. А. Динаміка показників дисбіозу ротової порожнини у хворих на генералізований пародонтит на тлі комплексного лікування // Вісник стоматології. 2014. №4. С. 26–30.
254. Силивончик Н. Н. Цирроз печени / 2-е изд., испр. и доп. Минск: УП «Технопринт», 2001. 224с.
255. Силин А. В., Яковенко Л. Л. Заболевания пародонта: учеб. – метод. пособ. СПб.: СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2015. 50 с.
256. Сірчак Є. С. Механізми формування ускладнених форм цирозу печінки та обґрунтування шляхів їх корекції: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.36. Дніпропетровськ, 2013. 32с.
257. Січкоріз Х. А. Клінічно-лабораторне обґрунтування комплексного лікування та профілактики захворювань пародонта у хворих із хронічним гепатитом С: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.22. Львів, 2016. 212 с.
258. Січкоріз Х. А., Кіселик І. О. Структура вірусних гепатитів у Львівській області за 2000-2010 роки та поширеність патології пародонта у хворих із хронічним гепатитом С // Львівський медичний часопис. 2015. Т. 21, №2. С. 5–9.
259. Скиба В. Я. Патогенетичні принципи терапії ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки ротової порожнини: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.21. Київ, Шупика 1996. 48 с.

260. Скиба О. В. Патогенетичні аспекти профілактики та лікування стоматологічних захворювань при цукровому діабеті: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.22. Київ, 2016. 38 с.
261. Скибчик В. А., Данилова Г. В. Стеатогепатоз // Гепатология. 2012. №4. С. 3–31.
262. Скидан М. И. Экспериментальноклиническое обоснование применения биофлавоноидов в комплексном лечении заболеваний пародонта у лиц с гепатобилиарной патологией: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.22. Харьков, 2014. 182 с.
263. Смолина С. П. Антиоксиданты в интенсивной терапии печеночной энцефалопатии у больных алкогольной болезнью печени с синдромом портальной гипертензии: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.20. Смоленск, 2014. 136 с.
264. Смоляр Н. І., Дацко В. А., Федечко Й. М. Дослідження факторів патогенності пародонтальної мікрофлори в умовах експериментальної моделі дентальних мікробіоценозів // Актуальні проблеми сучасної медицини. 2016. №4. С. 281–286.
265. Созинов А. С. Возможность участия эндотоксиноза грамотрицательных бактерий в патогенезе повреждения печени при вирусных гепатитах. БЭБИМ. 2002. №133(3). С. 327–330.
266. Соколова И. И., Рябоконт Е. Н., Олейничук В. В. Видовой состав анаэробной микрофлоры пародонтальных карманов у больных генерализованными формами пародонтита на фоне патологии органов желудочно-кишечного тракта // Экспериментальна і клінічна медицина. 2013. №4(57). С. 46–48.
267. Спосіб моделювання ендогенної інтоксикації в експерименті / Г. М. Войтенко, С. А. Олійник, Б. М. Гур'янов [та ін.] // Современные проблемы токсикологии. 2002. № 3. С. 42–43.

268. Стальная И. Д., Гаришвили Т. Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. В кн.: "Современные методы в биохимии". Москва: Медицина, 1977. С. 66–68.
269. Стан пародонта щурів з експериментальним дисбактеріозом і токсичним гепатитом / А. П. Левицький, О. А. Макаренко, К. В. Скидан [та ін.] // Одеський медичний журнал. 2009. №6. С. 22–25.
270. Степаненко Р. С., Афанасьев В. В., Полякова М. А. Роль слюнных желез в гомеостазе организма // Росс. стомат. журн. 2010. №5. С. 26–27.
271. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Київ, 2001. 528 с.
272. Стоматологический статус больных с хроническими диффузными заболеваниями печени / А. Ю. Васильев, Л. М. Шевченко, Н. А. Постнова [та ін.] // Стоматологія. 2004. №3. С. 64–67.
273. Стоматологічне обстеження. Основні методи (посібник ВООЗ). Вісник стоматології. 2000. №3. С. 39–60.
274. Субанова А. А. Фитотерапия в стоматологии (обзор литературы) // Вестник КРСУ. 2016. Т16, №3. С. 190–194.
275. Суховолець І. О., Мацко Н. В. Вплив серцево-судинної патології на перебіг запально-дистрофічних захворювань тканин пародонта // Клінічна стоматологія. 2014. №4. С. 18–21.
276. Сущенко А. В., Лепехина О. А., Лепехина Л. И. Результаты исследования распространённости патологии пародонта у детей // Междунар.журн.эксперим.образования. 2015. №5. С. 41–42.
277. Тактика місцевого лікування хворих на хронічний генералізований пародонтит I-II ступенів тяжкості / Т. О. Петрушанко, П. М. Скрипников, І. Ю. Литовченко, С. В. Коломієць // Вісник проблем біології і медицини. 2014. Т4(166), 12. С. 351–353.
278. Татарина Е. А., Фазылов В. Х. Состояние гемостаза при вирусном гепатите В // Казанский медицинский журнал. 2005. Т. 86, №4. С. 322–328.

279. Тепла Т. О. Особливості перебігу, лікування і профілактики захворювань тканин пародонта у пацієнтів з ураженням міжхребцевих дисків шийного відділу: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.22. Вінниця, 2017. 21 с.
280. Ткаченко Е. И. Питание, эндоекология человека, здоровье, болезни. Современный взгляд на проблему их взаимосвязей // Терапевтический архив. 2004. Т.76, №2. С. 67–71.
281. Токар О. М., Батіг В. М. Особливості впливу шкідливих виробничих факторів на клінічний перебіг, діагностику та лікування захворювань пародонта у працівників первинної деревообробної промисловості чернівецької області (огляд літератури) // Буковинський медичний вісник. 2017. Т.21, №2(82). С. 157–163.
282. Токмакова С. И., Луницына Ю. В., Талалаева Р. С. Особенности стоматологического статуса больных хроническим алкоголизмом // Проблемы стоматологии / Actual problems of stomatology. 2014. №2. С. 26–30.
283. Токсичні гепатити у пацієнтів з лімфопроліферативними захворюваннями / І. А. Крячок, Я. В. Пастушенко, А. В. Мартинчик, І. Б. Титоренко // Онкогематология. 2016. №4(24).
284. Толопко С. Я. Синтропічні ураження дихальної системи у хворих на цироз печінки: діагностика; патогенетичні механізми; характеристика та принципи лікування: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.02. Львів, 2017. 26 с.
285. Толопко С. Я. Характеристика стану дихальної системи у хворих на цироз печінки та залежність її синтропічного ураження від важкості захворювання за класом С. G. Child – R. N. Pugh // Львівський клінічний вісник. 2016. №2 (14)–3 (15). С. 41–50.
286. Томилина Т. В., Скидан К. В., Левицкий А. П. Влияние биологически активных веществ виноградной вижимки на состояние пародонта крыс с преднизолоновым иммунодефицитом // Вісник стоматології. 2014. №3. С. 2–6.

287. Триггерная роль иммунологических механизмов в индукции и лечении заболеваний / А. М. Земсков, В. М. Земсков, И. Э. Есауленко [и др] // Успехи современной биологии. 2016. Т. 136, №4. 323–334.
288. Труфанова М. С. Применение Препарата Холисал В лечении генерализованного пародонтита // Укр. мед. альманах. 2010. Т.13, №2. С. 53–55.
289. Фадееенко Г. Д., Кравченко Н. А. Стеатогепатит. Биохимические маркеры и проблемы диагностики // Сучасна гастроентерологія. 2006. №1(27). С. 8–14.
290. Фазылова Ю. В. Клинико-иммунологическая характеристика и терапевтическая коррекция хронических воспалительных заболеваний пародонта у больных вирусным гепатитом В: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21. Казань, 2005. 22 с.
291. Федотова Т. Ф., Трубицына И. Е. Гепатопротекторы в терапии алкогольной болезни (клинико-экспериментальное исследование) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011. №6. С. 113–119.
292. Федун И. Р., Зубачик В. М. Структура і клінічна оцінка захворювань пародонту у наркозалежних пацієнтів // Світ медицини і біології. 2018. №3(65). С. 124–128.
293. Ферментативний метод оцінки стану кісткової тканини / Левицький АП, Макаренко О. А., Ходаков І.В. [та ін.] // Одеський медичний журнал. 2006. №3. С. 17–21.
294. Фесенко В. І. Обґрунтування принципів профілактики та лікування генералізованого пародонтиту у хворих на хронічний вірусний гепатит В: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.22. Полтава, 2004. 20 с.
295. Філіппова О. Ю. Ліпідно-фосфоліпідні порушення у пацієнтів з коморбідним перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки та ожирінням на тлі патології біліарного тракту залежно від маси тіла // Світ медицини і біології. 2016. №3(57). С. 85–90.
296. Формазюк В. И. Энциклопедия пищевых лекарственных растений. Киев: А. С. К., 2003. 792 с.

297. Фурдичко А. И. Роль дисбиоза в патогенезе заболеваний гепатобилиарной системы и современные представления о гепато-оральном синдроме. *Strategia supraviețuirii din perspectiva bioeticii, filosofiei și medicinei // Culegere de articole științifice cu participare internațională. Red. responsabil dr. hab. în filosofie, prof. univ. Teodor N. Țîrdea. Chișinău: CEP "Medicina". 2016. №22. С. 237–240.*
298. Фурдичко А. И. Вплив гепатопротектору з вмістом розторопші та лецитину на стан пародонта у щурів з токсичним гепатитом // *Вісник стоматології. 2016. №2 (95). С. 9–13.*
299. Фурдичко А. И. Вплив інуліну на стан пародонта щурів з експериментальним гепатитом // *Вісник стоматології. 2015. №2(91). С. 6–10.*
300. Фурдичко А. И. Клінічне обґрунтування використання антидисбіотичного засобу "Леквин" в комплексному лікуванні запальних захворювань пародонта у хворих на гепатобіліарну патологію // *Актуальні проблеми сучасної медицини. 2018. №18(2). С. 218–221.*
301. Фурдичко А. И. Пародонтопротекторна активність екстравину у щурів з токсичним гепатитом на тлі дисбіозу // *Вісник стоматології. 2015. №3(92). С. 1721.*
302. Фурдичко А. И., Борис Г. З., Селіванська І. О. Вплив антидисбіотичних засобів на рівень маркерів запалення і захисних систем у сироватці крові щурів із гепатитом на тлі дисбіозу // *Одеський медичний журнал. 2015. №5(151). С. 19–23.*
303. Фурдичко А. И., Ильчишин М. П. Изучение клинической эффективности фитопрепаратов в комплексной терапии хронического генерализированного пародонтита у пациентов с табачной зависимостью. Сборник научных статей Республиканской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 25-летию основания учреждения образования «Гомельский гос. мед. ун-т». 05-06.11.2015. С 1017-1019.
304. Фурдичко А. И., Ильчишин М. П., Барияк А. Я. Вплив захворювань гепатобіліарної системи та шкідливої звички тютюнопаління на виникнення

- запальних захворювань пародонта // Новини стоматології. 2018. 2 (95). С. 53–56.
305. Фурдичко А. І., Макаренко О. А. Пародонтопротекторна активність адаптогену "Біотрит" у щурів з токсичним гепатитом на тлі дисбіозу // Вісник стоматології. 2017. №2(24). С. 16–20.
306. Фурдичко А. І., Скиба В. Я., Шнайдер С. А. Обґрунтування використання антидисбіотичного гепатопротектора при лікуванні хворих на запальні захворювання пародонту на тлі хронічного токсичного гепатиту // Вісник стоматології. 2019. №1. С. 46–49.
307. Фурдичко А. І., Скидан М. І., Левицький А. П. Вплив антидисбіотичних засобів на стан пародонта у щурів з експериментальним неалкогольним стеатогепатитом // Вісник стоматології. 2016. №1(94). С. 5–10.
308. Фурдичко А. І., Скидан М. І., Макаренко О. А. Пародонтопротекторна дія кверцитину у щурів з гепатитом на тлі кишкового дисбіозу // Одеський медичний журнал. 2015. №6(152). С. 18–22.
309. Фурдичко А. І., Федун І. Р., Диба А. Я. Пародонтологічний статус наркозалежних хворих із гепатобіліарною патологією // Клінічна стоматологія. 2016. №2. С. 20–23.
310. Фурдычко А. И., Демьяненко С. А, Левицкий А. П. Пародонтопротекторное действие антидисбиотического гепатопротектора при экспериментальном стеатогепатите // Вісник стоматології. 2015. №4(93). С. 15–19.
311. Фурдычко А. И., Скидан М. И., Левицкий А. П. Влияние антидисбиотических средств на состояние пародонта у крыс с экспериментальным неалкогольным стеатогепатитом // Вісник стоматології. 2016. №1. С. 5–10.
312. Характеристика микробиоценоза пародонтальных карманов у больных хроническим генерализованным пародонтитом / Н. Б. Дорошина, Б. Я. Усвяцов, Д. Р. Кушкинбаева, В. А. Долгов // Стоматология. 2011. №3. С. 43–46.

313. Харченко Н. В., Опанасюк Н. Д., Анохина Г. А. Эндотоксинемия при циррозе печени: механизмы развития и пути коррекции // Проблемы непрерывной медицинской освіти та науки. 2011. №1. С. 60–64.
314. Хронічний генералізований пародонтит як наслідок порушення біоплівки біотопу порожнини рота / К. С. Непорада, А. О. Микитенко, Д. С. Янковський [та ін.] // Современная стоматология. 2013. №3. С. 22–25.
315. Хронічні ураження гепато-біліарної системи в коморбідних захворювань і фітотерапевтичні аспекти корекції / О. І. Волошин, Б. П. Сенюк, В. Л. Васюк [та ін.] // Фітотерапія. Часопис. 2018. № 2. С. 10–13.
316. Царев В. Н., Саркисян М. А., Шамсиев Г. А. Возможная роль микрофлоры полости рта в развитии инфекционного эндокардита // Медицина критических состояний. 2010. №1. С. 11–15.
317. Цепов Л. М., Николаева А. И., Голева Н. А. Факторы, определяющие сопротивляемость пародонта патогенным воздействиям // Пародонтология. 2008. №2. С. 3–9.
318. Чайковская И. В. Взаимодействие между бактериям, и их значение в возникновении болезней пародонта // Архив клинич. и эксперим. медицины. 2003. Т.12, №2. С. 239–242.
319. Чайковська І. В. Механізми розвитку патологічних змін у тканинах пародонта у пацієнтів при захворюваннях шлунково-кишкового тракту // Питання експериментальної та клінічної медицини. 2012. Т. 4, №16. С. 175–180.
320. Черета В. В., Петрушанко Т. О., Лобань Г. А. Скринінгова оцінка колонізаційної резистентності слизової оболонки порожнини рота // Вісник стоматології. 2011. №2. С. 33–35.
321. Черкасов В. А., Зубарева Н. А., Горовиц Э. С. Микробиологические аспекты хирургической патологии билиарной системы // Вестник хирургии им. Грекова. 2003. Т.162, №2. С. 109–113.



322. Черкасова О. В. Комплексне лікування генералізованого пародонтиту у пацієнтів молодого віку з артеріальною гіпертензією: автореф. дис. ...канд. мед. наук:14.01.22. Київ, 2013. 20с.
323. Чихачева Е. В., Тетерина Л. П. Нарушения микробиоза кишечника у пациентов с хроническими заболеваниями печени // Врач. 2013. №7(34). С. 34–39.
324. Чорній Н. В. Розповсюдженість та особливості клінічних проявів захворювань тканин пародонта у хворих на хронічний панкреатит // Буковинський медичний вісник. 2014. Т.18, №2. С. 116–119.
325. Чумакова Ю. Г. Характер изменений в системе местного гуморального иммунитета полости рта у больных генерализованным пародонтитом различной степени тяжести // Вісник стоматології. 2002. №4. С. 31–34.
326. Чумакова Ю. Г., Вишневская А. А., Островский А. В. Состояние микробиоценоза полости рта у лиц молодого возраста с воспалительными заболеваниями пародонта // Вісник стоматології. 2012. №3. С. 28–32.
327. Шаковец Н. В., Лихорад Е. В. Слюна: значение для органов и тканей в полости рта в норме и при патологии // Медицинский журнал. 2013. №3. С. 7–11.
328. Швець І. Є. Лікування генералізованого пародонтиту у хворих на хронічні запальні процеси шлунково–кишкового тракту з використанням мінеральної води курорту Моршин: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.22. Львів, 2016. 20 с.
329. Шерлок Ш., Дж. Дули М. Заболевания печени и желчных путей. ГЭОТАР Медицина, 1999. 864 с.
330. Шилівський І. В., Немеш О. М., Гонта З. М. Сучасні погляди на етіологію та патогенез запальних захворювань пародонта, їх взаємозв'язок із патологією сечовидільної системи (огляд літератури та власні дослідження) // Буковинський медичний вісник. 2016. Т.20, №1. С. 224–227.

331. Шилов А. М., Зорина О. А., Петрухина Н. Б. Дисбиocenоз кишечника, пародонтит и метаболически ассоциированные сердечно-сосудистые заболевания. Фарматека. 2013. №14. С. 85–91.
332. Шилов А. М., Петрухина Н. Б., Марьяновский А. А. Взаимосвязи дисбиоза пищеварительного тракта (пародонтит, энтероколит), атерогенной дислипидемии и нарушений углеводного обмена на ранних этапах метаболических нарушений. Лечащий врач. 2016;2:<http://www.lvrach.ru/2016/02/15436393>.
333. Шинкевич В. І. Хронічний пародонтит як фактор ризику інших хронічних запальних захворювань людини // Проблеми екології і медицини. 2014. №18(3-4). С. 49–53.
334. Широков В. Ю. Значение нарушений внутрисосудистого компонента микроциркуляции в патогенезе хронического генерализованного пародонтита у больных с патологией желудочно-кишечного тракта и в динамике лечения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.16. Саратов; 2009. 32с.
335. Шнайдер С. А., Левицкий А. П. Экспериментальная стоматология. Часть I. Экспериментальные модели стоматологических заболеваний / С. А. Шнайдер, // Одесса: изд-во КП ОГТ, 2017. - 168 с. (розділ С. 68–86 Методы экспериментальной патологии пародонта / О. В. Деньга, О. А. Макаренко. Т. В. Томилина, Е. П. Ступак, К. В. Скидан, А. И.Фурдычко)
336. Щерба В. В., Колодницька Г. Б., Корда М. М. Показники стану сполучної тканини при пародонтиті на фоні хронічного гепатиту // Здобутки клінічної та експериментальної медицини: матеріали підсумк. наук.-практ. конф. (м. Тернопіль, 18 черв. 2013 р.). Тернопіль, 2013. С. 14–15.
337. Щерба В. В., Корда М. М. Морфологічні зміни тканин пародонта щурів з ліпополісахаридним пародонтитом на фоні хронічного гепатиту // Вісник наукових досліджень. 2013. №4. 91–95.
338. Щерба В. В., Корда М. М. Патогенетичні особливості перебігу пародонтиту на фоні хронічного гепатиту // Медична хімія. 2012. №2. С. 64–68.

339. Экспериментальные методы воспроизведения и определения степени дисбиоза в тканях полости рта / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, О. В. Деньга [и др.] // Вісник стоматології. 2010. №2. С. 22–23.
340. Экспериментальные методы исследования стимуляторов остеогенеза / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, О. В. Деньга [и др.] // методические рекомендации. Киев: ГФЦ, 2005. 50 с.
341. Эпидемиологические взаимосвязи пародонтита, дисбиоза кишечника, атерогенной дислипидемии при метаболическом синдроме / Н. Б. Петрухина, О. А. Зорина, И. М. Рабинович, А. М. Шилов // Стоматология. 2015. №2. С. 13–15.
342. Эффективная гигиена полости рта – важный этап профилактики стоматологических заболеваний / Л. Ф. Сидельникова, И. Г. Дикова, С. М. Захарова, Н. Н. Могилевская // Современная стоматология. 2014. №1. С. 66–69.
343. Эффективность лечения хронического катарального гингивита у больных с гепато-билиарной патологией с использованием гепатопротектора и пребиотика / А. П. Левицкий, С. А. Демьяненко, М. И. Скидан, П. И. Пустовойт // Інновації в стоматології. 2013. №2. С. 5–9.
344. Яворська С. І., Лісничук Н. Є. Динаміка змін імунної реактивності білих щурів при токсичному ураженні печінки в експерименті // Медична хімія. 2009. №11(3). С. 106–108.
345. Яковлев М. Ю. Роль кишечной микрофлоры и недостаточности барьерной функции печени в развитии эндотоксинемии и воспаления // Казанский медицинский журнал. 1988. Т.69, №5. С. 353–358.
346. Янковский Д. С., Дымент Г. С. Микрофлора и здоровье человека Київ: Червона Рута-Турс, 2008. 552 с.
347. Янушевич О. О., Дмитриева Л. А., Ревазова З. Э., редакторы. Пародонтит. XXI век: рук. для врачей. М: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 473 с.
348. Ahmad A., Wong R. J., Harrison S. A. Nonalcoholic fatty liver disease review: diagnosis, treatment, and outcomes // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2015. №13. P.

- 2062–2070.
349. Aimetti M. Nonsurgical periodontal treatment // *Int. J. Esthet. Dent.* 2014. №9(2). P. 251–267.
350. Alcohol consumption and periodontal disease. The Third National Health and Nutrition Examination Survey / M. Tezal, S. G. Grossi, A. W. Ho, R. J. Genco // *J. Clin. Periodontol.* 2004. №31. P. 484–488.
351. AlJehani Y. A. Risk factors of periodontal disease: review of the literature // *Int. J. Dent.* 2014;2014:182513.
352. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis / N. Qin, F. Yang, A. Li [et al.] // *Nature.* 2014. №513(7516). P. 59–64.
353. American Academy of Periodontology. Guidelines for the management of patients with periodontal diseases / *J. Periodontol.* 2006. №77. P. 1607–1611.
354. Anderson N., Borlak J. Molecular mechanisms and Therapeutic Targets in Steatosis and Steatohepatitis / *Pharmacol.* 2008. №60. P. 311–357.
355. Armitage G. C. Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases / *Periodontol.* 2004. №34. P. 9–21.
356. Aronow W. S. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery disease and subclinical atherosclerosis // *Future Cardiology.* 2016. №12(4). P. 393–396.
357. Asrih M., Jornayvas F. R. Diets and nonalcoholic fatty liver disease: The good and the bad // *Clin. Nutrition.* 2014. №33. P. 186–190.
358. Association between a history of periodontitis and the risk of rheumatoid arthritis: a nationwide, population-based, case–control study / H. H. Chen, N. Huang, Y. M. Chen [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* 2013. №72(7). P. 1206–1211.
359. Association between osteoporosis and periodontal disease / F. F. Lopes, F. H. Loureiro, F. Pereira Ade [et al.]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2008. №30, (8). P. 379–383.
360. Association between postmenopausal osteoporosis and experimental periodontitis / K. Luo, S. Ma, J. Guo [et al.] // *Biomed Res Int.* 2014;2014:316134. DOI:

10.1155/2014/316134.

361. Association of Periodontitis and Systemic Diseases / M. W. Haq, F. Tanwir, S. Tabassum // *J. Dent. Oral Health*. 2015. №1.1. Available from: <http://dx.doi.org/10.16966/2378-7090.101>.
362. Athyros V. G., Karagiannis A. Nonalcoholic fatty liver disease and severity of cardiovascular disease manifestations // *Angiology*. 2013. №64(8). P. 572–575.
363. Basha N. Osteoporosis and periodontitis // *OA Dentistry*. 2014. №2(1). P. 2.
364. Bidirectional relationship between chronic kidney and periodontal disease: a study using structural equation modeling // M. A. Fisher, G. W. Taylor, B. T. West, E. T. McCarthy // *Kidney Int*. 2011. №79(3). P. 347–355.
365. Birsan I. Polymerase chain reaction as a prospect for the early diagnosis and prediction of periodontal diseases in adolescents // *Eur. Arch. Paediatr. Dent*. 2015. №16(1). P. 9–12.
366. Bocharov A. V. The influence of flavancontent means on gut mucosa state at rats received peroxide sunflower oil // *Journal of Education, Health and Sport*. 2018. №8(8). P. 1200–1205.
367. Bodnaruk Y. B., Rozhko M. M. The state of periodontal tissues in children with infantile cerebral paralysis // *The Pharma Innovation journal*. 2014. №3(6). P. 46–47.
368. Bradlow H. L. Obesity and the gut microbiome: pathophysiological aspects // *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig*. 2014. №17(1). P. 53–61.
369. Byrne C. D., Targher G. Ectopic Fat, Insulin Resistance, and Nonalcoholic Fatty Liver Disease // *Arteriosclerosis, Thrombosis, Vascular Biology*. 2014. №34. P. 1155–1161.
370. Cani P. D., Biliboni R., Knauf C. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice // *Diabetes*. 2008. №57(6). P. 1470–1481.
371. Clinical indicators of periodontal disease in patients with coronary heart disease: a 10 years longitudinal study // G. Machuca, J. J. Segura-Egea, G. Jiménez-Beato [et al.] // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012. №17(4). P. 569–574.

372. Clinical review: Association between metabolic syndrome and periodontitis: a systematic review and meta-analysis / L. Nibali, N. Tatarakis, I. Needleman [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. №98(3). P. 913–920.
373. Clinical-laboratory justification of dependence of periodontal inflammatory diseases on the condition of hepatobiliary system // A. I. Furdychko., P. A Hasiuk, V. V. Ivanchyshyn, N. V. Hasiuk // *Світ медицини та біології.* 2018. №1(63). P. 87–89.
374. Comparison of liver fat indicators for the diagnosis of hepatic steatosis and insulin resistance / S. Kahl, K. Straßburger, B. Nowotny [et al] // *PLoS One.* 2014. №14(9). P. 94059.
375. Comparison of nonsurgical periodontal therapy with oral hygiene instruction alone for chronic periodontitis /M. Asad, A. W. Abdul Aziz, R. P. Raman [et al.] // *J Oral Sci.* 2017. №59(1). P. 111–120.
376. Costalonga M., Herzberg M. C. The oral microbiome and the immunobiology of periodontal disease and caries // *Immunol. Lett.* 2014. №162(2). P. 22–38.
377. Cruz-Pamplona M., Margaix-Munox M., Sarrion-Perez M. G. Dental considerations in patients with liver disease // *J. Clin. Exp. Dent.* 2011. №3(2). P. 27–34.
378. Development of an Ontology for Periodontitis / A. Suzuki, T. Takai-Igarashi, J. Nakaya, H. Tanaka // *J Biomed Semantics* 2015. №6. 30 p.
379. Differences in bacterial saliva profile between periodontitis patients and a control cohort / D. Belstrom, N. E. Fiehn, C. H. Nielsen [et al] // *J. Clin. Periodontol.* 2014. №41. P. 104–112.
380. Do T., Devine D., Marsh P.D. Oral biofilms: molecular analysis, challenges, and future prospects in dental diagnostics // *Clin. Cosmet. Investig. Dent.* 2013. №28(5). P. 11–19.
381. Dong Y., Huihui Z., Li C. Piperine inhibit inflammation, alveolar bone loss and collagen fibers breakdown in a rat periodontitis model // *J. Periodontal Res.* 2015. №2.12262.

382. Drisko C. L. Periodontal self-care: evidence-based support // *Periodontol.* 2000-2013. № 62(1). P. 243–245.
383. Dynamic changes in the subgingival microbiome and their potential for diagnosis and prognosis of periodontitis / Shi Baochen, Chang Michaela, Martin John [et al.] // *MBio.*2015;6(1):.e01926-14. doi: [10.1128/mBio.01926-14].
384. Dysbiosis and alterations in predicted functions of the subgingival microbiome in chronic periodontitis / M. E. Kirst, E. C. Li, B. Alfant [et al.] // *Appl. Environ. Microbiol.* 2015. №81(2). P. 783–793.
385. Effect of a chlorhexidinemouthrinse on plaque, gingival inflammation and staining in gingivitis patients: a systematis review / D. A. Van Sliydonck, D. E. Slot, U. Van der Velden, F. Van der Weijden // *J.Clin. Periodontol.* 2012. №39(11). P. 1042–1055.
386. Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: a meta– analysis / Y. Y. Ma, L. Li, C. H. Yu [et al.] // *World J Gastroenterol.* 2013. №19(40). P. 6911–6918.
387. El-Kader SMA, El-Den Ashmawy EMS. Non-alcoholic fatty liver disease: The diagnosis and management // *World J Hepatol.* 2015. №7(6). P. 846–858.
388. Emerging Trends of Herbal Care in Dentistry // G. Kumar, Md. Jalaluddin, P. Rout // *J Clin Diagn Res.* 2013. №7(8). P. 1827–1829.
389. Essentials of Periodontal Medicine in Preventive Medicine / M. Gulati, V. Anand, N. Jain, B. Anand [et al.] // *Int J Prev Med.* 2013. № 4(9). P. 988–994.
390. Estimation of salivary tumor necrosis factor-alpha in chronic and aggressive periodontitis patients / S. S.Varghese, H Thomas, N. D. Jayakumar [et al] // *Contemp Clin Dent.* 2015. №6(1). .P. 152–156.
391. Fenol A., Sasidharan R. .K, Krishnan S. Levels of Interleukin-10 in Gingival Crevicular Fluid and its Role in the Initiation and Progression of Gingivitis to Periodontitis // *Oral Hyg. Health.* 2014. №2(3). P. 1–7.
392. Furdichko A. I. Parodontoprotective action of flavan- and lecithincontent hepatoprotectors on rats, which received the peroxide sunflower oil // *Journal of education, health and sport formerly journal of health sciences.* 2017. №7(7). P. 1316–1324.

393. Furdychko A. I., Buchkovska A. Yu., Pasichyk M. A. The effectiveness of these of anti-dysbiotic hepatoprotector in the complex treatment of patients with periodontal inflammatory diseases on the background of chronic non-calculous cholecystitis // *Клінічна стоматологія*. 2018. №3(24). P. 44–50.
394. Furdychko A. Periodontal status of patients with hepatobiliary system disorders // "Między funkcją a estetyką": VI Międzynarodowa Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Lekarzy Dentystów : тези доп. (20-21 кві). Lublin 2018. С. 39.
395. Geetika K. C. Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease // *J. Pathol. Nepal*. 2016. №6. P. 947–952.
396. Global oral health inequalities: task group – periodontal disease / Jin L. J., Armitage G. C., Klinge B [et al.] // *Adv Dent Res*. 2011. №23(2). P. 221–226.
397. Gozhenko A. I., Levchenko E. M., Levitsky A. P. The hepatoprotective effect of quertulin in rats with disbiosis after high-fat diet // *Journal of Health Sciences*. 2013. №3( 9). P.339–346.
398. Gruner D., Paris S., Schwendicke F. Probiotics for managing caries and periodontitis: Systematic review and meta-analysis // *Journal of dentistry*. 2016. №48. P. 16–25.
399. Grönkjaer L. L. Periodontal disease and liver cirrhosis: A systematic review // *SAGE open Medicine*. 2015. №3(10). P. 1177–1185.
400. Guarner C., Soriano G. Bacterial translocation and its consequences in patients with cirrhosis // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2005. №17(1). P. 27–31.
401. Gupta G. Gingival crevicular fluid as a periodontal diagnostic indicator- I: Host derived enzymes and tissue breakdown products // *J. Med. Life*. 2012. №5(4). P. 390–397.
402. He J., Li Y., Cao Y. The oral microbiome diversity and its relation to human diseases // *Folia Microbiologica*. 2015. №60(1). P. 69–80.
403. Heasman P. A., Hughes F. J. Drugs, medications and periodontal disease // *Br. Dent. J*. 2014. №217(8). P. 411–419.



404. Hepatitis” – Prevention and management in dental practice / P. Dahiya, R. Kamal, V. Sharma, S. Kaur. // *J Educ Health Promot.* 2015. №4. P. 33.
405. Herrera D. Chlorhexidine mouthwash reduces plaque and gingivitis // *Evid Based Dent.* 2013. №14(1). P. 17–18.
406. Host response mechanisms in periodontal diseases / N. Silva, L. Abusleme, D. Bravo [et al.] // *J Appl Oral Sci.* 2015. №23(3). P. 329–355.
407. Identification periodontopathic bacteria in gingival tissue of Japanese periodontitis patients / K. Thiha, Y. Takeuchi, M. Umeda [et al.] // *Oral Microbiol Immunol.* 2007. №22(3). P. 201–207.
408. Impact of the gut microbiota on rodent models of human disease / A, K, Hansen, C. H. Hansen, L. Krych, D. S. Nielsen // *World J. Gastroenterol.* 2014. №20(47). P. 17727–17736.
409. Implications of Systemic Inflammation and Periodontitis for Major Depression / S. Hashioka, K. Inoue, M. Hayashida [et al.] // *Front Neurosci.* 2018. №12. 483 p.
410. Infection with *Porphyromonas gingivalis* exacerbates endothelial injury in obese mice / M. Ao, M. Miyauchi, T. Inubushi [et al.] // *PLoS One.* 2014. №9(10). 110519 p.
411. Influence of diet on oral health in young adults – pilot study / M. Kantorowicz, I. Olszewska-Czyż, E. Kolarzyk, M. Chomyszyn-Gajewska // *Przegląd Lekarski.* 2014. №71(10). P. 505–511.
412. Influence of personality traits on gingival health / R. K. Shancer, M. Mohamed, S. Hegde [et al.] // *J. Indsan Soc Periodontol.* 2013. №17(1). P. 58–62.
413. Involvement of a periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis* on the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease / M. Yoneda, S. Naka, K. Nakano, [et al.] // *BMC Gastroenterol.* 2012. №12. P. 16.
414. Jordan R. C. Diagnosis of periodontal manifestations of systemic diseases // *Periodontol.* 2004. №34. P. 217–229.
415. Keshel T. E., Coker R. H. Exercise training and insulin resistance: a current review // *J Obes Weight Loss Ther.* 2015. №S5(3).

416. Khajuria A. Lipid peroxidation. *Everyman's Sci.* 1997. №32,(3). P. 109–113.
417. Koehler E. M. Non-alcoholic fatty liver disease: from patient to population // Rotterdam: Erasmus University. 2013. 169 p.
418. Kolotilova N., Netrusov A. Modern problems of physiology, ecology, and biotechnology of microorganisms // *Applied Biochemistry and Microbiology.* 2010. №46(4). P. 458–459.
419. Leite R. S., Marlow N. M., Fernandes J. K. Oral health and type 2 diabetes // *Am. J. Med. Sci.* 2013. №345(4). P. 271–273.
420. Levine R. S. Obesity, diabetes and periodontitis – a triangular relationship // *Br. Dent. J.* 2013. №215(1). P. 35–39.
421. Ley R. E. Obesity and the human microbiome // *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2010. №26. P. 5–11.
422. Linden G. J., Lyons A., Scannapieco F. A. Periodontal systemic associations: review of the evidence // *J. clin. periodontal.* 2013. №40(14). P. 8–19.
423. Lloyd-Price J., Abu- Ali G., Huttenhower C. The healthy human microbiome // *Genome Med.* 2016. №8. 51 p.
424. Lopez R., Dahlen G., Baelum V. Subgingival microbial consortia and the clinical features of periodontitis in adolescents // *European journal of oral sciences.* 2011. №119(6). P. 455–462.
425. Loss of function mutations in the cathepsin C gene result in periodontal disease and palmoplantar keratosis / C. Toomes, J. James, A. J. Wood [et al.] // *Nat. Genet.* 1999. №23. P. 421–424.
426. Marchesi J. R. Human distal gut microbiome // *Environ. Microbiol.* 2011. №13(12). P. 3088–3102.
427. Marsh P. D. Contemporary perspective on plaque control // *British Dental J.* 2012. №212(12). P. 601–606.
428. Mawardi H. H., Elbadawi L. S., Sonis S. T. Current understanding of the relationship between periodontal and systemic diseases // *Saudi Med. J.* 2015. №36(2). P. 150–158.

429. Medical nutrition therapy in non-alcoholic fatty liver disease – a review of literature / E. Rusu, G. Enache, M. Jinga [et al.] // *J Med Life*. 2015. №8(3). P. 258–262.
430. Microbial Profiling in Experimentally Induced Biofilm Overgrowth Among Patients With Various Periodontal States / A. Paes Batista da Silva, S. P. Barros, K. Moss [et al.] // *J. Periodontol*. 2016. №87(1). P. 27–35.
431. Microbiological changes after periodontal therapy in diabetic patients with inadequate metabolic control / C. M. Silva-Boghossian, S. R. Orrico, D. Gonçalves [et al.] // *Braz. Oral Res*. 2014. №28(1).
432. Middleton E. Jr., Kandaswami C., Theoharides T. C. The effect of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer // *Pharmacol. Rev*. 2000. №52(4). P. 673–751.
433. Morphological substantiation of criteria of prediction of clinical course of generalized periodontitis / Гасюк Н.В., Левандовский Р. А., Бородач В. А., Клитинская О. В. // *Світ медицини і біології*. 2018. №3(65). С. 46–50.
434. Mosca A., Leclerc M., Hugot J. P. Gut microbiota diversity and human diseases: should we reintroduce key predators in our ecosystem? // *Front. Microbiol*. 2016. №7. 455 p.
435. Mouth – a portal to the body / D. Gude, R.R. Koduganti, S.J. Prasanna, L.R. Pothini // *Dent.res.J. (Isfahan)*. 2012. №9(6). P. 659–664.
436. Nagao Y., Kawahigashi Y., Sata M. Association of Periodontal Diseases and Liver Fibrosis in Patients With HCV and/or HBV infection // *Hepat Mon*. 2014 Dec 20;14(12):e23264.
437. Narasimhamurthy K., Raina P. L. Long term feeding effect of thermally oxidized oils on antioxidant enzymes in rats // *Indian J. Exp. Biol*. 1999. №37(10). P. 1042–1045.
438. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in the Western Cape: A descriptive analysis / F. C. Kruger, C. Daniels, M. Kidd [et al.] // *S Afr Med J*. 2010. №8, 100(3). P. 168–171.

439. Non-alcoholic fatty liver disease as an independent manifestation of the metabolic syndrome: results of a US national survey in three ethnic groups / M. M. Smits, G. N. Loannou, E. J. Boyko, K. M. Utzschneider // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013. №28(4). P. 664–670.
440. Nonalcoholic Fatty Liver Disease is Associated with Coronary Artery Calcification Development: A Longitudinal study / H. E. Park, M. S. Kwak, D. Kim [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* 2016. №101(8). P. 3134–3143.
441. Nonalcoholic fatty liver disease: A precursor of the metabolic syndrome / A. Lonardo, S. Ballestri, [et al.] // *Dig Liver Dis.* 2015. №47(3). P. 181–190.
442. Obesity and periodontitis: systematic review and meta-analysis / P. G. Moura-Grec, J. A. Marsicano, C. A. Carvalho, S. H. Sales-Peres // *Cien Saude Colet.* 2014. №19(6). P. 1763–1772.
443. Okeke F., Roland B. C., Mullin G. E. The role of the gut microbiome in the pathogenesis and treatment of obesity// *Glob. Adv. Health Med.* 2014. №3(3). P. 44–57.
444. Omeh Y. S., Uzoegwu P. N. Oxidative stress marker in periodontal disease patients // *Nigerian J. Biochem. Mol. Biol.* 2010. №25(1). P. 50–54.
445. Oral Health Status in Liver Diseases / N. Balachander, K. M. Masthan, Aravindh Babu [et al.] // *World Journal of Medical Sciences.* 2014. №10(2). P. 226–228.
446. Oral Manifestations in Liver Diseases / C. Paraschiv, C. Gavrilescu, I. Cotea [et al.] // *Romanian J. Oral Rehabilit.* 2011. №3(1). №24–29.
447. Osso D., Kanani N. Antiseptic mouth rinses: an update on comparative effectiveness, risks and recommendations // *J. Dent Hug.* 2013. №87(1). P. 10–18.
448. Palm E., Khalaf H., Bengtsson T. Suppression of inflammatory responses of human gingival fibroblasts by gingipains from *Porphyromonas gingivalis* // *Mol. Oral. Microbiol.* 2015. №30(1). P. 4-85.
449. Panov V., Krasteva A. Oral health in patients with liver diseases // *J. of IMAB.* 2011. №17(2). P. 140–142.

450. Pereira J. V., Leomil L. Bacterial diversity in the saliva of patients with different oral hygiene indexes // *Braz. Dent. J.* 2012. №23(4). P. 409–416.
451. Periodontal bacterial invasion and infection: contribution to atherosclerotic pathology / L. Reyes, D. Herrera, E. Kozarov [et al.] // *J Clin Periodontol.* 2013. №40.P. 30–50.
452. Periodontal disease and systemic diseases in an older population / Ö. Özçaka, S. Becerik, N. Bıçakcı, A. H. Kiyak // *Arch Gerontol Geriatr.* 2014. №59(2). P. 474–479.
453. Periodontal disease increases risk for chronic obstructive pulmonary disease / K. Ledić, S. Marinković, I. Puhar [et al.] // *Coll Antropol.* 2013. №37(3). P. 937–942.
454. Periodontal Therapy Favorably Modulates the Oral-Gut-Hepatic Axis in Cirrhosis. / J. S. Bajaj, P. Matin, M. B. White, [et al.] // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2018 Aug 17.
455. Periodontitis among adult populations in the Arab / L. S. Al-Harhi, M. P. Cullinan, J. W. Leichter, W. M. Thomson // *World Int Dent J.* 2013. №63(1). P. 7–11.
456. Periodontitis and atherosclerosis: an observational study / M. M. Pinho, R. Faria-Almeida, E. Azevedo [et al.] // *J Periodontal Res.* 2013. №48(4). P. 452–457.
457. *Periodontol* / J. .L Ebersole, D. R. Dawson, L. A. Morford [et al.]. 2000. 2013. №62(1). P. 163–202.
458. Periodontoprotective effect of oral applications of lipopolysaccharide / A. P. Levitsky, O. E. Reyzvikh, S. A. Shnayder [et al.] // *Australian Journal of Education and Science.* 2016. № IX, 1(17). P. 589–597.
459. Petersen C., Round J. L. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease // *Cell Microbiol.* 2014. №16(7). P. 1024–1033.
460. Popov V., Lim J. K. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease: the role of medical, surgical, and endoscopic weight loss // *J. Clin. Trans. Hepatol.* 2015. №3(3). 230–238.
461. *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, and *Treponema denticola* / *Prevotella intermedia* co-infection areas associated with

- severe periodontitis in a thai population / K. Torrungruang, S. Jitpakdeebordin, O. Charatkulangkun // PLoS One. 2015. №10(8). e0136646.
462. Prediction of metabolic syndrome by non-alcoholic fatty liver disease in northern urban nan chinese population: a prospective cohort study / Tao Zhang, Yongyuan Zhang, Chengqi Zhang, [et al.] // PLoS One. 2014. №9(5). 96651 p.
463. Preetam Nath, Shivaram P Singh. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Time to Take the Bull by the Horns // Euroasian J Hepatogastroenterol. 2018. №8(1). P. 47–51.
464. Presence of periodontopathic bacteria in coronary arteries from patients with chronic periodontitis / S. L. Marcelino, E. Jr. Gaetti-Jardim, V. Nakano [et al.] // Anaerobe. 2010. №16(6). P. 629–632.
465. Prevalence of chronic periodontitis in an obese population: a preliminary study / S. Khan, R. Saub, R. D. Vaithilingam [et al.] // BMC oral health. 2015. №15(1). P. 114.
466. Proctor D. M., Relman D. A. The landscape ecology and microbiota of the human nose, mouth, and throat // Cell host & microbe. 2017. №21(4). P. 421–432.
467. Protein measurement with Folin phenol reagent / O. H. Lowry, N. J. Rosebrough, A. Y Farr, R. J. Randall // J. Biol. Chem. 1951. №193. P. 265–275.
468. Role of nitro-oxidative stress in the pathogenesis of experimental rat periodontitis. / A. B. Boşca, V. Miclăuş, A. Ilea [et al.] // Clujul. Med. 2016. №89(1). P. 150–159.
469. Romanova Y. G, Tsushko I. A. The role microbiocenosis oral health in young people of alimentary -constitutional obesity // Journal of Health Sciences. 2014. №4(7). P. 83–92.
470. Saadi-Thiers K., Huck O., Simonis P. Periodontal and systemic responses in various mice models of experimental periodontitis: respective roles of inflammation duration and Porphyromonas gingivalis infection // J. Periodontol. 2013. №84(3). P. 396–406.

471. Saito M., Marumo K. Bone quality in diabetes // *Front Endocrinol.* 2013. №4(72). P. 1–9.
472. Salivary infectious agents and periodontal disease status / I. Saygun, N. Nizam, I. Keskiner [et al.] // *J. Periodontal Res.* 2011. №46(2). P. 235–239.
473. Sanz Y., Moya-Pérez A. Microbiota, inflammation and obesity // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014. №817. P. 291–317.
474. Scardina G. A., Cacioppo A., Messina P. Periodontal microcirculation in diabetics: an in vivo non–invasive analysis by means of videocapillaroscopy // *Med. Sci. Monit.* 2012. №18(2). P. 58–64.
475. Sex, Body Mass Index, and dietary fiber intake influence the human gut microbiome / C. Dominianni, R. Sinha, J. J. Goedert [et al.] // *PLoS One.* 2015. №10(4). P. 012459
476. Shared microbiome in gums and the lung in an outpatient population / P. R. Schmidlin, P. Fachinger, G. Tini, [et al.] // *J. Infect.* 2015. №70(3). P. 255–263.
477. Smoking and attitudes towards its cessation among native and international dental students in Lithuania / A. Zaborskis, A. Volkyte, J. Narbutaite, J. Virtanen // *BMC Oral Health.* 2017. №17(1).P. 106.
478. Smoking cessation increases gingival blood flow and gingival crevicular fluid / T. Morozumi, T. Kubota, T. Sato // *J. Clin. Periodontol.* 2004. №31(4). P. 267–272.
479. Socransky S. S., Haffajee A. D. Dental biofilms: difficult therapeutic targets// *Periodontology.* 2000 (2002). №28. P. 12–55.
480. Song H. J. Periodontal considerations for children // *Dent. Clin. North. Am.* 2013. №57(1). P. 17–37.
481. State of the science: chronic periodontitis and systemic health / J. Otomo-Corgel, J. J. Pucher, M. P. Rethman, M. A. Reynolds. // *J.Evid. Based. Dent.Pract.* 2012. №12. P. 20–28.
482. *Streptococcus mutans*, *Candida albicans*, and the Human Mouth: A Sticky Situation / K. H. Metwalli, S. A. Khan, B. P. Krom, M. A. Jabra-Rizk. // *Plos Pathogens.* 2013. №10(9). P. 36–39.

483. Subgingival microbial communities in leukocyte adhesion deficiency and their relationship with local immunopathology / N. M. Moutsopoulos, N. I. Chalmers, J. J. Barb [et al.] // *PLoS Pathog.* 2015. №11(3):e1004698.
484. Suzuki N., Yoneda M., Hirofuji T. Mixed red-complex bacterial infection in periodontitis // *Int J Dent.* 2013;2013:587279.
485. Tanner A. C., Kressirer C. A., Faller L. L. Understanding caries from the oral microbiome perspective // *J. of the California dental association.* 2016. №44 (7). P. 437–446.
486. Taylor J. J., Preshaw P. M., Lalla E. A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes // *J Clin Periodontol.* 2013. №40(14). P. 113–134.
487. The antidysbiotic and antiphlogistic actions of quertulin at the experimental toxic hepatitis / A. P. Levitsky, A. V. Bocharov, A. I. Furdichko, V. T. Stepan. // *Journal of education, health and sport formerly journal of health sciences.* 2017. №7(3). P. 500–511.
488. The Dental Plaque Microbiome in Health and Disease / S. N. Peterson, E. Snedrud, J. Liu, [et al.] // *PLoS One.* 2013. №8(3). 58487 p.
489. The efficacy and safety of statins for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease / D. Pastori, L. Polimeni, F. Baratta, A. Pani [et al.] // *Dig Liver Dis.* 2015. №47(1). P. 4-11.
490. The epidemiological evidence behind the association between periodontitis and incident atherosclerotic cardiovascular disease / T. Dietrich, P. Sharma, C. Walter [et al.] // *J Periodontol.* 2013. №84. P. 70–84.
491. The experimental prophylaxis of the peroxide periodontitis by antidysbiotic means / A. P. Levitsky, O. A. Makarenko, I. A. Selivanskaya, [et. al] // *Journal of Education, Health and Sport.* 2017. №7(2). P. 682–693.
492. The human oral microbiome / F. E. Dewhirst, T. Chen, J. Izard [et al.] // *J Bacteriol.* 2010. №192(19). P. 5002–5017.
493. The influence of different pathogens on lysozyme activity into tissues of rat oral



- cavity / A. P. Levitsky, M. A. Ostafiichuk, O. E. Uspenskii [et al.] // Journal of education, health and sport formerly journal of health sciences. 2017. №7(8). P. 1070–1081.
494. The potential association between periodontitis and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review / M. S. Alakhali, S. A. Al-Maweri, H. M. Al-Shamiri [et al.] // Clin Oral Investig. 2018. Oct 24. DOI: 10.1007/s00784-018-2726-1.
495. The therapeutic effect of antidisbiotic means on the mucous sheath of rats digestive tract, obtaining peroxidized sunflower oil / A. P. Levitsky, A. I. Gozhenko, A. V. Bocharov [et al.] // Journal of Education, Health and Sport. 2017. №7(1). P. 778–788.
496. Treatment of periodontitis and endothelial function / M. S. Tonetti, F. D'Aiuto, Nibali L, A. Donald [et al.] // N Engl J Med. 2007. №356(9). P. 911–920.
497. Van Dyke T. E., Sheilesh D. Risk. Factors for periodontitis // J Int Acad Periodontol. 2005. №7(1). P. 3–7.
498. Van Dyke T. E., Van Winkelhoff A. J. Infection and inflammatory mechanisms // J. Clin. Periodontol. 2013. №40(14). P. 1–7.
499. Vasyuk V. L., Gozhenko A. I., Levitsky A. P. Biochemical indicators of liver state in experimental intestinal dysbiosis // Journal of Health Sciences. 2014. №4(9). P. 279–288.
500. Wade W. G. The oral microbiome in health and disease // Pharmacol. Res. 2013. №69(1). 137–143.
501. Wang X., Quinn P. Endotoxins: structure, function and recognition / Seria: Subcellular Biochemistry.53. Springer. 2010. 415 p.
502. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis / E. Vilar-Gomez, Y. Martinez-Perez, L. Calzadilla-Bertot [et. al.] // Gastroenterology. 2015. №149(2). P. 367–378.
503. Wiernsperger N. Функція печени і метаболічний синдром // Діабет. Ожиріння. Метаболічний синдром. 2014. № 1. С. 37 – 47.

504. Wigg A. J., Robert-Thompson J. G., Dymock R. B. The role of small intestinal permeability, endotoxaemia and tumor necrosis factor-alfa in a pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis // *Gut*. 2001. №48. P. 206–211.
505. Williams R. Review article: Bacterial flora and pathogenesis in hepatic encephalopathy // *Alim. Pharmacol. and Ther.* 2007. №25(1). C. 17–22.
506. Xin X., Junzhi H., Xuedong Z. Oral microbiota: a promising predictor of human oral and systemic diseases// *West China J. of Stomatology*. 2015. №33(6). P. 555–560.

## ДОДАТКИ

## Додаток А

1. Clinical-laboratory justification of dependence of periodontal inflammatory diseases on the condition of hepatobiliary system / **A. I. Furdychko**, P. A. Hasiuk, V. V. Ivanchyshyn, N. V. Hasiuk // Світ медицини та біології (Web of Science). – 2018. – №1 (63). – С. 87–89. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

2. The antidysbiotic and antiphlogistic actions of quertulin at the experimental toxic hepatitis / A. P. Levitsky, A. V. Bocharov, **A. I. Furdichko**, V. T. Stepan // Journal of education, health and sport formerly journal of health sciences. – 2017. – №7 (3). – С. 500–511. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, формулюванні висновків, написанні статті.*

3. **Furdichko A. I.** Parodontoprotective action of flavan- and lecithincontent hepatoprotectors on rats, which received the peroxide sunflower oil / A. I. Furdichko // Journal of education, health and sport formerly journal of health sciences. – 2017. – №7 (7). – С. 1316-1324.

4. The influence of different pathogens on lysozyme activity into tissues of rat oral cavity / A. P. Levitsky, M. A. Ostafiichuk, O. E. Uspenskii, G. Z. Boris, **A. I. Furdychko**, I. V. Ginzul, V. L. Vasiuk, V. T. Stepan, M. F. Iarynich, E. P. Stupak // Journal of education, health and sport formerly journal of health sciences. – 2017. – №7 (8). – С. 1070–1081. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих результатів щодо тканин ясен щурів, написанні статті.*

5. **Фурдичко А. І.** Вплив інуліну на стан пародонта щурів з експериментальним гепатитом / А. І. Фурдичко // Вісник стоматології. – 2015. – №2 (91). – С. 6-10.

6. **Фурдичко А. І.** Пародонтопротекторна активність екстравіну у щурів з токсичним гепатитом на тлі дисбіозу / А. І. Фурдичко // Вісник стоматології. – 2015. – №3 (92). – С. 17-21.

7. **Фурдычко А. И.** Пародонтопротекторное действие антидисбиотического гепатопротектора при экспериментальном стеатогепатите / А. И. Фурдычко, С. А. Демьяненко, А. П. Левицкий // Вісник стоматології. – 2015. – №4 (93). – С. 15-19. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, моделюванні патології, аналізі результатів, написанні статті.*

8. **Фурдичко А. І.** Вплив антидисбіотичних засобів на рівень маркерів запалення і захисних систем у сироватці крові щурів із гепатитом на тлі дисбіозу / А. І. Фурдичко, Г. З. Борис, І. О. Селіванська // Одеський медичний журнал. – 2015. – №5 (151). – С. 19-23. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих результатів, формулюванні висновків, написанні статті.*

9. **Фурдичко А. І.** Пародонтопротекторна дія кверцитину у щурів з гепатитом на тлі кишкового дисбіозу / А. І. Фурдичко, М. І. Скидан, О. А. Макаренко // Одеський медичний журнал. – 2015. – №6 (152). – С. 18–22. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих результатів, формулюванні висновків, написанні статті.*

10. **Фурдичко А. І.** Вплив антидисбіотичних засобів на стан пародонта у щурів з експериментальним неалкогольним стеатогепатитом / А. І. Фурдичко, М. І. Скидан, А. П. Левицький // Вісник стоматології. – 2016. – №1, 94. – С. 5–10. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, лікуванні щурів, аналізі отриманих результатів, написанні статті.*

11. **Фурдичко А. І.** Вплив гепатопротектору з вмістом розторопші та лецитину на стан пародонта у щурів з токсичним гепатитом / А. І. Фурдичко // Вісник стоматології. – 2016. – №2, 95. – С. 9-13.

12. **Фурдичко А. І.** Пародонтологічний статус наркозалежних хворих із гепатобіліарною патологією / А. І. Фурдичко, І. Р. Федун, А. Я. Діба //

Клінічна стоматологія. – 2016. – №2. – С. 20-23. *Участь здобувача полягає в обстеженні наркозалежних хворих, аналізі отриманих результатів, написанні статті.*

13. Пародонтопротекторна ефективність антидисбіотичного гепатопротектора "Леквіна" у хворих на гепато-біліарну патологію / В. М. Зубачик, **А. І. Фурдичко**, Г. З. Борис, В. Я. Скиба, О. А. Макаренко // Вісник стоматології. – 2017. – № 4 (101), Т. 26. – С. 26–29. *Участь здобувача полягає в обстеженні й лікуванні хворих, заборі матеріалу для подальших біохімічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

14. **Фурдичко А. І.** Пародонтопротекторна активність адаптогену "Біотрит" у щурів з токсичним гепатитом на тлі дисбіозу / А. І. Фурдичко, О. А. Макаренко // Вісник стоматології. – 2017. – №2(24). – С. 16-20. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, лікуванні щурів, аналізі отриманих результатів, написанні статті.*

15. **Фурдичко А. І.** Клінічне обґрунтування використання антидисбіотичного засобу "Леквін" в комплексному лікуванні запальних захворювань пародонта у хворих на гепатобіліарну патологію / А. І. Фурдичко // Актуальні проблеми сучасної медицини (Crossref, Index Copernicus, Google Scholar). – 2018. – № 18 (2). – С. 218-221.

16. Профілактика стоматиту і гінгівіту з використанням лізоцима-форте / М. О. Остафійчук, Г. З. Борис, **А. І. Фурдичко**, О. Є. Успенський, А. П. Левицький // Вісник стоматології. – 2017. – № 3 (100), Т. 25. – С. 6-11. *Участь здобувача полягає в лікуванні хворих, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

17. Біохімічні показники запалення і дисбіозу в ротовій рідині (слині) хворих на гепато-біліарну патологію / В. М. Зубачик, Г. З. Борис, **А. І. Фурдичко**, О. А. Макаренко, В. Я. Скиба // Вісник стоматології. – 2017. – № 3 (100), Т. 25. – С. 11–15. *Участь здобувача полягає в обстеженні хворих, заборі*

*біологічного матеріалу для подальших біохімічних досліджень, аналізі отриманих результатів, написанні статті.*

18. **Фурдичко А. І.** Вплив захворювань гепатобіліарної системи та шкідливої звички тютюнопаління на виникнення запальних захворювань пародонта / А. І. Фурдичко, М. П. Ільчишин, А. Я. Бариляк // Новини стоматології. – 2018. – № 2, 95. – С. 53–56. *Участь здобувача полягає в обстеженні хворих, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

19. Васюк В. Л. Порівняльна гепатопротекторна ефективність флаванвмісних антидисбіотичних засобів у щурів з токсичним гепатитом / В. Л. Васюк, **А. І. Фурдичко** // Актуальні проблеми транспортної медицини (Index Copernicus). – 2017. – № 2 (48). – С. 60–65.

20. **Furdychko A. I.** The effectiveness of the use of anti-dysbiotic hepatoprotector in the complex treatment of patients with periodontal inflammatory diseases on the background of chronic non-calculous cholecystitis / A. I. Furdychko, A. Yu. Buchkovska, M. A. Pasechnik // Клінічна стоматологія (Index Copernicus). – 2018. – № 33 (24). – С. 44–50. *Участь здобувача полягає в обстеженні і лікуванні хворих, аналізі отриманих даних, формулюванні висновків, написанні статті.*

21. **Фурдичко А. І.** Обґрунтування використання антидисбіотичного гепатопротектора при лікуванні хворих на запальні захворювання пародонту на тлі хронічного токсичного гепатиту / А. І. Фурдичко, В. Я. Скиба, С. А. Шнайдер // Вісник стоматології. – 2019. – № 1. – С. 46-49. *Участь здобувача полягає в обстеженні і лікуванні хворих, аналізі отриманих даних, формулюванні висновків, написанні статті.*

22. Деньга О. В. Методы экспериментальной патологии пародонта [в монографии: Шнайдер С. А., Левицкий А. П. Экспериментальная стоматология. Часть I. Экспериментальные модели стоматологических заболеваний] / О. В. Деньга, О. А. Макаренко, Т. В. Томилина, Е. П. Ступак, К. В. Скидан, **А. И. Фурдычко**. – Одесса: изд-во КП ОГТ, 2017. – С. 68-86. *Участь здобувача*

*полягає у моделюванні захворювань пародонту в експериментальних тварин, написанні розділу монографії.*

23. Патент на корисну модель № 108536, Україна, МПК (2016.01), А61К 36/00, А61Р 3/00. Антидисбіотичний засіб “Леквин” / Левицький А. П., Макаренко О. А., Селіванська І. О., Фурдычко А. І., Ступак О. П., Деньга О. В. – № u 2015 12750; Заявл. 23.12.2015; Опубл. 25.07.2016. – Бюл. № 14.

24. **Фурдычко А. И.** Роль дисбиоза в патогенезе заболеваний гепатобилиарной системы и современные представления о гепато-оральном синдроме (огляд літератури) / А. И. Фурдычко // *Strategia supraviețuirii din perspectiva bioeticii, filosofiei și medicinei : Culegere de articole științifice cu participare internațională.* – 2016. – Vol 22. – P. 237–240.

25. **Фурдычко А. И.** Изучение клинической эффективности фитопрепаратов в комплексной терапии хронического генерализированного пародонтита у пациентов с табачной зависимостью / А. И. Фурдычко, М. П. Ильчишин // *Актуальные проблемы медицины : республ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвященная 25-летию основания учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, 5-6 ноября 2015 г.: тезисы докл.* – Гомель, ГомГМУ, 2015. – С. 1017-1019. *Участь здобувача полягає в обстеженні і лікуванні хворих, аналізі отриманих результатів, написанні тез.*

26. Дисбиотические аспекты патогенеза и профилактики гепато-орального синдрома / Левицкий А. П., **Фурдычко А. И.**, Демьяненко С. А., Борис Г. З. // *Патофізіологія і фармація: шляхи інтеграції : Національний конгрес патофізіологів України, 5-7 жлвтня 2016 р.: тези допов.* – Харків, 2016. – С. 138. *Участь здобувача полягає у проведенні клініко-експериментальних досліджень, написанні тез.*

27. **Furdychko A.** Periodontal status of patients with hepatobiliary system disorders // *Między funkcją a estetyką : VI Międzynarodowa Konferencja Naukowo-*

Szkoleniowa Lekarzy Dentystów, Lublin, 20-21 kwiecień 2018 : zgłoszono streszczenie. – Lublin, 2018. - P. 39.

28. Пародонтопротекторные свойства антидисбиотических средств / Макаренко О. А., Деньга О. В., **Фурдычко А. И.**, Борис Г. З. // Бюллетень XVI чтений им. В. В. Подвысоцкого : научн. конф., г. Одесса, 18-19 мая 2017 г.: тезисы докл. – Одесса, 2018. – С. 210-211. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень щодо «Леквіну», написанні тез.*

29. Антидисбиотическая профилактика экспериментальных гепатопатий / Васюк В. Л., Гоженко А. И., Левицкий А. П., **Фурдычко А. И.**, Дулит И. П., Петренко А. А. // Бюллетень XVII чтений им. В. В. Подвысоцкого: научн. конф., г. Одесса, 24-25 мая 2018 г.: тезисы докл. – Одесса, 2018. – С. 59-60. *Участь здобувача полягає у написанні тез.*

30. Обґрунтування використання антидисбіотичного гепатопротектору в лікуванні хворих із запальними захворюваннями пародонта на тлі гепатобіліарної патології / **Фурдычко А. И.**, Гриновець І. С., Ільчишин М. П., Федун І. Р. // Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України : VIII Міжнародний медичний конгрес, м. Київ, 17-19 квітня 2019 р.: тези допов. – Київ, 2019. – С. 167-168. *Участь здобувача полягає в обстеженні і лікуванні хворих, аналізі отриманих результатів, написанні тез*