

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ

НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ВОЛОВИК ІРИНА АНАТОЛІВНА

УДК 616.311.2+616.314+616.716.85]-07-08:[616-008.64:612.22]-085

ДИСЕРТАЦІЯ

**КОРЕКЦІЯ ГІПОКСІЇ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ
ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТА**

14.01.22 – стоматологія

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня **кандидата медичних наук**

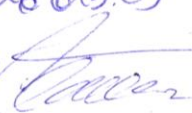
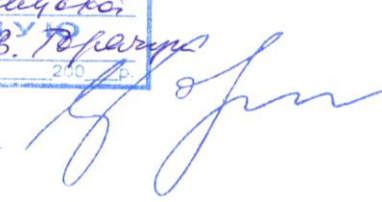
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

 Воловик І. А.

Науковий керівник Борисенко Анатолій Васильович,
доктор медичних наук, професор



*Принятая дисертация до
рецензирования и
предана до специализации
всего раба 26.03.09*

Всенний секретар  *О.В. Сажинська* 
Київ – 2018

АНОТАЦІЯ

Воловик І. А. Корекція гіпоксії в комплексному лікуванні захворювань пародонта. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.22 "Стоматологія". – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, Київ, 2018.

Дисертаційна робота мала на меті підвищення ефективності комплексного лікування хворих молодого віку із захворюваннями пародонта шляхом клініко-експериментального обґрунтування та розробки методу корекції гіпоксії у тканинах пародонта на основі використання озонотерапії та фармакологічної композиції.

Актуальність обраної наукової проблеми визначається недостатнім рівнем дослідженості молекулярних механізмів гіпоксичних, метаболічних, судинних порушень та відповідних їм компенсаторно-приспосувальних реакцій до змін кисневого гомеостазу в патогенезі захворювань пародонта. Незважаючи на успіхи лікування стоматологічних захворювань, проблема захворювань пародонта є однією з найважливіших у сучасній стоматології та спонукає до необхідності розробки нових оптимізованих методів лікування та профілактики з урахуванням мультифакторності етіологічних чинників та патогенетичних механізмів.

Враховуючи мету роботи та обсяг запланованих завдань, проведено клінічні, функціональні, рентгенологічні, біохімічні, молекулярно-генетичні, експериментальні цитологічні, експериментальні біохімічні дослідження та статистичний аналіз.

Методами експериментальних досліджень на цитотоксичність на культурі епітеліальних клітин *in vitro* обґрунтовано та розроблено композицію "Цитогексизол", що складається з Цитофлавіну, Хлоргексидину, Метронідазолу. Встановлено вибір оптимальних концентрацій препаратів, їх співвідношень у новій композиції та оптимального часу експозиції. За умов кобальт-індукованої гіпоксії встановлено її значні антигіпоксичні та цитопротекторні властивості, оскільки життєздатність клітин підвищилась на 18% та 40%, порівняно до контроль-гіпоксії ($p < 0,05$), за часу інкубації 5 та 10 хвилин, відповідно.

Експериментальні дослідження на лабораторних тваринах *in vivo* за умов експериментальної гіпоксії з визначення ефективності композиції "Цитогексизол", порівняно до відомого цитопротектора "Квертулін", за біохімічними показниками тканин пародонта демонструють: значні антиоксидантні властивості обох препаратів та більш позитивний метаболічний вплив композиції "Цитогексизол".

Обстежено 109 пацієнтів молодого віку 18-30 років. Обстежених було розподілено на клінічні групи за діагнозом: групу I склав 31 (28,4%) хворий із хронічним катаральним гінгівітом; групу II – 40 (36,7%) хворих із генералізованим пародонтитом початкового ступеня, хронічного перебігу; групу III – 31 (28,4%) хворий із генералізованим пародонтитом I ступеня, хронічного перебігу; групу IV – 7 (6,5%) осіб з клінічно здоровим пародонтом.

Усім пацієнтам проведено комплексне обстеження за загальноприйнятою схемою. Функціональний стан судин пародонта оцінювали пробою за В. І. Кулаженком та індексом периферичного кровообігу. Стан кісткової тканини вивчали проведенням рентгенологічного обстеження: внутрішньоротової контактної та панорамної рентгенографії. Біохімічними дослідженнями ротової рідини визначали: вміст ТБК-активних продуктів, активність каталази, індекс АПІ. Ферментативним методом – вміст лактату, пірувату. Молекулярно-генетичними дослідженнями визначали рівень нормалізованої експресії генів HIF1 α , VEGFA, NOS3, PGK1, SDHA, LDHA у зразках тканин пародонта методом полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією в режимі реального часу. Запропоновано та розраховано індекс компенсації гіпоксії HSI.

Результати досліджень демонструють певні особливості та закономірності при різних захворюваннях пародонта та залежно від ступеня тяжкості. При прогресуванні захворювань пародонта між групами I, II та III відмічаємо погіршення індексів гігієни, індексу РМА, кровоточивості: індекс КП_{а+пр.поверхонь} збільшився між групами I та II на 17%, між II та III – на 14%; індекс ОНІ-S підвищився на 22% та 29,5%, РМА – на 19,7% та 29,6%; РВІ – на 29,8% та 29,1% ($p < 0,05$), відповідно. За результатами функціональних досліджень визначаємо між групами I, II та III зниження показника проби Кулаженко та індексу ІПК на 29,2%, 15,1% та 16,1%, 15,4% ($p < 0,05$), відповідно. За результатами молекулярно-генетичних досліджень судинні, метаболічні маркери, маркер гіпоксії

демонструють досить складні механізми адаптаційних реакцій до запалення та гіпоксії на клітинному рівні при різних нозологічних формах захворювань пародонта. Рівень експресії HIF1 α збільшується у хворих групи I в 1,4 рази, групи II – в 6 разів, групи III – в 24,6 рази, порівняно до групи порівняння IV ($p < 0,05$). Рівень експресії LDHA збільшується у хворих групи I в 1,2 рази, II – в 7,8 рази, III – в 15 разів, порівняно до групи IV ($p < 0,05$). Рівень експресії гену HIF збільшується між групами I та II в 4,4 рази, між групами II та III – в 4,1 рази ($p < 0,05$). Поряд з цим, рівень експресії LDHA збільшується між групами I та II в 6,6 рази, а між групами II та III – в 1,9 рази ($p < 0,05$). NOS3 експресується підвищеного рівня в групах I, II та III в 54,8%, 65% та 80,6% хворих ($p < 0,05$), відповідно. Індекс HSI відповідає низькому рівню в групі I, дуже низькому рівню – в групах II і III. Зміни молекулярно-генетичних маркерів підтверджується певними особливостями змін біохімічних маркерів окисно-відновних та метаболічно-енергетичних процесів у ротовій рідині. Між групами I, II та III спостерігаємо: рівень малонового діальдегіду підвищується на 29,8% та 18%; активність каталази та індекс АПІ знижуються на 13,3%, 7,7% та 34,3%, 22,3%; вміст лактату збільшується на 45,9% та 9%; вміст пірувату знижується на 8,3%, 22,7% ($p < 0,05$), відповідно.

На підставі проведених досліджень та з метою підвищення ефективності лікування захворювань пародонта запропонована схема корекції гіпоксії, яка представлена місцевою озонотерапією та композицією "Цитогексизол".

Хворих всіх груп, залежно від схеми лікування, рандомізовано розподілено на першу основну підгрупу (66 хворих) та другу контрольну підгрупу (36 хворих): група I підгрупа 1 – 20 (19,6%), група I підгрупа 2 – 11 хворих (10,8%); група II підгрупа 1 – 26 (25,5%), група II підгрупа 2 – 14 (13,7%); група III підгрупа 1 – 20 (19,6%), група III підгрупа 2 – 11 (10,8%), відповідно. Інтенсивність ураження пародонта у хворих контрольної та основної підгруп відповідного діагнозу статистично значимо не відрізнялися до проведення лікування ($p > 0,5$).

В контрольній підгрупі призначали курс місцевого медикаментозного лікування за стандартною схемою, згідно протоколу МОЗ України. В основній підгрупі – запропоновану схему корекції гіпоксії. Зміни в динаміці лікування

мали спільні тенденції та однонаправлений характер, незалежно від способу лікування, але різний ступінь вираженості, залежно від способу лікування.

При проведенні оцінки клінічної ефективності лікування в найближчі терміни спостереження відмічено, що в основних підгрупах груп I, II та III встановлені більш ранні терміни ліквідації запалення в пародонті та більший відсоток хворих, що досягли стану "нормалізації": 95%, 96% та 90%, на противагу хворим контрольної підгрупи – 73%, 71% та 64%, відповідно. Встановлено позитивні зміни біохімічних показників прооксидантно-антиоксидантного стану та метаболічного обміну, які віддзеркалювали аналогічну динаміку молекулярно-генетичних показників кисневого гомеостазу та метаболічно-енергетичних процесів по групах та підгрупам, залежно від схеми лікування. У хворих групи I рівень індексу ОНІ-S, РМА, РВІ, АПІ, рівень експресії HIF1 α , LDHA та NOS3 кращі на 23%, 25%, 35%, 62%, 35%, 26% та 72%, порівняно до стандартного методу лікування ($\#p < 0,05$), відповідно. У хворих групи II рівень індексу ОНІ-S, РМА, РВІ, АПІ, рівень експресії HIF1 α , LDHA та NOS3 кращі на 17%, 25%, 36%, 57%, 47%, 47% та 55%, порівняно до стандартного методу лікування ($\#p < 0,05$), відповідно. У хворих групи III рівень індексу ОНІ-S, РМА, РВІ, АПІ, рівень експресії HIF1 α , LDHA та NOS3 кращі на 16%, 31%, 39%, 84%, 61%, 73% та 54%, порівняно до стандартного методу лікування ($p < 0,05$), відповідно. Індекс НСІ досяг високого рівня в основних підгрупах всіх трьох груп, середнього рівня – в контрольних підгрупах груп I та II, і лише низького рівня – в контрольній підгрупі групи III.

За результатами статистичного аналізу встановлено кореляційні взаємозв'язки між показниками клінічних, біохімічних та молекулярно-генетичних досліджень.

Оцінка ефективності лікування хворих у віддалені терміни спостереження проводилась з урахуванням термінів загальної тривалості лікування, тривалості ремісій та стабілізації запального процесу в пародонті, частоти і характеру рецидивів. Встановлено "стабілізацію" процесу в групах I, II та III основних підгруп у 94%, 94%, 88% хворих, на противагу контрольним підгрупам – у 71%, 70%, 63% хворих, відповідно.

Ключові слова: гінгівіт, генералізований пародонтит, гіпоксія, гіпоксія-індуцибельний фактор HIF1 α , судинний ендотеліальний фактор росту VEGFA, ендотеліальна нітроксидсинтаза NOS3, лактатдегідрогеназа LDHA, цитофлавін, озонотерапія.

SUMMARY

Volovyk I. A. Correction of hypoxia in the complex treatment of periodontal diseases. – Qualification research thesis on the rights of manuscripts.

Thesis for a candidate degree in medical sciences (PhD) in specialty 14.01.22 "Dentistry". - National Medical University named after O.O. Bohomolets of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2018.

The dissertation thesis was aimed at increasing the efficiency of complex treatment of young patients with periodontal diseases by clinical-experimental substantiation and development of the method of correction of hypoxia on the basis of the use of an ozonotherapy and pharmacological composition.

The urgency of the chosen scientific problem is determined by the insufficient level of research of molecular mechanisms of hypoxic, metabolic, vascular disorders and their corresponding compensatory and adaptive reactions to changes in oxygen homeostasis in the pathogenesis of periodontal diseases. Despite the success of the treatment of dental diseases, the problem of periodontal diseases is one of the most important in modern dentistry and encourages the development of new optimized methods of treatment and prevention, taking into account the multifactorial nature of etiological factors and pathogenetic mechanisms.

Taking into account the purpose of the thesis and the scope of the planned tasks, clinical, functional, radiological, biochemical, molecular genetic, experimental cytological, experimental biochemical studies and statistical analysis were conducted.

According to the results of experimental studies on cytotoxicity of drugs (in vitro), new pharmacological composition "Cytohexizole" has been substantiated and developed. It consists of Cytoflavin, Chlorhexidine and Metronidazole. The choice of optimal concentrations of drugs, their correlations in the new proposed pharmacological composition and optimal exposure time are substantiated. Under conditions of cobalt-induced hypoxia, its significant antihypoxic and cytoprotective properties have been

established, because the viability of the cells are increases by 18% and 40%, compared to the hypoxia-control ($p < 0,05$), with incubation time of 5 and 10 minutes respectively.

Experimental studies *in vivo* on determining the effectiveness of the proposed PhC "Cytohexizole" separately and in comparison with the known cytoprotector "Quertuline" in laboratory animals under experimental hypoxia according to biochemical parameters of gum tissues demonstrate the following: significant antioxidant properties of both drugs, more positive metabolic effect of "Cytohexizole".

109 young patients aged 18-30 were examined. 7 with clinically healthy periodontal disease. The patients are divided into clinical groups by diagnosis: the group I consisted of 31 (28,4%) patients with a chronic catarrhal gingivitis; group II – 40 (36,7%) patients with generalized periodontitis, initial degree, chronic course; III – 31 (28,4%) patients with generalized periodontitis, I degree, chronic course; IV – 7 (6,5%) with clinically healthy periodontal disease.

Complex examination of all patients on a commonly accepted scheme was carried out. The functional state of periodontal vessels was evaluated for a breakdown by V. I. Kulazhenko as well as an index of peripheral blood flow. The condition of bone tissue was studied by conducting an X-ray examination: intra-oral contact and panoramic radiography. The following was determined by biochemical studies of the oral liquid: the content of TBA-active products, catalase activity, API index. By the enzymatic method - the content of lactate, pyruvate. Molecular-genetic studies were used to determine the level of expression of HIF1 α , VEGFA, NOS3, PGK1, SDHA, and LDHA genes in periodontal tissue using a real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction. The index of compensation of hypoxia HCI was proposed and calculated.

The results of the research show the different certain features and patterns in various periodontal diseases and depending on the degree of severity. With the progression of periodontal diseases among the groups I, II and III, we note the deterioration of the hygiene indices, the PMA index, bleeding: $DF_{a+cerv.surf}$ increased by 17% between groups I and II, by 14% between II and III; OHI-S index increased by 22% and 29.5%, PMA - by 19.7% and 29.6%; PBI - by 29.8% and 29.1%, respectively. According to the results of functional studies, between the groups I, II and III we note the decrease of the index of the Kulazhenko sample and the IPB index by 29.2%, 15.1% and 16.1%, 15.4%, respectively. According to the results of molecular genetic studies,

vascular, metabolic markers, hypoxia markers show rather complicated mechanisms of adaptation reactions to inflammation and hypoxia at the cellular level in various nosological forms of periodontal diseases. The level of expression of the HIF1 α gene is increased in group I by 1,4 times, II – by 6 times, III – by 24,6 times, compared to the group IV. The level of expression of the LDHA gene is increased in group I by 1,2 times, II – by 7,8 times, III – by 15 times, compared to the group IV. The level of normalized expression of the HIF1 α gene is increased by 4.4 times between the I and II groups, and by 4,1 times between the II and III groups. The level of LDHA expression increases by 6.6 times between the I and II groups, and by 1.9 times between the II and III groups. The level of elevated expression of NOS3 is reduced in the main subgroups by 70-80%, in control only by 30-33%. NOS3 is expressed in elevated levels in I, II and III groups in 54.8%, 65% and 80.6% of patients, respectively. The HCI index corresponds to the low level in group I, and the very low level in the II and III groups. Changes in molecular genetic markers are confirmed by certain peculiarities of changes in the biochemical markers of oxidative-reducing and metabolic-energy processes in the oral liquid. The following is observed between I, II and III groups: the level of MDA increases by 29.8% and 18%; the activity of catalase and the API index are reduced by 13.3%, 7.7% and 34.3%, 22.3%; the content of lactate increases by 45,9% and 9%; the pyruvate is reduced by 8.3%, 22.7%, respectively.

On the basis of the conducted researches and in order to increase the effectiveness of treatment of periodontal diseases, a scheme of correction of hypoxia was offered, presented by local ozonotherapy and PhC "Cytohexizole".

The patients of all groups, depending on the treatment regimen, were randomly assigned to the first main subgroup (66 patients) and the second control subgroup (36 patients): group I subgroups 1 – 20 (19,6%), group I subgroup 2 – 11 (10,8%); group II subgroup 1 – 26 (25,5%), group II subgroup 2 – 14 (13,7%); group III subgroups 1 – 20 (19,6%), group III subgroup 2 – 11 (10,8%), respectively. The intensity of periodontal lesions in patients of control and major subgroups of the corresponding diagnosis did not differ statistically significantly before the treatment ($p > 0.5$).

In the control subgroup the course of local medical treatment was prescribed keeping to the standard scheme, according to the protocol of the Ministry of Health of

Ukraine. In the main subgroup - the proposed scheme of correction of hypoxia was used. Changes in the dynamics of treatment had common trends and unidirectional nature, regardless of the method of treatment, but varying degrees of severity, depending on the method of treatment.

When conducting an assessment of the clinical efficacy of treatment, it is noted that in the main subgroups of all groups, earlier phases of inflammation are established; a higher percentage of patients with a state of "normalization" in the groups I, II and III – in 95%, 96%, 90% of patients, as opposed to control subgroups – 73%, 71%, 64%, respectively. Positive changes in the biochemical parameters of the antioxidant-prooxidant state and metabolic processes were observed, which reflected a similar dynamics of molecular genetic indices by groups and subgroups, depending on the treatment scheme. In patients of the group I the OHI-S, PMA, PBI, API, level of expression of the HIF1 α , LDHA, NOS3 were better by 23%, 25%, 35%, 62%, 35%, 26%, 72%, compared to the standard treatment method ($p < 0,05$), respectively. In patients of the group II the OHI-S, PMA, PBI, API, level of expression of the HIF1 α , LDHA, NOS3 were better by 17%, 25%, 36%, 57%, 47%, 47%, 55%, compared to the standard treatment method ($p < 0,05$), respectively. In patients of the group III the OHI-S, PMA, PBI, API, level of expression of the HIF1 α , LDHA, NOS3 were better by 16%, 31%, 39%, 84%, 61%, 73%, 54%, compared to the standard treatment method ($p < 0,05$), respectively. The HCI index reached a high level in the main subgroups of all groups, the average level – in the control subgroups of groups I and II, in the control subgroup III group – low.

According to statistical analysis, correlation relationships between clinical, biochemical and molecular genetic studies were established.

The evaluation of the effectiveness of treating patients with long-term follow-up was carried out taking into account the terms of the total duration of treatment, the duration of remissions and the stabilization of the inflammatory process in the periodontal disease, the frequency and nature of relapses. The "stabilization" of the process in the groups I, II and III of the main subgroups was established in 95%, 92.3%, 90% of patients, control subgroups - 81.8%, 78.6%, 54.5% of patients, respectively.

Key words: gingivitis, generalized periodontitis, hypoxia, HIF1 α , VEGFA, NOS3, LDHA, Cytoflavin, ozonotherapy.

Список публікацій:

1. Борисенко А. В. Обґрунтування використання нового засобу місцевої дії в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту (експериментальне дослідження) / А. В. Борисенко, Т. М. Кучмеровська, І. А. Воловик // Современная стоматология. – 2016. – № 2(81). – С. 116-119. *Дисертантом проведено аналіз літератури та даних, узагальнення, формування висновків, написання статті.*

2. Борисенко А. В. Обґрунтування використання нового засобу місцевої дії в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту (експериментальне дослідження, частина 2) / А. В. Борисенко, Т. М. Кучмеровська, І. А. Воловик // Современная стоматология. – 2016. – № 3(82). – С. 32-35. *Дисертантом проведено аналіз даних, узагальнення, формування висновків, написання статті.*

3. Борисенко А. В. Основні аспекти гіпоксично-метаболического стану тканин порожнини рота при захворюваннях пародонту / А. В. Борисенко, Т. М. Кучмеровська, І. Г. Васильєва, О. С. Галанта, І. А. Воловик // Современная стоматология. – 2017. – № 3(87). – С. 32-35. *Дисертантом проведено клінічне дослідження, збір матеріалу, аналіз, формування висновків, написання статті.*

4. Борисенко А. В. Современные подходы в диагностике заболеваний пародонта у лиц молодого возраста / А. В. Борисенко, Л. Ф. Сидельникова, К. О. Мьялковский, И. А. Воловик // Fundamental and applied sciences today III / Материалы III международной научно-практической конференции. 22-23 мая 2014. – North Charleston, USA, 2014. – Том 3. – С. 52-55. *Дисертантом проведено дослідження, аналіз, узагальнення, формування висновків, написання статті.*

5. Борисенко А. В. Состояние стоматологического статуса у лиц молодого возраста в зависимости от наличия заболеваний пародонта / А. В. Борисенко, И. А. Воловик // Современная стоматология. – 2016. – № 1(80). – С. 28-34. *Дисертантом проведено дослідження, аналіз даних, написання статті.*

6. Борисенко А. В. Характер змін маркерів гіпоксично-метаболического стану тканин пародонта в динаміці комплексного лікування хворих на хронічний катаральний гінгівіт та генералізований пародонтит / А. В. Борисенко,

Т. М. Кучмеровська, І. Г. Васильєва, О. С. Галанта, І. А. Воловик // Современная стоматология. – 2017. – № 5(89). – С. 28-33. *Дисертантом проведено клінічне дослідження, збір матеріалу, аналіз, формування висновків, написання статті.*

7. Борисенко А. В. Характер змін прооксидантно-антиоксидантних та метаболічних маркерів в динаміці комплексного лікування хворих на хронічний катаральний гінгівіт та генералізований пародонтит / А. В. Борисенко, Т. М. Кучмеровська, І. А. Воловик // Современная стоматология. – 2018. – № 1(90). – С. 58-62. *Дисертантом проведено клінічне дослідження, збір матеріалу, аналіз, формування узагальнень та висновків, написання статті.*

8. Воловик І. А. Вплив дентальної пасти з цитофлавіном на стан пародонта у щурів з залізодефіцитною анемією / І. А. Воловик, А. В. Борисенко, А. П. Левицький // Інновації в стоматології. – 2016. – № 2(12). – С. 2-6. *Дисертантом проведено аналіз, узагальнення, формування висновків, підготовка до друку.*

9. Воловик І. А. Порівняльна пародонтопротекторна ефективність цитофлавіну і квертуліну у щурів з залізодефіцитною анемією / І. А. Воловик, А. В. Борисенко, А. П. Левицький // Вісник стоматології. – 2016. – № 3(96). – С. 2-6. *Дисертантом проведено аналіз, узагальнення, висновки, підготовка до друку.*

10. Воловик І. А. Фармакологічна композиція місцевої дії для корекції тканинної гіпоксії при комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит (експериментальне дослідження) / І. А. Воловик // Современная стоматология. – 2016. – № 5(84). – С. 86-89.

11. Петренко А. А. Гастропротекторное действие оральных аппликаций цитофлавина у крыс с железodefицитной анемией / А. А. Петренко, И. А. Воловик, А. П. Левицкий // Вісник морської медицини. – 2016. – № 3(72). – С. 37-41. *Дисертантом проведено аналіз, узагальнення, висновки, підготовка до друку.*

12. Volovik I. A. Periodontoprotective and cariesprohylactic effects of Cytoflavin and Quertulin in rats with asiderotic anemia / I. A. Volovik, A. V. Borisenko, A. P. Levitsky // Journal of Education, Health and Sport (formerly Journal of Health Sciences). – 2017. – Vol. 7. – № 8. – P. 813-822. *Дисертантом проведено аналіз, узагальнення, формування висновків, підготовка до друку.*

13. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 67883. Стаття "Обґрунтування використання нового засобу місцевої дії в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту (експериментальне дослідження, частина 2)" / І. А. Воловик, А. В. Борисенко, Т. М. Кучмеровська. – Дата реєстрації 20.09.2016.

14. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 67884. Стаття "Обґрунтування використання нового засобу місцевої дії в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту (експериментальне дослідження)" / І. А. Воловик, А. В. Борисенко, Т. М. Кучмеровська. – Дата реєстрації 20.09.2016.

15. Патент України на корисну модель № 111618, Україна 03680, МПК (2016.01), А61К 6/00, А61К 31/00. Спосіб лікування хворих на генералізований пародонтит шляхом застосування озонотерапії та фармакологічної композиції "Цитогексизол" / Воловик І. А. – Опубл. 10.11.2016, Бюл. № 21.

16. Патент України на корисну модель № 112434, Україна 03680, МПК (2016.01), А61К 31/00, А61К 9/08. Фармакологічна композиція "Цитогексизол" / Воловик І. А. – Опубл. 12.12.2016, Бюл. № 23.

Основні результати досліджень викладено і обговорено:

1. Симпозіум молодих вчених з питань дентальної імплантації та пародонтології в рамках Ювілейної конференції "Мирон Угрин збирає друзів!" (11 лютого 2016 року, м. Львів).

2. Всесвітній стоматологічний Конгрес FDI Annual World Dental Congress (7-10 вересня 2016 року, Poznan, Poland).

3. Науково-практична конференція з міжнародною участю "Гофунговські читання" (6-7 жовтня 2016 року, м. Харків).

4. VII (XIV) З'їзд Асоціації Стоматологів України та Науково-практична конференція "Стандарти стоматологічної допомоги – реалії практики та перспективи впровадження" (20-21 жовтня 2016 року, м. Львів).

5. 4-ий Національний український стоматологічний конгрес "Мультидисциплінарний підхід в діагностиці, лікуванні та профілактиці стоматологічних захворювань" (20-21 жовтня 2017 року, м. Київ).

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	16
ВСТУП	17
РОЗДІЛ 1 ГІПОКСІЯ В ПАТОГЕНЕЗІ УРАЖЕНЬ ТКАНИН ПАРОДОНТА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	27
1.1 Сучасний погляд на механізми гіпоксичної модуляції у розвитку захворювань пародонта	27
1.2 Способи корекції гіпоксії в комплексному лікуванні захворювань пародонта	39
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	47
2.1 Загальна характеристика хворих	47
2.2 Клінічні методи обстеження	48
2.3 Лабораторні методи дослідження	50
2.4 Молекулярно-генетичні методи дослідження	51
2.5 Дослідження фармакологічних препаратів на цитотоксичність	53
2.5.1 В звичайних умовах	53
2.5.2 В умовах експериментальної гіпоксії	53
2.6 Експериментальні дослідження на лабораторних тваринах за умов гіпоксії	55
2.6.1 Дослідження тканин пародонта	55
2.6.2 Дослідження загальної токсичності	57
2.7 Методи лікування	58
2.8 Методи статистичного аналізу	61
РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ЦИТОТОКСИЧНІСТЬ	62
3.1 В звичайних умовах	62
3.2 В умовах експериментальної гіпоксії	68
РОЗДІЛ 4 РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ НА ЛАБОРАТОРНИХ ТВАРИНАХ ЗА УМОВ ГІПОКСІЇ	75

4.1 Дослідження тканин пародонта	75
4.2 Дослідження загальної токсичності	79
РОЗДІЛ 5 ОСОБЛИВОСТІ ПРОЯВУ ГІПОКСИЧНИХ, СУДИННИХ ТА МЕТАБОЛІЧНО-ЕНЕРГЕТИЧНИХ ЗМІН У ХВОРИХ ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ПАРОДОНТА	83
5.1 Клінічні, лабораторні та молекулярно-генетичні показники у хворих на хронічний катаральний гінгівіт	83
5.2 Клінічні, лабораторні та молекулярно-генетичні показники у хворих на генералізований пародонтит початкового ступеня, хронічного перебігу	91
5.3 Клінічні, лабораторні та молекулярно-генетичні показники у хворих на генералізований пародонтит I ступеня, хронічного перебігу	99
РОЗДІЛ 6 ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ МЕТОДУ КОРЕКЦІЇ ГІПОКСІЇ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ПАРОДОНТА У НАЙБЛИЖЧІ ТЕРМІНИ СПОСТЕРЕЖЕННЯ	110
6.1 Клінічні, лабораторні та молекулярно-генетичні показники у хворих на хронічний катаральний гінгівіт	110
6.2 Клінічні, лабораторні та молекулярно-генетичні показники у хворих на генералізований пародонтит початкового ступеня, хронічного перебігу	123
6.3 Клінічні, лабораторні та молекулярно-генетичні показники у хворих на генералізований пародонтит I ступеня, хронічного перебігу	138
РОЗДІЛ 7 ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ПАРОДОНТА	153
7.1 Клінічні та лабораторні показники у хворих на хронічний катаральний гінгівіт	153
7.2 Клінічні та лабораторні показники у хворих на генералізований пародонтит початкового ступеня, хронічного перебігу	159

7.3 Клінічні та лабораторні показники у хворих на генералізований пародонтит I ступеня, хронічного перебігу	165
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	179
ВИСНОВКИ	193
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	195
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	197

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АОС – антиоксидантна система

АПІ – антиоксидантно-прооксидантний індекс

ВРО – вільнорадикальне окислення

ГП – генералізований пародонтит

ЗДА – залізодефіцитна анемія

ІПК – індекс периферичного кровообігу

КП_{а+пр.поверхонь} – показник каріозних та пломбованих поверхонь на апроксимальних та пришийкових ділянках зубів серед загальної кількості каріозних та пломбованих поверхонь зубів у особи

МДА – малоновий діальдегід

П/Л індекс – піруват-лактатний індекс

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

ПОЛ – перекисне окислення ліпідів

ПОС – прооксидантна система

ФК – фармакологічна композиція

ХКГ – хронічний катаральний гінгівіт

НСІ – індекс компенсації гіпоксії

HIF1 α (hypoxia-inducible factor) – гіпоксія-індуцибельний фактор

LDHA (lactate dehydrogenase) – лактатдегідрогеназа

NOS3 (endothelial NO-synthase) – ендотеліальна NO-синтаза

PGK1 (phosphoglycerate kinase) – фосфогліцераткіназа

SDHA (succinate dehydrogenase) – сукцинатдегідрогеназа

VEGFA (vascular endothelial growth factor) – фактор росту ендотелію судин

ВСТУП

Актуальність теми. Лікування захворювань пародонта є важливою проблемою стоматології, оскільки безпосередньо пов'язана з розумінням ролі мультифакторності етіологічних чинників та патогенетичних механізмів в розвитку і прогресуванні основних захворювань [8, 13, 48, 90].

Незважаючи на стрімкий розвиток сучасної пародонтології, впровадження новітніх методів, засобів та способів лікування, надзвичайно актуальною і невирішеною залишається проблема підвищення ефективності комплексного лікування хворих на гінгівіт та генералізований пародонтит (ГП) [1].

Численні наукові дослідження присвячені вивченню в тканинах пародонта вільнорадикального (ВРО) та перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і білків мембран клітин, дисбалансу в прооксидантно-антиоксидантній системі та оксидативного стресу, змінами в діяльності пероксидергічної та нітродергічної систем [102, 122, 141, 144, 148, 222].

З кожним роком продовжує зростати зацікавленість науковців до ролі гіпоксії, судинних розладів, ендотеліальної дисфункції з відповідними порушеннями місцевої гемодинаміки, а також метаболічно-енергетичних змін в патогенезі захворювань пародонта [4, 49, 86, 115, 141, 142, 196, 204, 216].

Визначна ланка гіпоксичних порушень при запальних та дистрофічно-запальних процесах в тканинах пародонта підтверджується сучасними науковими дослідженнями [199, 219, 220, 224]. Показано, що стан повноцінного кисневого забезпечення тканин пародонта є провідним у якісній реалізації фізіологічних захисних механізмів всіх структурних його елементів, оскільки переважна більшість біохімічних процесів є кисень-залежними [109]. Розвиток гіпоксії спочатку призводить до виникнення функціональних змін на етапах компенсаторно-приспосувальних реакцій, в подальшому до структурних порушень на рівні клітинних та субклітинних елементів [43]. Це зумовлює виникнення сприятливих умов для реалізації пошкоджувальної дії пародонтопатогенних чинників різного генезу [154, 169].

В спеціальній літературі є нечисленні роботи з дослідження взаємозв'язків маркерів кисневого гомеостазу з гемодинамікою та мікроциркуляцією, вільнорадикальним окисленням та метаболічно-енергетичними процесами в пародонті при різних патологічних станах. Враховуючи це, актуальним є вивчення особливостей прояву маркерів гіпоксичних розладів, судинних порушень та метаболізму в тканинах на молекулярно-генетичному рівні при різних клінічних формах захворювань пародонта.

Пошук методів корекції гіпоксії та метаболічно-енергетичних порушень в комплексному лікуванні запальних та дистрофічно-запальних захворювань пародонта спонукав до широкого використання антигіпоксантив та антиоксидантів [11, 73, 76, 97, 116]. Ведеться активна розробка та впровадження в практику як нових, так і раніше відомих, препаратів, що здатні нормалізувати кисневе забезпечення і окисно-відновні процеси, ліквідувати явища гіпоксії, покращити мікроциркуляцію та кровопостачання тканин, підвищити активність антиоксидантної системи захисту та призводити до значного клінічного ефекту [37, 51, 79, 94, 99]. Проте, їх клінічна фармакологія в стоматології та, зокрема, в пародонтології вивчена ще недостатньо [95, 98].

Поряд з фармакологічними препаратами значне місце в лікуванні займають фізіотерапевтичні методи корекції гіпоксії. Методами підвищення оксигенації тканин є киснева терапія: екзогенне уведення кисню, гіпербарична оксигенація тощо [39, 89, 117]. Провідне місце посідає озонотерапія, яку використовують практично у всіх областях медицини в Україні та світі. Проведеними до цього часу клінічними дослідженнями підтверджено високу ефективність озонотерапії при лікуванні різноманітних захворювань. За даними літературних джерел, озонотерапія з успіхом може замінювати антимікробні препарати при лікуванні запальних та інфекційних процесів різної етіології [150]. Може бути застосована як монотерапія або добре доповнювати та підсилювати методи традиційного лікування, підвищуючи його ефективність [3, 38, 59, 80, 82, 106, 145, 175].

Виявлення значимості ролі гіпоксичних та метаболічно-енергетичних порушень при різних клінічних формах захворювань пародонта представляє

великий практичний інтерес та визначає необхідність розроблення нових ефективних методів їх корекції в комплексному лікуванні. Враховуючи вищезазначене, перспективним є застосування озонотерапії та фармакологічної композиції (ФК) з антигіпоксантом метаболічного типу дії в комплексному лікуванні хворих із захворюваннями пародонта.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри терапевтичної стоматології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця згідно планом МОЗ України на тему: "Інноваційні підходи до діагностики та лікування твердих тканин зубів, захворювань пародонта та слизової оболонки порожнини рота" (номер державної реєстрації 0114U001355). Автор є безпосереднім виконавцем окремого фрагменту досліджень зазначеної теми.

Мета та завдання дослідження. Метою дослідження є підвищення ефективності комплексного лікування хворих молодого віку із захворюваннями пародонта шляхом клініко-експериментального обґрунтування та розробки методу корекції гіпоксії у тканинах пародонта на основі використання озонотерапії та фармакологічної композиції.

Для досягнення поставленої мети було визначено наступні завдання:

1. Вивчити особливості клінічних проявів та маркерів гіпоксичних, циркуляторних, та метаболічно-енергетичних змін у хворих молодого віку на хронічний катаральний гінгівіт (ХКГ) та генералізований пародонтит початкового і I ступеня, хронічного перебігу.

2. Обґрунтувати та розробити нову фармакологічну композицію для корекції гіпоксії в комплексному лікуванні хворих із захворюваннями пародонта шляхом визначення її цитотоксичних та антигіпоксичних властивостей на культурі клітин епітеліального походження.

3. Визначити ефективність розробленої фармакологічної композиції в умовах експериментальної гіпоксії на лабораторних тваринах.

4. Розробити раціональну патогенетично спрямовану лікувальну схему корекції гіпоксії шляхом застосування озонотерапії та нової фармакологічної композиції в комплексному лікуванні хворих на хронічний катаральний гінгівіт та генералізований пародонтит.

5. Оцінити ефективність розробленої схеми корекції гіпоксії в комплексному лікуванні хворих молодого віку на хронічний катаральний гінгівіт та генералізований пародонтит у найближчі та віддалені терміни спостереження.

6. Розробити практичні рекомендації щодо заходів по комплексному лікуванню і диспансерному спостереженню хворих на хронічний катаральний гінгівіт та генералізований пародонтит.

Об'єкт дослідження – показники клінічних, рентгенологічних, функціональних, біохімічних, молекулярно-генетичних методів дослідження тканин пародонта та ротової рідини у хворих на хронічний катаральний гінгівіт та генералізований пародонтит початкового–І ступеня, хронічного перебігу; показники біохімічних методів дослідження тканин пародонта, крові, шлунку лабораторних тварин; показники життєздатності культури клітин.

Предмет дослідження – вплив запропонованої схеми корекції гіпоксії в комплексному лікуванні хворих на хронічний катаральний гінгівіт та генералізований пародонтит початкового–І ступеня, хронічного перебігу; цитотоксичність та властивості запропонованої фармакологічної композиції в експерименті.

Методи дослідження:

клінічні – для визначення клінічної та індексної оцінки пародонтального та гігієнічного статусів;

рентгенологічні – для оцінки стану кісткової тканини альвеолярних відростків;

функціональні – для визначення стійкості та проникності судинної стінки тканин пародонта;

біохімічні – для вивчення маркерів ПОЛ, антиоксидантної системи (АОС) та метаболічного стану ротової порожнини;

молекулярно-генетичні – для вивчення маркерів гіпоксії, дисфункції ендотелію судин та метаболічно-енергетичних процесів в пародонті;

цитологічні (*in vitro*) – для вивчення цитотоксичності фармакологічних препаратів та нової ФК в різних концентраціях, співвідношеннях та термінах часової експозиції; вивчення антигіпоксичних властивостей запропонованої ФК в умовах експериментальної гіпоксії;

експериментальні (*in vivo*) – для визначення впливу запропонованої ФК на лабораторних тваринах в умовах експериментальної гіпоксії;

статистичні – для оцінки вірогідності отриманих результатів дослідження.

Експериментальні та клінічні дослідження проведено з дотриманням біоетичних норм (протокол засідання Комісії з питань етики НМУ імені О. О. Богомольця № 99 від 28.12.2016 року).

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше визначено характерні для різних форм захворювань пародонта особливості маркерів гіпоксії, дисфункції ендотелію судин, прооксидантно-антиоксидантної системи та метаболічно-енергетичних процесів в тканинах пародонта і ротовій рідині та проведено кореляційний аналіз.

Вперше запропоновано індекс компенсації гіпоксії (НСІ – hypoxia compensation index) для визначення характеру гіпоксичних уражень тканин пародонта при різних клінічних формах захворювання, рівня вираженості компенсаторно-приспосувальних реакцій в умовах гіпоксії та запалення, оцінки ефективності комплексного лікування.

Вперше експериментально *in vitro* на культурі клітин епітеліального походження тестами цитотоксичності обґрунтовано та розроблено нову ФК, до складу якої входить Цитофлавін, Хлоргексидин та Метронідазол. Визначено оптимальні концентрації та співвідношення її препаратів, показано відсутність у неї цитотоксичної дії. За умов експериментальної гіпоксії доведено значні антигіпоксичні властивості нової фармакологічної композиції "Цитогексизол".

За даними результатів біохімічних досліджень на експериментальній моделі гіпоксії у лабораторних тварин *in vivo* показано цитопротекторні, антиоксидантні,

антибактеріальні та метаболічні властивості запропонованої ФК. На підставі результатів лабораторних досліджень за умов гіпоксії визначено, що її застосування призводило до значного підвищення показників АОС захисту, зниження показників запалення і оксидативного стресу, а також ефективної нормалізації енергетично-метаболічних процесів.

Вперше на підставі біохімічних показників дослідження на загальну токсичність доведено відсутність негативної дії компонентів ФК на організм та тканини пародонта лабораторних тварин.

Вперше обґрунтовано та розроблено раціональну патогенетично спрямовану лікувальну схему корекції гіпоксії в комплексному лікуванні хворих із захворюваннями пародонта. Схема передбачає проведення процедури професійної гігієни та курсу озонотерапії у хворих на ХКГ, а також курсу озонотерапії та ФК "Цитогексизол" у хворих на ГП.

За даними результатів клініко-лабораторних досліджень показано високий терапевтичний ефект лікувальної схеми корекції гіпоксії у найближчі та віддалені терміни спостереження. Застосування схеми ліквідує явища гіпоксії, нормалізує функцію судинного ендотелію, покращує оксигенацію та мікроциркуляцію, підвищує активність антиоксидантної системи, нормалізує метаболічно-енергетичні процеси. Це призводить до подовження термінів ремісії гінгівіту та стабілізації дистрофічно-запального процесу в пародонті.

Розроблено диференційовані підходи щодо заходів та строків проведення підтримуючої терапії у хворих, залежно від клінічної форми захворювань пародонта.

Пріоритетність дисертаційних досліджень підтверджено Патентами України на корисну модель "Фармакологічна композиція "Цитогексизол" (№112434 від 12.12.2016 р.) та "Спосіб лікування хворих на генералізований пародонтит шляхом застосування озонотерапії та фармакологічної композиції "Цитогексизол" (№111618 від 10.11.2016 р.).

Практичне значення результатів дослідження. На підставі отриманих результатів фундаментальних досліджень особливостей прояву гіпоксії, судинних

та метаболічно-енергетичних порушень в тканинах пародонта при різних формах захворювань пародонта встановлено доцільність застосування озонотерапії та фармакологічних препаратів, дія яких патогенетично спрямована на ліквідацію явищ гіпоксії.

Для практичного застосування запропоновано ФК "Цитогексизол", до складу якої входить антигіпоксанта метаболічного типу дії Цитофлавін та протимікробні препарати Хлоргексидин і Метронідазол. Дана композиція володіє антигіпоксичними, цитопротекторними, антиоксидантними, метаболічними та протимікробними властивостями завдяки компонентам, що входять до її складу.

Розроблено і впроваджено в практику нову лікувальну схему корекції гіпоксії в комплексному лікуванні хворих із захворюваннями пародонта, яка передбачає проведення процедури професійної гігієни та курсу озонотерапії у хворих на ХКГ, а також курсу озонотерапії та нової ФК "Цитогексизол" у хворих на ГП.

Схема дозволяє підвищити ефективність лікування хворих на ХКГ та ГП. Застосування цієї схеми призвело до ліквідації гіпоксії, покращення кровопостачання та оксигенації, нормалізації функції судинного ендотелію та місцевої гемодинаміки, підвищення активності АОС захисту, оптимізації метаболічно-енергетичних процесів в тканинах пародонта та достовірного подовження періодів ремісії гінгівіту та ГП.

Рекомендовано проводити підтримуючу терапію за запропонованою схемою хворим на ХКГ один раз на рік, хворим на ГП – один раз у півроку.

Впровадження в практику. Результати наукових положень, клінічних та експериментальних розробок дисертаційного дослідження запроваджено у навчальний процес кафедри терапевтичної стоматології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (м. Київ), Вищого державного навчального закладу України "Українська медична стоматологічна академія (м. Полтава), Харківського національного медичного університету (м. Харків), кафедри стоматології №1 Донецького національного медичного університету МОЗ України (м. Лиман).

Розроблений метод корекції гіпоксії в комплексному лікуванні хворих із захворюваннями пародонта апробовано і запроваджено у практичну діяльність Стоматологічного медичного центру Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (м. Київ), відділення стоматології Клініки медичної академії (м. Дніпро), КМУ "Стоматологічна поліклініка №1" (м. Краматорськ), лікувально-профілактичного відділення КЗ "Криворізька міська клінічна стоматологічна поліклініка № 1" ДОР" (м. Кривий Ріг), лікувально-профілактичного відділення № 1 КЗ "Криворізька міська стоматологічна поліклініка № 5" ДОР" (м. Кривий Ріг), "Кіровоградська обласна стоматологічна поліклініка" (м. Кропивницький), ДУ "Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України" (м. Одеса), КУ "Полтавський обласний центр стоматології – стоматологічна клінічна поліклініка" (м. Полтава), відділення терапевтичної стоматології УСЦ ХНМУ (м. Харків).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням автора, виконаним на кафедрі терапевтичної стоматології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця під керівництвом доктора медичних наук, професора А. В. Борисенка. Автором спільно з науковим керівником обрано й обґрунтовано напрям наукового дослідження, визначено мету і завдання дослідження, наукову новизну, практичне значення отриманих результатів, сформульовано висновки та розроблено практичні рекомендації.

Автором особисто проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз літературних джерел за визначеною темою, клінічне обстеження та комплексне лікування хворих на ХКГ та ГП, статистичний аналіз отриманих даних, аналіз і узагальнення результатів клінічних, рентгенологічних, лабораторних та експериментальних досліджень. Під керівництвом наукового керівника дисертант безпосередньо брав участь у розробці та впровадженні нової методики корекції гіпоксії в комплексному лікуванні хворих із захворюваннями пародонта. Автором самостійно написано усі розділи дисертації. Спільно з науковим керівником забезпечено впровадження результатів дисертаційної роботи у клінічну практику та навчальний процес, зроблено наукові доповіді та публікації.

Клініко-рентгенологічні дослідження проведено на кафедрі терапевтичної стоматології (зав. кафедри – д.мед.н., проф. А. В. Борисенко) та базі СМЦ НМУ імені О. О. Богомольця (директор – д.мед.н., проф. А. В. Копчак).

Експериментальні дослідження на лабораторних тваринах проведено на відповідній базі (зав. лабораторії – член-кор. НАМН України, д.біол.н., проф. А. П. Левицький) ДУ "Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України" (директор – д. мед. н., проф. С. А. Шнайдер).

Експериментальні цитологічні дослідження (*in vitro*) та біохімічні дослідження проведено на відповідній базі (провідний науковий співробітник – д.біол.н., проф. Т. М. Кучмеровська) Інституту біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України (директор – д.біол.н., академік НАН та НАМН України С. В. Комісаренко).

Молекулярно-генетичні дослідження проведено на базі лабораторії нейробіохімії (провідний науковий співробітник – к.біол.н., начальник відділу І. Г. Васильєва) Інституту нейрохірургії ім. А. П. Ромоданова НАМН України (директор – академік НАМН України Є. Г. Педаченко).

Вклад дисертанта у всіх спільних роботах, які опубліковані на основі матеріалів дисертації, є переважаючим та складає більше 70%.

Апробація результатів дисертації. Основні результати досліджень викладено і обговорено на науково-практичних конференціях з міжнародною участю: симпозіумі молодих вчених з питань дентальної імплантації та пародонтології в рамках Ювілейної конференції "Мирон Угрин збирає друзів!" (11 лютого 2016 року, м. Львів), Всесвітньому стоматологічному Конгресі FDI Annual World Dental Congress (7-10 вересня 2016 року, Poznan, Poland), "Гофунговські читання" (6-7 жовтня 2016 року, м. Харків), VII (XIV) З'їзді Асоціації стоматологів України та науково-практичній конференції "Стандарти стоматологічної допомоги – реалії практики та перспективи впровадження" (20-21 жовтня 2016 року, м. Львів), 4-му Національному українському стоматологічному конгресі "Мультидисциплінарний підхід в діагностиці, лікуванні та профілактиці стоматологічних захворювань" (20-21 жовтня 2017 року, м. Київ).

Дисертаційну роботу апробовано на засіданні кафедри терапевтичної стоматології НМУ імені О. О. Богомольця, на засіданні апробаційної міжкафедральної ради "Стоматологія" та профільних кафедр стоматологічного факультету НМУ імені О. О. Богомольця.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 12 наукових праць: 10 – у вітчизняних фахових виданнях рекомендованих ДАК МОН України (1 – одноосібно), 1 – у зарубіжному виданні, 1 – у вигляді тез у збірнику матеріалів III Міжнародної науково-практичної конференції (North Charleston, USA). Отримано два Патенти України на корисну модель, два Свідоцтва про реєстрацію авторського права. Розроблено 23 акти впровадження.

Структура і обсяг дисертації. Дисертаційна робота написана українською мовою на 222 сторінках друкованого тексту (основний текст роботи викладено на 125 сторінках) та складається зі вступу, огляду літератури, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел. Дисертацію ілюстровано 62 таблицями та 45 рисунками. Список використаних джерел літератури містить 235 джерел, з них 104 вітчизняних і 131 зарубіжних публікацій (138 – кирилицею, 97 – латиницею).

РОЗДІЛ 1

ГІПОКСІЯ В ПАТОГЕНЕЗІ УРАЖЕНЬ ТКАНИН ПАРОДОНТА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Сучасний погляд на механізми гіпоксичної модуляції у розвитку захворювань пародонта

"Кисневий гомеостаз представляє організовуючий принцип для розуміння метазоанової еволюції, розвитку, фізіології і патобіології"

Semenza G.L., 2012 [216]

Інтенсивне вивчення ролі дефіциту кисню в розвитку різних патологічних станів почалося ще на початку минулого століття. На сьогодні існує ряд сучасних класифікацій гіпоксії за походженням, поширеністю, ступенем важкості, швидкістю розвитку і тривалістю [43].

При усіх типах гіпоксії мають місце мобілізація і значне витрачання енергетичних ресурсів організму, дефіцит макроергів АТФ при одночасному підвищенні концентрації продуктів його гідролізу – АДФ і АМФ. Зміни обміну речовин при гіпоксії передусім спостерігаються з боку вуглеводного обміну: посилюються гліколіз і глікогеноліз, що призводить до наростання рівня лактату, падіння вмісту глікогену. Надлишок молочної та інших органічних кислот сприяє розвитку метаболічного ацидозу. Порушуються процеси мембранного транспорту. Пригнічується синтез і посилюється катаболізм білків. Вважається, що в нормі аеробний гліколіз являється джерелом 80% енергії, що використовується в життєдіяльності, а 20% припадає на анаеробний гліколіз [75].

Гіпоксія, як і запалення, є найбільш поширеним типовим патологічним процесом, який має дві стадії розвитку: компенсації та декомпенсації. Саме завдяки компенсаторно-приспосувальним реакціям виявляється можливим підтримувати нормальне тканинне дихання та енергоутворення. Особливо на ранніх етапах адаптаційних змін в системі утилізації кисню принципово важливим є: посилення здатності тканинних ферментів утилізувати кисень, підтримувати рівень окисних процесів, якісні зміни цитохромоксидази, в наслідок

чого підвищується її спорідненість з киснем; відбувається перехід на більш ефективне економне використання енергії окисних процесів та посилення процесів безкисневого гліколізу [43, 78].

Ушкодження і захист під час гіпоксії тісно пов'язані, оскільки зниження напруження кисню (pO_2) у крові є початковою ланкою компенсаторного пристосування. Однак ці механізми мають визначену межу функціональних резервів. Тому з часом вони змінюються стадією виснаження та декомпенсації, що призводить до значних функціональних та структурних порушень.

Згідно сучасним уявленням, гіпоксія є своєрідним ключем до розшифрування тонких молекулярних механізмів адаптаційних реакцій клітин шляхом індукції експресії кисень-залежних транскрипційних факторів (HIF, MTF-1, NF- κ B, c-Fos, c-Jun) [92, 189, 199]. Вона дає можливість глибше зрозуміти молекулярні механізми перебігу як фізіологічних, так і низки патологічних процесів в організмі, та формування відповідних компенсаторно-пристосувальних реакцій. Гіпоксія є одним із потужних індукторів експресії великої групи генів, у тому числі генів, які контролюють гліколіз, ангиогенез і процеси проліферації, що сприяє виживанню клітин за умов зниженого рівня кисню.

Важливу роль у здійсненні пристосування до гіпоксії та у розвитку механізмів як негайної, так і довготривалої адаптації відіграє ідентифікований G. L. Semenza в університеті Балтиморі (США, 1992 рік) кисневочутливий протеїновий комплекс – гіпоксія-індуцибельний фактор HIF [212, 216]. Разом з іншими транскрипційними факторами, чутливими до гіпоксії, такими як металотранскрипційний фактор (metal transcription factor - MTF1), ядерний фактор κ B (nuclea factor - NF κ B), c-Fos і c-Jun, AP-1, c/EBP ρ , Egr-1 та інші, HIF вважають провідним регулятором транскрипції генів ссавців, відповідальних за реакцію на дефіцит кисню. Він активується у фізіологічно важливих місцях регуляції кисневих шляхів, забезпечуючи швидкі та адекватні відповіді на гіпоксичний стрес [10, 160, 179].

Комплекс HIF являється гетеродимером, що складається з однієї альфа-субодиниці (HIF- α) і однієї бета-субодиниці (HIF- β). HIF- α існує у вигляді

ізоформ HIF-1 α , HIF-2 α і HIF-3 α з різними біологічними властивостями. Субодиниця HIF-1 α кисень-чутлива та є мішенню для залежних від кисню сигнальних шляхів. Субодиниця HIF- β названа aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator (ARNT/HIF-1 β), являється кисень-нечутливим конститутивним ядерним протеїном, який має різних партнерів димеризації в інших системах генної регуляції [229].

У своїй структурі HIF-1 α та HIF-2 α мають основну ділянку типу "спіраль-петля-спіраль" (bHLH, basic helix-loop-helix), два Per/Arnt/Sim (PAS) домени; залежний від кисню домен деградації (oxygen-dependent degradation domain ODD), який включає в себе N-кінцевий домен трансактивації (NAD або TAD-N) та C-кінцевий домен трансактивації (CAD або TAD-C). Наявність домену β HLH визначає приналежність до великої родини димерних еукаріотичних факторів транскрипції, у яких домен HLH відповідає не лише за димеризацію та зв'язування зі специфічними послідовностями ДНК, а й за взаємодію з РНК-полімеразою. HIF-3 α має подібну структуру, але в ній відсутній CAD домен. Локалізація ядерного сигналу на C-термінальному кінці HIF1 α дозволяє йому переміщуватись із цитоплазми в ядро, де він формує активний HIF-1-комплекс. Таким чином, кількість білку HIF1 α в ядрі обмежена та визначає функціональну активність HIF-1-комплексу.

За нормального рівня кисню в клітинах активність транскрипційного комплексу HIF є надзвичайно малою через низький рівень протеїну HIF-1 α , який постійно розщеплюється. В умовах гіпоксії його кількість різко зростає, причому переважно за рахунок блокади його деградації [166, 170]. За фізіологічних умов концентрація HIF підтримується на низькому рівні в першу чергу завдяки двом незалежним шляхам проліл та аспарагін гідроксилювання.

Наявність кисню запускає гідроксилювання пролінового залишку HIF- α кисень-залежного домену деградації ODD. Цей процес каталізується родиною внутрішньоклітинних пролінгідролаз PHD. Наявність кисню також запускає гідроксилювання аспарагінового залишку C-термінального домену трансактивації (C-TAD) HIF-1 α , чим блокує взаємодію з ко-активатором транскрипції p300/CBP.

Цей процес каталізується специфічною аспарагінгідроксилазою FHN-1 (factor-inhibiting HIF-1) [152, 188]. В результаті чого, за присутності кисню, активні ферменти PHD і FHN інактивують HIF, тим самим блокуючи опосередковану HIF генну транскрипцію. В умовах гіпоксії PHD і FHN інактивуються, що призводить до стабілізації HIF1 α і активації C-TAD, який здатен формувати ДНК-зв'язаний гетеродимер з конститутивною HIF- β субодиницею в ядрі клітини та посилювати ко-активатор p300/CBP. Отже, обидві HIF- α і HIF- β субодиниці зазнають швидкої гіпоксичної білкової стабілізації та приєднуються до ідентичної мішені в послідовності ДНК. Цей механізм запускає експресію інших гіпоксія-залежних генів, таких як еритропоетин, судинний ендотеліальний фактор росту VEGF тощо [123].

Відомо, що альфа-субодиниці мають структурно подібні ДНК-зв'язуючі сайти, але відрізняються за трансактиваційними доменами, а це означає, що вони можуть мати унікальні гени-мішені. Тому HIF посилює експресію генів шляхом взаємодії зі специфічними регуляторними нуклеотидними послідовностями 6-bp[5'-(C/G)(A/T)CGTG(G/C)(G/C/T)-3'], так званими HIF-залежними регуляторними елементами (hypoxia responsible element, HRE). Вони містяться у регуляторних ділянках ряду генів, наприклад, що кодують VEGF, NO-синтазу NOS, ендотелін-1 ET1, альдолазу-A, фосфогліцераткіназу-1 PGK, фосфофруктокіназу-1, енолазу-1, лактатдегідрогеназу LDH [142, 168, 214]. На сьогодні відомо, що HIF відповідає за регуляцію більше 70 генів-мішеней [77, 167, 190].

Активність HIF-1 сприяє синтезу захисних факторів біологічних рідин організму, підвищує їх бактерицидну активність, забезпечує посилення реакцій вродженого імунітету на бактеріальну інфекцію. HIF-1 регулює синтез важливих молекулярних ефекторів імунного захисту, включаючи гранульовані протеази, антимікробні пептиди, оксид азоту (NO), TNF. Даний факт свідчить о значній життєво важливій функції HIF-1 у вродженому імунітеті, на противагу його впливам за умов гіпоксії [211].

Гіпоксія сприяє накопиченню HIF1 α , який відіграє важливу роль в запуску транскрипційної активності генів, що кодують синтез чинників проангіогенезу, у

тому числі VEGF [161]. До стимуляторів неоангіогенезу відносять васкулоендотеліальний фактор росту VEGF, фактор росту фібробластів FGF, епідермальний фактор росту EGF, ангіогенін, трансформуючі фактори росту TGF- α , TGF- β , тромбоцитарний фактор росту PDGF, NO, інсуліноподібний фактор росту-1 IGF-1, інтерлейкін-8, неспецифічні фактори – матриксні металопротеїнази MMPs. Ці фактори впливають на ангіогенез та васкуляризацію, тим самим адаптуючи тканини до умов гіпоксії. Суттєвим пристосуванням під час гіпоксії вважають підвищення експресії NO-синтази, яка продукує оксид азоту (NO), оскільки він є вазоактивною речовиною й регулятором багатьох функцій. Інгібіторами ангіогенезу вважаються: ендостатин, розчинні рецептори VEGF (sVEGFR), ангіостатин (фрагмент плазміногену), тромбоспондин, рестин, вазостатин, інгібітори MMP (TIMP-1, TIMP-2). Всі етапи неоангіогенезу регулюються факторами росту, що продукуються ендотеліоцитами, тканинними базофілами (тучними клітинами) та макрофагами. Самим потужним стимулятором неоангіогенезу вважають васкулоендотеліальний фактор росту VEGF. Він являє собою гетеродимерний глікопротеїн з молекулярною масою від 34 до 42 кДа. Виділяють деякі ізоформи VEGF: VEGF-A: VEGF121, VEGF165, VEGF183, VEGF189, VEGF206, VEGF-B, -C, -D та плацентарний фактор росту PlGF. Для епітеліальних клітин судин VEGF є потенційним мітогеном, а через зв'язок з NO-синтазою сприяє вазодилатації, а також активації та міграції моноцитів [139, 141, 158, 201, 205, 227].

Синтез оксиду азоту каталізується групою металоферментів - синтаз оксиду азоту, або NO- синтаз NOS, досить селективних по своєму субстрату. Синтез NO може відбуватися лише з L- аргініну, L- гомоаргініну, NG- метилL- аргініну. NO-синтази використовують кисень і NADPH та окислюють аміногрупу в гуанідиновому залишку цієї амінокислоти, внаслідок чого вивільняється оксид азоту, а аргінін перетворюється на цитрулін. Виділяють 3 ізоформи NO-синтаз: ендотеліальна (eNOS або NOS3), нейрональна (nNOS) та індукцибельна (iNOS). Відповідні гени картовані в геномі людини на 7, 12, і 17-й хромосомах. eNOS і nNOS – конститутивні ферменти, які завжди є присутніми в тканинах, навіть і в

неактивній формі. Активууючись, ферменти зв'язують іони кальцію і кальмодулін, здійснюючи, таким чином регуляцію численних клітинних процесів. На відміну від eNOS і nNOS, активність iNOS не регулюється рівнем внутрішньоклітинного кальцію [50]. iNOS грає провідну патофізіологічну роль в реалізації цитотоксичних функцій активованих макрофагів. Ендотеліальні фактори являють собою кінцеву ланку нейрогенної та гуморальної регуляції, де ці механізми реалізуються на клітинному рівні та моделюють внутрішньоклітинні біохімічні процеси. Окрім вазодилатуючої дії NO модулює вивільнення вазоактивних медіаторів, інгібує адгезію лейкоцитів, бере участь в регулюванні ремоделювання судинної стінки, пригнічує адгезію та агрегацію тромбоцитів, інгібує міграцію та проліферацію гладком'язевих клітин стінок судин, має ангіопротекторні властивості, виявляє антиоксидантну та антимікробну ефективність. NO може інгібувати експресію численних прозапальних цитокінів у лімфоцитах, еозинофілах, моноцитах і інших клітинах, включаючи IL-1 β , ФНП- α , а також IL-6, ІФН- γ [126, 136]. З іншої сторони, основними реактивними формами NO, які при надлишковому синтезі або вступі в реакцію із супероксидним аніон-радикалом призводять до стану нітрузоактивного та оксидативного стресу, є діазоттриоксид і пероксинітрит. Останній опосередковує цитотоксичні ефекти NO, є інгібітором мітохондральних функцій і прооксидантом, ушкоджує ліпіди, білки, ДНК. Негативні впливи NO реалізуються його надлишковою продукцією, що активує процеси ПОЛ чи інші механізми тканинного ушкодження. Це, зокрема, може спостерігатися за вираженої патології пародонта [50].

Ендотеліальну eNO-синтазу відносять до конститутивної ізоформи, але рівень її генної експресії може змінюватися у відповідь на деякі чинники при патологічних станах. На сьогодні існують суперечливі дані про рівень її експресії за різних умов. На думку В. І. Горбачова та В. В. Ковальова естроген, цГМФ та фактор росту фібробластів стимулюють, а окислені ліпопротеїди низької щільності, фактор некрозу пухлини, ліпополісахариди та умови гіпоксії навпаки, пригнічують експресію eNO-синтази [32]. В. М. Зубачик вважає, що підвищення концентрації NO при пародонтиті спричинено підвищенням рівня iNOS експресуючих клітин під час запалення пародонтальних тканин [50].

Враховуючи важливу біорегуляторну роль оксиду азоту в організмі, порушення в нітроксидергічній системі є ключовою ланкою в патогенезі ендотеліальної дисфункції, яку розглядають як дисбаланс між медіаторами, оскільки ендотелій регулює стабільність системи гемоваскулярного гомеостазу в нормі і при патологічних процесах.

З іншої сторони, ядерні фактори транскрипції регулюють експресію запальних цитокінів, імунорецепторів і молекул клітинної адгезії. Під впливом гіпоксії відбувається активація ядерних чинників транскрипції, що призводить до посилення продукції прозапальних цитокінів (ІЛ-1b, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-12, ІЛ-18, ФНП-а, ФНО-b), хемокінів (GRO a, GRO b, GRO g, ІЛ- 8), адгезинів (E-селектину, адгезивних молекул ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1, ELAM) гострофазових білків, ко-стимулюючих молекул CD80, CD86 на антигенпрезентуючих клітинах, індукцибельних ферментів NO-синтази і запуск синтезу матричних металопротеїназ [44].

Відомо, що гіпоксія змінює потенціал факторів, які регулюють проліферацію і диференціацію пухлинних клітин, що може запустити механізми прогресування раку [95, 151, 162, 180, 182, 185, 208]. Існують дані, що табакокуріння і хронічний прийом алкоголю посилюють експресію HIF [159, 169, 191, 234].

Роль гіпоксії в патогенезі багатьох патологічних станів в організмі людини висвітлена численними дослідженнями. Зокрема, роль HIF досить широко описана при багатьох запальних та онкологічних захворюваннях різних органів та систем: травної системи, дихальної, нервової тощо [147, 149, 157, 165, 171, 172, 174, 178, 183, 184, 194, 198, 206, 207, 213, 215, 217, 218, 221, 223]. Проте, мало відомо про роль та біологічні функції HIF, його генів-мішеней в фізіології тканин пародонта та їх участь у розвитку захворювань пародонта.

На даний час чітко доведено, що основною ланкою етіопатогенезу ураження пародонта є порушення мікробного біоценозу внаслідок розвитку зубної біоплівки [5, 33, 36, 103, 133]. Поряд з цим, одну з провідних ролей у розвитку запальних та дистрофічно-запальних захворювань пародонта відводять гіпоксії, яка проявляється в значній зміні напруги кисню в яснах [84]. Гіпоксія пародонта

пов'язана в першу чергу з морфо-функціональними особливостями судин мікроциркуляторного русла та характером гемодинаміки в них. Підвищення тонуусу судин та спазм призводять до зниження числа функціонуючих капілярів в яснах, збільшення часу дифузії кисню з судин у тканини. Внутрішньосудинні зміни можуть виражатись у прискоренні або уповільненні кровоплину, реологічними змінами крові, зміні просвіту судин, утворенні мікротромбів і мікроемболів, зміні тиску в різних відділах мікроциркуляторної одиниці, адгезії формених елементів крові до внутрішньої ендотеліальної вистилки мікросудин та порушень їхньої функції [163]. Ще в роботах А. П. Канканяна і В. К. Леонтьєва показано, що порушення гемоендотеліального балансу є початком, сприяють розвитку та набуттю процесом ураження пародонта постійного характеру [74]. Н.А Колесова, Г.М. Вишняк (1974) і А.М. Політун (1983) вважали, що окисно-відновний потенціал, який характеризує окислювально-відновні процеси в тканинах, знижується при захворюваннях пародонта [111].

М. Ф. Данилевський (1980) та Н. А. Колесова (1983) вважали, що в тканинах пародонта і ротовій рідині постійно виявляються симптоми активності анаеробного гліколізу та порушення тканинного дихання [35, 60]. Не дивлячись на те, що гліколіз дає малий вихід енергії, в умовах гіпоксії він є єдиним джерелом для підтримання життєдіяльності клітин. Г. Ф. Білоклицька (1996) виділяє чотири провідні клініко-біохімічні варіанти розвитку генералізованого пародонтиту: перекисний, піруватний, лактатний та змішаний [4]. В роботах Н. А. Колесової показано, що в тканинах пародонта першочергово виникає циркуляторна гіпоксія. В подальшому підключається тканинна, та обидва типи гіпоксії відіграють вагомий роль в патогенезі захворювання [61]. На її думку, явища гіпоксії спостерігаються вже на доклінічній стадії захворювання, посилюючись з його розвитком. За поглядами Н. В. Жижиної та О. О. Прохончукова, явища гіпоксії проявляються на більш пізніх етапах розвитку патологічних процесів в пародонті [42].

В науковій літературі зустрічаються лише поодинокі публікації щодо дослідження молекулярних механізмів гіпоксичних змін та, відповідних їм,

компенсаторно-приспосувальним реакціям до змін кисневого гомеостазу при різних клінічних формах захворювань пародонта. Інформація в даних публікаціях стосуються переважно експериментальних досліджень *in vivo* або *in vitro*.

К. Noguchi, Y. Miwa, M. Sunohara та співавтори (2011 рік) проводили аналіз розподілу судин та факторів росту в ясенній тканині людини, пов'язаний з глибиною зондування пародонта. Зразки тканин ясен брали з невеликої кількості біопсійного матеріалу: проба з глибокою зондування (GSD) <2 мм (група 1), від 2 до 4 мм (група 2) і > 4 мм (група 3). Вони встановили, що рівень VEGF-R2, CD31 та HIF був вищим у тканині групи 2, ніж в групі 1, а VEGF у групі 3 також був вищим, ніж у групі 1. Різні рівні мРНК маркерів цих груп можуть відображати судинний стан тканин ясен, заснований на GSD. VEGF-R2 та HIF також вказують на наявність видовженої кровоносної судини в тканині ясен. На ранній стадії ангиогенезу VEGF-R2 призводить до експресії VEGF, а HIF-1 підвищує експресію VEGF у відповідь на гіпоксію [197].

J. P. Li та співавтори (2012 рік) показали, що бактеріальні ліпополісахариди (ЛПС) та клітинна гіпоксія пов'язані з пародонтитом. Вони можуть як окремо, так і в комбінації, призводити до накопичення і активації HIF-1 в фібробластах HGF *in vitro* [181].

Y. S. Kim, S. I. Shin, K. L. Kang та співавтори (2012 рік) досліджували ефекти, а також шляхи сигналізації нікотину та ліпополісахариду (LPS) на експресію HIF-1 α та вироблення його генів-мішеней, включаючи циклооксигеназу-2 (COX-2), похідні простагландинів E2 (PGE 2), MMP-2 та MMP-9 в клітинах PDLC. Вони показали, що LPS та нікотин синергічно індукували утворення PGE2, MMP-2, MMP-9 та збільшували експресію білків MMP-2, MMP-9, COX-2 та HIF-1 α . Інгибування активності HIF-1 α помітно ослабляло вироблення стимульованих LPS- та ніотином PGE2 і MMPs, а також експресію COX-2. Крім того, попередня обробка інгібіторами COX-2, p38, позаклітинної кінази, Jun N-термінальної кінази, протеїнкінази C, фосфатидилінозитол-3-кінази та ядерного фактора-каппаВ знизил експресію індуковану ніотином, LPS і COX-2- HIF-1 α , а також активність PGE2 та MMPs. Ці дані демонструють нові механізми, за допомогою яких нікотин і LPS сприяють

руйнуванню тканини пародонта. Вони надають додаткові докази того, що HIF-1 α є потенційною мішенню при захворюваннях пародонта, пов'язаних із курінням та зубною бляшкою [169].

T. Watanabe, A. Yasue, E. Tanaka (2014 рік) вивчали вплив HIF-1 α на експресію опосередкованих TGF- β 1 генів, включаючи колаген типу I, періостину та α -гладком'язевого актину (SMA) у клітинах PDL людини. Встановлено, що TGF- β 1 індукує експресію HIF-1 α як у рівнях мРНК, так і білків. Експресія індукованих TGF- β 1 колагену типу I, періостину та α -SMA була пригнічена навіть при стимуляції TGF- β 1, коли HIF-1 α був інгібований. Отже, встановлена фізіологічна роль HIF-1 α , який необхідний для експресії колагену типу I, періостину та α -SMA в клітинах PDL людини [230].

L. Gölz, S. Memmert та співавтори (2015 рік) вивчали сигнальні шляхи, в активованих ліпополісахаридом *P. gingivalis* (LPS-PG) та гіпоксією в клітинах періодонтальної зв'язки (PDL). Вони проаналізували експресію ядерного фактору-капа В (NF- κ B), HIF-1, інтерлейкіну IL-1 β , матричної металопротеїнази-1 (MMP-1) та фактора росту судинних ендотелій (VEGF) у клітинах PDL на рівні мРНК та білка. Це було досягнуто за допомогою імуногістохімічних досліджень здорових та запалених тканин пародонта. Виявлено залежні від часу ефекти LPS-PG та гіпоксії при активації NF- κ B та HIF-1 α в клітинах PDL з подальшим підвищенням експресії IL-1 β , MMP-1 та VEGF. Імуногістохімічні дослідження зразків тканин з гінгівітом та пародонтитом показали збільшення імунореактивності NF- κ B, HIF-1 та VEGF відповідно до прогресування захворювання, що підтвердило важливість результатів *in vitro*. На закінчення, в даному дослідженні підкреслюється значення NF- κ B, HIF-1 α та їх генів-мішеней VEGF, IL-1 β та MMP-1 у *P. gingivalis* та індукованих гіпоксією запальних процесах пародонта [154].

B. Wang та співавтори (2015 рік) дослідили в експерименті вплив інтерлейкіну-18 та HIF-1 α у сироватці та тканинах ясен щурів з пародонтитом під впливом хронічної періодичної гіпоксії. Отримані дані свідчили, що рівні IL-18 та HIF-1 α у групі з експериментальним пародонтитом в умовах гіпоксії були значно вищими, ніж у контрольних груп щурів з пародонтитом за нормоксії та без пародонтиту за умов гіпоксії [228].

Х. J. Yu, С. J. Xiao та співавтори (2015 рік) досліджували вплив гіпоксії на експресію рецепторного активатора ліганда NF- κ B (RANKL) та остеопротегерину (OPG) у клітинах періодонтальної зв'язки людини hPDLC *in vitro*. За їх результатами, гіпоксія може впливати на експресію RANKL та OPG в hPDLC, які є важливою патогенною ланкою при резорбції альвеолярної кістки. Відсутність кисню в тканинах пародонта може прискорити розвиток пародонтиту [233].

J. Pumklin, K. Bhalang та співавтори (2016 рік) вивчали, чи впливає рівень кисню на ліпополісахарид (LPS)-стимульовані запальні цитокіни в клітинах періодонтальної зв'язки людини HPDL *in vitro*. Показано, що LPS стимулює виділення IL-1 β , IL-6, IL-8 в HPDL як у гіпоксії, так і в нормі. Умови гіпоксії посилюють вплив експресії цитокінів, стимульованих LPS. Апігенин, інгібітор HIF-1 α , повністю запобігає експресії IL-1 β , що стимульована LPS у нормоксії, так і в гіпоксії. З даних випливає, що гіпоксія посилює вірулентність LPS-стимульованої IL-1 β продукції в HPDLs [202].

R. C. Vasconcelos, Ade L. Costa та співавтори (2016 рік) порівнювали імуногістохімічну експресію HIF-1 α та VEGF білків, залучених до ангиогенезу та гіпоксії, при захворюванні пародонта та здоровими тканинами ясен. Зразки тканини ясен були поділені наступним чином: 30 зразків з хронічним пародонтитом, 30 з хронічним гінгівітом і 30 здорові. Пародонтит показав відсоток HIF-1 α -позитивних клітин – 39,6%, 22,0% у випадку гінгівіту та 0,9% у групі здорових ($p=0,001$). Для VEGF медіанний відсоток імунопозитивних клітин становив 68,7% для пародонтиту, 66,1% – у випадках гінгівіту та 19,2% – для здорових ясен ($p<0,001$). Встановлена кореляція між VEGF і HIF-1 α . Підвищена експресія HIF-1 α та VEGF при пародонтиті, порівняно з гінгівітом та здоровими тканинами, свідчить про можливу активацію шляху HIF-1 α . Кореляція між експресією HIF-1 α та VEGF у здорових дає підстави вважати фізіологічну функцію цих білків в умовах гомеостазу. При захворюваннях пародонта експресія HIF-1 α та VEGF може регулюватися іншими чинниками, крім гіпоксії, такими як бактеріальні ендотоксини та запальні цитокіни [224].

Z. Xiao та співавтори (2017 рік) в своїй роботі на культурі клітин періодонтальної зв'язки людини hPDLC *in vitro* встановили, що при зниженні

концентрації O_2 , експресія мРНК гену HIF та рівень його білку збільшувались. При цьому HIF поступово переміщувався з цитоплазми клітини в ядро. Продемонстровано, що гіпоксія здатна пригнічувати проліферацію та міграційну здатність, змінювати морфологію hPDLC за допомогою сигнального шляху Wnt/ β -catenin та стабілізувати HIF1 α [232].

М. Takedachi, М. Iyama та співавтори (2017 рік) провели експериментальне дослідження *in vivo* на мишах, вводячи їм внутрішньочеревно пімонідазол та інфікуючи *Porphyromonas gingivalis*. Результати дозволяють вважати, що епітелій ясен піддається впливу низької концентрації O_2 , і цей гіпоксичний стан модулює місцеву запальну реакцію HIF-залежним способом [220].

Проаналізовані факти дозволяють припустити, що HIF1 α є важливим маркером кисневого гомеостазу та визначає характер перебігу, ступінь тяжкості та прогноз розвитку багатьох патологічних процесів в пародонті.

Таким чином, адаптація організму до умов гіпоксії значною мірою ініціюється унікальним сенсорним механізмом контролю рівня кисню. Він міститься у кожній клітині тіла і змінює характер перебігу багатьох біохімічних процесів, регулюючи експресію великої кількості генів. Це свідчить про ключову роль транскрипційного комплексу у реалізації адаптаційних процесів до умов дефіциту кисню на молекулярному рівні широкого кола фізіологічних і патофізіологічних процесів.

В літературних джерелах відсутні конкретні дані діагностичної ролі кисень-залежних факторів, що активуються за умов гіпоксії в тканинах пародонта та запускають в подальшому транскрипційну коактивацію в клітинах. Причиною цього може бути короткий термін відомостей про гіпоксія-індуцибельний фактор, його роль та біологічні функції в процесах запалення та гіпоксії. Залишаються нез'ясованими багато питань механізмів розвитку та прогресування хвороб пародонта, немає єдиної концепції їх лікування, що також потребує подальших доскональних досліджень.

Доцільно вважати, що подальше вивчення гіпоксичних порушень, судинних змін та енергетичних процесів становить не тільки теоретичну основу до

розуміння механізму розвитку хвороб пародонта, але й практичне значення для діагностики, патогенетичної терапії, контролю ефективності лікування та прогнозу.

1.2 Способи корекції гіпоксії в комплексному лікуванні захворювань пародонта

Сучасні підходи до загального і місцевого лікування ґрунтуються на фактах, які стосуються основних ланок етіології та патогенезу захворювань пародонта.

На сьогодні найчастіше для лікування захворювань пародонта застосовують такі фармакологічні препарати, як антибактеріальні та протизапальні [56, 65, 68, 124, 125, 137, 138, 164]. Сучасні антитимікробні препарати різного спектру дії є одними із основних та досить ефективних засобів. Але, поряд з цим, постає потреба в застосуванні фармакологічних препаратів, які б не тільки якісно впливали на основні етіологічні ланки захворювання, але й призводили до повноцінного відновлення структури клітинних елементів тканин пародонта, ліквідації явищ гіпоксії, нормалізації гемодинаміки, всіх окисно-відновних біохімічних реакцій та метаболічно-енергетичних функцій.

Вищезазначене свідчить, що в лікуванні захворювань пародонта особливої уваги заслуговують препарати з антигіпоксичними, антиоксидантними та метаболічними властивостями [11, 73, 97, 116]. Але їх клінічна фармакологія в стоматології, зокрема в пародонтології, вивчена недостатньо [95, 98].

У зв'язку з цим ведеться активна розробка та впровадження в практику як нових, так раніше відомих антигіпоксиків та антиоксидантів, здатних нормалізувати кисневе забезпечення і окисно-відновні процеси, ліквідувати явища гіпоксії, покращувати мікроциркуляцію та кровопостачання тканин, впливати на процеси ВРО, обмежувати процеси ПОЛ в клітинних мембранах та призводити до значного клінічного ефекту [15, 37, 51, 75, 79, 94, 99, 116].

Цілеспрямований пошук і вивчення антигіпоксиків почався в 1960 році, коли Л. В. Пастушенковим уперше була доведена можливість фармакологічного захисту організму від дії смертельного гравітаційного перевантаження. В якості захисного агента він використав гуанілтіосечовину (препарат № 92 або гутимін).

Розшифровка цього факту в 1963 році показала, що захисна дія пов'язана з антигіпоксичною активністю препарату, здатного формувати в організмі сульфіддисульфідну редокс-систему.

Були проведені перші роботи з вивчення антигіпоксичних та адаптогенних властивостей лікарських рослин. Цілеспрямований пошук фітоантигіпоксантов досить швидко привів до успіху. Упродовж 1981 - 1991 рр. виявлено більше 500 видів лікарської рослинної сировини з даними властивостями (Л. В. Пастушенков, Е. Е. Лесиовская, 1991).

Існує ряд класифікацій антигіпоксичних препаратів.

Виділяють препарати специфічної, неспецифічної, регуляторної дії. До специфічних належать сполуки, здатні в умовах гіпоксії підвищувати активність енергосинтезуючих процесів, електронотранспортної системи мітохондрій, ферментів біологічного окиснення, покращувати транспортну функцію крові з доставки кисню (натрію оксибутират, фенібут, пірацетам, гутимін, амтизол, вітамін К₃, пентоксифілін, мілдронат). До неспецифічних належать: ноотропні судинорозширювальні препарати, антагоністи іонів кальцію (верапаміл, ніфедипін), антиоксиданти (вітамін Е та С), речовини, що підвищують утворення й активність простагліну в судинній стінці, інгібітори каскаду арахідонової кислоти, ксантиноксидази, карнітин, карнозин, церуплазмін, флавоноїди, алопуринол. До регуляторних належать неспецифічні активатори ферментних і коферментних систем: вітаміни групи В (нікотинамід), кокарбоксілаза, піридоксин, пангамова, фолієва кислота (кальцію фолат), ціанокобаламін, рибофлавін, аланін, глутамінова і аспарагінова кислоти; емоксипін, мексидол, тіолові похідні — унітіол, ацетилцистеїн; похідні піримідину.

Останнім часом виділяють пластичні регулятори порушеного гіпоксією обміну: інозин, бемітил, етомерзол. Їх ефект пояснюють перебудовою обмінних процесів під впливом вироблення структурних білків і ферментів, які визначають енергозабезпечення тканин.

Прийнятним вважають розподіл антигіпоксантів на три групи: прямої, непрямой та змішаної дії.

Антигіпоксанти прямої дії мають досить широкий спектр дії на різні ланки патогенезу гіпоксії (мексидол, мілдронат).

Антигіпоксанти непрямої дії ефект забезпечують за рахунок переводу організму на нижчий рівень функціонування. При цьому знижується інтенсивність обмінних процесів, мінімізуються вимоги до їх енергетичного забезпечення. Вони забезпечують виживання в екстремальній ситуації, підвищують стійкість до гіпоксії, але не забезпечують підвищення працездатності і розвитку довготривалої адаптації.

Антигіпоксанти змішаної дії мають властивості, характерні для першої і другої груп. Найбільш яскравими представниками є препарати на основі рослин. Ефект більшості таких препаратів розвивається поступово і зберігається тривалий час. Антигіпоксична дія пов'язана з наявністю в лікарській рослинній сировині біологічно активних речовин у поєднанні з вітамінами (А, Е, Д, групи В, С тощо) і мікроелементами (залізо, калій, кобальт, магній, марганець, мідь, селен, хром, цинк). Вони по різних механізмах впливають на процеси енергетичного, пластичного обміну і підвищують стійкість організму до гіпоксії.

Широко застосовують в медицині класифікацію за С. В. Оковитим (2005 р.):

1. Препарати з полівалентною дією: гутимін, амтизол.
2. Інгібітори окислення жирних кислот:
 - прямі інгібітори карнітин-пальмітоїлтрансферази І: пергекселин;
 - парціальні інгібітори: триметазидин, ранолазин, мельдоний;
 - непрямі інгібітори: карнітин.
3. Сукцинатвміщуючі та сукцинатутворюючі препарати:
 - сукцинатвміщуючі: реамберин, оксиметилетилпіридину сукцинат;
 - сукцинатутворюючі: оксибутират натрія, поліоксифумарин.
4. Природні компоненти дихального ланцюгу: цитохром с, убіхінон.
5. Штучні редокс-системи: оліфен.
6. Макроергічні сполуки: креатинфосфат, АТФ.

Численними роботами висвітлені способи корекції гіпоксії при захворюваннях пародонта [11, 15, 39, 82, 94, 116, 117, 145]. Давно відомі та

досить широко застосовують і в сьогоденні групи вітамінних препаратів, що володіють комплексною дією [16, 48].

Серед природних антиоксидантів та антигіпоксантів особливе місце займає α -токоферол (вітамін E). В організмі людини токоферолі локалізовані переважно у ліпопротеїдах мембран клітин та субклітинних органел, що обумовлено їх біологічною функцією. Токоферол вважають найбільш потужним з антиоксидантів, що має унікально високу антирадикальну активність [7]. Він взаємодіє із ліпідними та кисневими радикалами, а також є ефективним блокатором синглетного кисню. Механізм дії токоферолів має суттєве значення при таких патологічних станах як гіпоксія та запалення.

Каротиноїди привернули особливу увагу на початку 1980-х років. Найвідомішим і біологічно важливим є β -каротин (провітамін A). Каротиноїди в організмі виконують роль своєрідного депо кисню, подібного до міоглобіну. Це свідчить про важливу роль каротиноїдів при адаптації організму до гіпоксичних станів і дає підґрунтя до широкого застосування в стоматології [69].

Суттєвий вплив має вітамін C (L-аскорбінова кислота). Унікальна хімічна будова аскорбінової кислоти дозволяє віднести її як до вітамінних препаратів, так і до сполук неферментної природи АОС захисту. Її роль в біологічних системах перш за все пов'язана з антиокислювальними функціями, здатністю відновлювати вільні радикали і захищати тканини від шкідливого впливу продуктів окислення. Її дія, що особливо необхідна за умов запалення та гіпоксії, спрямована на регуляторні механізми співвідношення окислених метаболітів до відновлених, оптимізацію тканинного обміну, окисно-відновних процесів, нормалізацію кислотно-лужного балансу і білкового обміну, еластичності капілярів, запобігає проникності судинної стінки [36].

В ряді наукових праць описано застосування сучасних антигіпоксантів в стоматології [11, 73, 97, 116].

Н. В. Колесова (2001) обґрунтувала необхідність цілеспрямованої фармакологічної корекції змін в тканинах пародонта на післяклінічній стадії генералізованого пародонтиту [62]. Застосування препарату "Мілдронат"

метаболичного типу дії з антигіпоксичним ефектом забезпечило пригнічення та зменшення ознак гіпоксії, нормалізацію енергетичного та метаболичного обміну, завершення регенераторного процесу структурних елементів тканин пародонта та відновлення бар'єрної функції епітелію ясен.

А. К. Ніколішин і О. М. Бойченко (2014) застосували антигіпоксанти у комплексній терапії генералізованого пародонтиту у пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги [94]. За результатами їх досліджень, доповнення антигіпоксичної терапії (мексикор, інстиляції 5% розчину мексикору та накладання твердіючої пов'язки на ясна) призначенням коензиму Q10 більш ефективно корегує процеси ПОЛ, розлади антиоксидантної та нітросидергічної систем. Це проявляється у зменшенні вмісту вторинних продуктів пероксидації, збільшенні антиоксидантного потенціалу, активності супероксиддисмутази та каталази, зменшенні концентрації нітрит-іонів та сечовини у ротовій рідині та сприяє вірогідному покращенню стану кровопостачання тканин пародонта.

Останнім часом в медицині звертає на себе увагу сучасний препарат антигіпоксанти Цитофлавін® [101, 134]. Це метаболичний препарат з цитопротекторними властивостями, до складу якого входять: кислота янтарна, нікотинамід, рибоксин (інозин), рибофлавін мононуклеотид (рибофлавін). Важливими аспектами у фармакологічній дії препарату є те, що він стимулює процеси клітинного дихання та енергоутворення; підвищує здатність клітин утилізувати глюкозу та кисень; активує внутрішньоклітинний синтез білка та метаболичні процеси; бере участь в процесах швидкої утилізації жирних кислот; відновлює активність факторів антиоксидантного захисту організму.

Фармакологічні дії визначаються активними речовинами препарату:

– кислота янтарна чинить антигіпоксичну, антиоксидантну, метаболичну та загальнотонізуючу дію. Механізм дії пов'язаний із збільшенням синтезу АТФ, покращенням тканинного дихання, активізацією гліколізу аеробним шляхом в клітинах, посиленням глюконеогенезу, інактивацією вільних радикалів, підвищенням відновленого глутатіону. Важливим є її здатність посилювати терапевтичні ефекти лікарських препаратів, завдяки чому вдається істотно понизити дозування і тривалість лікування різних захворювань;

– нікотинамід у формі нікотинамідаденіндинуклеотиду (НАД) і його фосфату (НАДФ) акцептує та переносить протони в численних окисно-відновних реакціях. Входить до складу багатьох ферментів, що беруть участь у метаболізмі протеїнів, необхідних для клітинного дихання, гліколізу, синтезу жирів, забезпечує нормальний хід багатьох видів обміну, в тому числі й енергетичного;

– рибофлавін (вітамін В₂) також регулює окисно-відновні процеси та входить до складу ферментів. Він інтенсифікує процеси обміну речовин, бере участь у метаболізмі білків, жирів, вуглеводів та енергетичному обміні, полегшує поглинання кисню клітинами;

– рибоксин (інозин) це похідний пурину, попередник АТФ. За типом дії належить до речовин, що стимулюють анаболічні метаболічні процеси. Інозин, як і нуклеозид, має здатність проникати в клітини, виявляє позитивний вплив на обмінні та енергетичні процеси, сприяє активізації обміну речовин за умов гіпоксії та при відсутності АТФ. Стимулює синтез нуклеотидів, посилює активність деяких ферментів циклу Кребса. Володіє антиагрегаційною властивістю, а також сприяє регенерації тканин.

Внутрішньоклітинна взаємодія нікотинаміду, рибоксину і рибофлавіну стимулює утворення важливих ендогенних окислювально-відновних ферментів - флавінаденіннуклеотиду (ФАД) і нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат (НАДФ), які відіграють важливу роль в клітинному і тканинному диханні.

Завдяки своїм унікальним властивостям цитофлавін знаходить широке застосування в неврологічній, реанімаційній і токсикологічній клінічній практиці. Препарат чинить значну антиоксидантну дію при різних критичних станах, що супроводжуються ішемією та гіпоксією тканин [6].

Поряд з фармакологічними препаратами значне місце в пародонтології займають фізіотерапевтичні методи корекції гіпоксії. Це обґрунтовується тим, що з кожним роком все актуальнішою стає проблема традиційної медицини щодо зниження чутливості мікроорганізмів до антибіотиків, формування їх резистентності, підвищення алергізації людей до фармакологічних препаратів [52, 57]. Методами підвищення оксигенації є киснева терапія: екзогенне введення кисню, гіпербарична оксигенація, синглетно-киснева терапія [39, 89, 117].

Провідне місце посідає озонотерапія, яку застосовують практично у всіх областях медицини в Україні та світі. Ще на початку 20-століття з'явилися перші повідомлення про застосування газоподібного озону та озонованої води в медицині. Проведені до цього часу численні клінічні дослідження підтвердили високу ефективність озонотерапії при лікуванні різноманітних захворювань. За літературними даними, озонотерапія з успіхом може замінювати антимікробні препарати при лікуванні запальних та інфекцій процесів різної етіології [150]. Вона може бути застосована як монотерапія або доповнювати, підсилювати методи традиційного лікування [3, 38, 59, 80, 82, 106, 145].

Численні біологічні та лікувальні ефекти медичного озону пояснюються його фізико-хімічними властивостями [38, 59, 63, 145]. Озону притаманна біохімічна тропність до сполук з подвійним $C=C$, $S=S$, $C=N$ зв'язками, особливо до $C=C$ зв'язків поліненасичених жирних кислот, що входять до складу фосфоліпідів клітинних мембран. На відміну від більшості інших активних форм кисню, реакція озону відбувається не по вільнорадикальному механізму, а з утворенням специфічних сполук озонідів [82].

Озонотерапія характеризується антибактеріальною, противірусною, антипротозойною, протигрибковою дією. Призводить до покращення мікроциркуляції та реологічних властивостей крові, підвищує оксигенацію та кисеньтранспортну функцію крові, активізує кисень-залежні біохімічні процеси, тобто володіє антигіпоксичними властивостями. Сприяє активації метаболізму та тканинного дихання в клітинних структурах. Опосередковано, через тимчасовий стан гіпероксії, що виникає в результаті дії озону, викликає компенсаторну стимуляцію активності антиоксидантної системи, також підвищує неспецифічну реактивність (активація фагоцитозу, синтезу інтерферонів). Чинить протизапальну та імуномодулюючу дію (активізація гуморальної та клітинної ланок імунітету). Характеризується дезінтоксикаційним (утилізація недоокислених продуктів), антигалітозним та знеболюючим ефектами.

В роботах М. В. Макаренко та І. В. Ковач (2014) зазначено, що після проведеної терапії з використанням озонотерапії та мукозального гелю

"Квартгiал", у пацiєнтiв з генералiзованим хронiчним катаральним гiнгiвiтом встановлено достовiрне зменшення кiлькостi пародонтопатогенних мiкроорганiзмiв та збiльшення лактобактерiй. Так, кiлькiсть бактероїдiв зменшилась у 2,4 рази, пептококів, пептострептококів i актиномiцетiв – у 2 рази, вейлонел – у 1,5 рази, *P. gingivalis* – у 2,3 рази. Подiбнi змiни в динамiцi встановлено i при вивченнi таких пародонтопатогенних мiкроорганiзмiв, як *Prevotella intermedia*. *Treponema denticola* не була виявлена пiсля озонотерапiї. Кiлькiсть лактобактерiй збiльшилась в 1,6 рази. Пiд впливом озонотерапiї вiдбулося пiдвищення об'ємної i лiнiйної швидкостi кровотоку, що пов'язано зi здатнiстю озону стимулювати мiкроциркуляцiю i покращувати реологiчнi властивостi кровi [59].

О. В. Дeньга, Ю. Г. Чумакова та Г. О. Вишневська (2012) вивчали ефективнiсть озонотерапiї в комплексному лiкуваннi хворих на генералiзований пародонтит за результатами цитоморфометрiї мазкiв-вiдбиткiв з ясен. Зiставивши данi цитоморфометрiї у некурящих хворих пiсля лiкування в групi порiвняння i в основнiй групi, зробили висновок про ефективнiсть озонотерапiї в комплексному лiкуваннi, що пiдтверджується бiльш вираженим зниженням кiлькостi епiтелiальних клiтин, сполучнотканинних клiтин i лейкоцитiв [38].

Незважаючи на наявнiсть наукових дослiджень, присвячених антигiпоксичним та антиоксидантним схемам в пародонтологiї, i до цього часу залишаються вiдкритими питання стосовно ефективностi призначення озонотерапiї та антигiпоксантiв для лiкування хворих з рiзними клiнiчними формами захворювань пародонта.

Враховуючи мультифакторнiсть етiологiчних чинникiв та багатограннiсть патогенетичних механiзмiв адекватна корекцiя гiпоксiї повинна займати провiдне мiсце в комплекснiй терапiї та профiлактицi захворювань пародонта.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика хворих

Для дослідження обстежено 109 пацієнтів молодого віку 18-30 років, без супутніх загальносоматичних захворювань. Всього обстежено 47 чоловіків (43,1%) та 62 жінки (56,9%). Діагноз захворювань пародонта встановлювали у відповідності до класифікації М. Ф. Данилевського (1994) [34].

Обстежених було розподілено на клінічні групи за діагнозом. Першу групу склав 31 хворий (28,4%) із хронічним катаральним гінгівітом (I група); другу групу – 40 хворих (36,7%) із генералізованим пародонтитом, початкового ступеня, хронічного перебігу (II група); третю групу – 31 хворий (28,4%) із генералізованим пародонтитом, I ступеня, хронічного перебігу (III група). Для порівняння показників набрано групу порівняння (IV група), яку склали 7 осіб (6,5%) такого ж віку, без соматичних захворювань та уражень пародонта. Кожну групу хворих, залежно від лікувальної схеми, було рандомізовано розділено на основну (66 (64,7%) хворих) та контрольну (36 (35,3%) хворих) підгрупи: I група 1 підгрупа – 20 хворих (19,6%), 2 підгрупа – 11 (10,8%); II група 1 підгрупа – 26 (25,5%), 2 підгрупа – 14 (13,7%); III група 1 підгрупа – 20 (19,6%), 2 підгрупа – 11 (10,8%), відповідно (таблиця 2.1). При цьому, інтенсивність ураження тканин пародонта у пацієнтів контрольної та основної підгруп відповідного діагнозу статистично значимо не відрізнялися між собою до проведення лікування ($p > 0,5$).

Усім пацієнтам було проведено комплексне обстеження за загальноприйнятою схемою згідно "Протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності "Стоматологія терапевтична", МОЗ України" (2004) [112]. Отримані дані заносили до спеціально розробленої карти обстеження. Зокрема, проводили ретельне клінічне обстеження ротової порожнини: визначали стан твердих тканин зубів, зубних рядів, анатомічні особливості будови присінку рота, рівень прикріплення вуздечок слизової оболонки, стан слизової оболонки ясен, ясеневі

та пародонтальні кишені, ширину прикріплених ясен, стан періодонта та кісткової тканини альвеолярних відростків щелеп. Обстеження включало: збір анамнезу, власне клінічне обстеження та рентгенографічне дослідження.

До початку обстеження та лікування в усіх хворих згідно з протоколом дослідження отримано добровільну поінформовану згоду. Відповідний протокол дослідження переглянуто та затверджено Комісією з питань етики НМУ імені О. О. Богомольця (протокол засідання № 99 від 28.12.2016 року).

Таблиця 2.1

Розподіл обстежених на групи за клінічним діагнозом та на підгрупи, залежно від схеми лікування

№ групи	Діагноз захворювання	n	%	№ підгрупи	n	%
I група	Хронічний катаральний гінгівіт	31	28,4	1 підгрупа	20	19,6
				2 підгрупа	11	10,8
II група	Генералізований пародонтит, початковий ступінь, хронічний перебіг	40	36,7	1 підгрупа	26	25,5
				2 підгрупа	14	13,7
III група	Генералізований пародонтит, I ступінь, хронічний перебіг	31	28,4	1 підгрупа	20	19,6
				2 підгрупа	11	10,8
IV група	Клінічно здоровий пародонт	7	6,5			
Усього		109	100		102	100

2.2 Клінічні та лабораторні методи

Анамнез. Ретельно вивчали скарги хворих стосовно ураження пародонта. Визначали можливу причину виникнення захворювання, його тривалість, характер перебігу, проведене раніше лікування та його ефективність. Із анамнезу життя визначали наявність подібних проявів у батьків і найближчих родичів; супутніх та перенесених у минулому загальних захворювань, їх можливий зв'язок

із захворюванням пародонта; наявність шкідливих звичок, зокрема тютюнопаління.

При зовнішньому огляді оцінювали загальний вигляд хворого, симетрію обличчя, наявність патологічних змін на шкірі та видимих слизових оболонках, стан губ і кутів рота, характер фонації, носового дихання, ступінь відкриття рота, стан регіонарних лімфатичних вузлів тощо.

При огляді ротової порожнини оцінювали колір та консистенцію слизової оболонки присінку, його глибину, стан і висоту прикріплення вуздечок. Визначали стан слизової оболонки щік, м'якого піднебіння, твердого піднебіння, язика, дна порожнини рота. Особливу увагу приділяли вивченню стану ясен. Вивчали колір ясен (наявність гіперемії, ціанозу), їх консистенцію (наявність або відсутність набрякості), форму та колір ясеневих сосочків, щільність прилягання, рельєф ясеневого краю, кровоточивість, наявність виразок тощо. Ступінь кровоточивості ясен оцінювали за індексом кровоточивості ясеневих сосочків РВІ (H. R. Mühlemann та S. Saxer) [195, 209]. Визначали збереження цілісності зубоясеневого з'єднання, наявність та глибину ясенних чи пародонтальних кишень, рівень втрати епітеліального прикріплення, характер і величину рецесії ясен та ексудацію [5, 36]. Для більш повної характеристики характеру ексудату проводили бензидинову пробу (S. Sorrin, 1960) [36]. Наявність, локалізацію, поширеність та інтенсивність запального процесу в яснах оцінювали папілярно-маргінально-альвеолярним індексом РМА (I. Schour, M. Massler у модифікації С. Parma, 1960) [187, 200, 210]. Визначали пародонтальний індекс СРІ-ВООЗ [140]. Для виявлення зубного нальоту використовували діагностичні барвники. Рівень гігієни ротової порожнини оцінювали індексом ОНІ-S (J. C. Greene, J. R. Vermillion, 1964), спрощеним індексом зубного нальоту на контактних поверхнях АРІ (D. E. Lange, 1974) [155, 176]. Ретельно оцінювали стан твердих тканин зубів і зубних рядів. Рівень інтенсивності карієсу зубів оцінювали за індексом КРВ. Для більшої інформативності ролі та впливу місцевих подразнюючих тканини пародонта факторів визначено показник каріозних та пломбованих поверхонь на

апроксимальних та пришийкових ділянках ($KP_{a+пр.поверхонь}$) серед загальної кількості каріозних та пломбованих поверхонь у обстеженого.

Патологічну рухомість зубів визначали за Ентіним [36]. Діагностували ділянки травматичної оклюзії, її вузлів і супраконтакти зубів антагоністів за допомогою артикуляційного паперу чи воскових пластинок.

Проводили оцінку функціонального стану судин пародонта. Для визначення стійкості капілярів ясен до від'ємного тиску проводили вакуумні проби за В. І. Кулаженком (1960) за допомогою апарату АЛП-03 [36]. Визначали індекс периферичного кровообігу (ІПК) (Л. Н. Дедова, 1981).

Стан кісткової тканини альвеолярного відростка вивчали шляхом проведення рентгенологічного обстеження: внутрішньоротової контактної та панорамної рентгенографії.

Клінічні параметри та індексну оцінку визначали до лікування, відразу після консервативної терапії, через 1, 6, 12 та 24 місяці.

2.3 Лабораторні методи

Біохімічне дослідження ротової рідини. Ротову рідину збирали у хворих вранці, натщесерце, після ополіскування ротової порожнини дистильованою водою або фізіологічним розчином, без проведення ранкової гігієни. Для забору необхідної кількості рідини хворим достатньо було протягом 3-5 хвилин спльовувати в пробірку через воронку. Після центрифугування (2500 об/хв, 10 хв, +4°C) відбирали надосадочну рідину в чисті сухі пеніцилінові флакони та використовували для визначення біохімічних маркерів.

Вміст ТБК-активних продуктів визначали спектрофотометрично за реакцією з тіобарбітуровою кислотою та виражали в мікромолях на 1 л (мкмоль/л) ротової рідини [28, 128]. Активність каталази визначали спектрофотометрично згідно методу, що базується на здатності гідроген пероксиду утворювати із солями молібдену стійкий забарвлений комплекс та виражали в мілікаталах на 1 л (мкат/л) ротової рідини [31, 66]. Визначали антиоксидантно-прооксидантний індекс (АІІ) [70]. Ферментативним методом визначали вміст лактату та пірувату, розраховано піруват-лактатний індекс (п/л індекс) [143]. Для проведення

досліджень був використаний спектрофотометр BioTech uQuant (BioTek Instruments, Inc., USA). Біохімічні параметри визначали до лікування, відразу після консервативної терапії, через 1, 6, 12 та 24 місяці.

2.4 Молекулярно-генетичні методи

Молекулярно-генетичні дослідження проведено за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) зі зворотною транскрипцією в режимі реального часу [53, 131, 235]. Досліджено біоптати тканин пародонта, отриманих з ділянки слизової оболонки ясен в області нижніх фронтальних зубів, розміром 2x3 мм.

Рівень гіпоксії в тканинах пародонта оцінювали за рівнем експресії гену гіпоксія-індуцибельного фактору HIF. За рівнем експресії гену судинного ендотеліального фактору росту VEGF судили про характер місцевого кровопостачання тканин пародонта. Стан нітроксидергічної системи, ендотеліальну дисфункцію судин та характер місцевої гемодинаміки оцінювали за рівнем експресії гену ендотеліальної NO-синтази. Стан метаболічно-енергетичного обміну в тканинах пародонта оцінювали за рівнем експресії генів сукцинатдегідрогенази, фосфогліцераткінази, лактатдегідрогенази. Специфічні пари праймерів та набори для аналізу досліджуваних генів виготовлені фірмою Applied Biosystems, USA. Для визначення рівня експресії використовували ампліфікатор CFX96 Real-Time PCR Detection System (Bio Rad, USA). Рівень експресії генів гіпоксія-індуцибельного фактору 1 альфа (HIF1 α) (Hs00153153_m1), фактору росту ендотелію судин субодиниці A (VEGFA) (Hs00900055_m1), NOS3 (Hs01574659_m1), сукцинатдегідрогенази субодиниці A (SDHA) (Hs00417200_m1), фосфогліцераткінази 1 (PGK1) (Hs00943178_g1), лактатдегідрогенази субодиниці A (LDHA) (Hs01378790_g1) та глюкуронідази (GUSB) (Hs00939627_m1) проаналізовано на системі проведення ПЛР з флуоресцентною детекцією у реальному часі CFX96 Touch (BioRad, USA) (таблиця 2.2). В якості референтного гена використано GUSB. Використано набори Tag Man Universal PCR Master Mix, Tag Man Gene Expression Assays (Applied Biosystems, USA).

Ефективність та лінійність для кожної пари праймерів досліджуваних генів представлена у таблиці 2.3.

Таблиця 2.2

Нуклеотидна послідовність флуоресцентних зондів використаних для визначення рівня експресії генів та розмір транскрипта, що ампліфікувався

Ген	Послідовність олігонуклеотидної проби	Розмір транскрипта (п.н.)
LDHA	5'atcttaatgaaggacttggcagatg 3'	66
HIF1 α	5'tcaacacagaaatggccttgtaaa3'	76
PGK1	5'agcccacagctccatggtaggagtc3'	73
SDHA	5'gccgccgtggtcgagctagaaaaa3'	124
VEGFA	5'acatcaccatgcagattatgcggat3'	59
NOS3	5'gcgcccaggcgcagcaggatgggcc3'	107
GUSB	5'gctactactgaagatggtgatcgc3'	96

Таблиця 2.3

Ефективність та лінійність ампліфікації досліджуваних генів

Ген	Нахил	Ефективність	Лінійність (R ²)
LDHA	-3,36	1,98	0,985
HIF1 α	-3,42	1,96	0,990
PGK1	-3,36	1,98	0,985
SDHA	-3,37	1,98	0,986
VEGFA	-3,43	1,96	0,987
NOS3	-3,19	2,0	0,997
GUSB	-3,38	1,98	0,994

Дані представлено у вигляді нормалізованої експресії, обчисленої як відношення відносної кількості мРНК досліджуваного гена до відносної кількості мРНК референтного гена у даному зразку [235].

2.5 Дослідження фармакологічних препаратів на цитотоксичність

Метою дослідження є експериментальне обґрунтування та розробка нової фармакологічної композиції, яка б володіла антигіпоксичними, цитопротекторними, протимікробними властивостями для комплексного лікування хворих із захворюваннями пародонта. Для проведення дослідження запропоновано препарати: Метронідазол (5 мг/мл), Хлоргексидин-КР (0,05% р-н), Цитофлавін® (амп). Цитотоксичну дію досліджуваних препаратів оцінювали на культурі клітин епітеліального походження лінії HeLa із використанням МТТ-тесту, згідно методу, у власній модифікації (Mosmann T., 1983) [192]. Використано спектрофотометр BioTech uQuant (BioTek Instruments, Inc., USA).

2.5.1 Дослідження фармакологічних препаратів на цитотоксичність в звичайних умовах

Метою є визначення оптимальних концентрацій обраних препаратів, їх співвідношень та оптимального часу експозиції, при яких запропонована ФК володіла би протимікробними, цитопротекторними та антигіпоксичними властивостями та не чинила цитотоксичної дії.

Проведено розподіл фармакологічних препаратів в різних концентраціях по групам для дослідження на цитотоксичність у звичайних умовах (таблиця 2.4).

Розподіл складових обраних концентрацій у ФК в різних співвідношеннях по групам для дослідження на цитотоксичність у звичайних умовах (таблиця 2.5).

2.5.2 Дослідження фармакологічних препаратів на цитотоксичність в умовах експериментальної гіпоксії

Метою є визначення антигіпоксичних властивостей нової ФК.

Для експериментального моделювання умов наближених до гіпоксичних станів використано розчин хлориду кобальту [192]. Його вважають одним із ефективних агентів, за допомогою якого можна викликати гіпоксію при дослідженні клітин [92, 153, 173, 203]. На першому етапі дослідження визначено

Таблиця 2.4

Розподіл фармакологічних препаратів в різних концентраціях по групам

Групи	№	5 хв	20 хв
Контроль	1	–	–
Метронідазол 2,5 мг/мл+ Хлоргексидин 0,025%	2	–	–
Метронідазол 1,25 мг/мл+ Хлоргексидин 0,0125%	3	–	–
Метронідазол 2,5 мг/мл+ Хлоргексидин 0,0025%	4	–	–
Метронідазол 1,25 мг/мл+ Хлоргексидин 0,00125%	5	–	–
Метронідазол 0,625 мг/мл+ Хлоргексидин 0,000625%	6	–	–
Цитофлавін концентрований	7	–	–
Цитофлавін розведений в 2 рази	8	–	–
Цитофлавін розведений в 4 рази	9	–	–
Цитофлавін розведений в 8 разів	10	–	–

Таблиця 2.5

Розподіл складових компонентів запропонованої ФК в різних співвідношеннях по групам

Група	5 хв	20 хв
Контроль	–	–
Метронідазол + Хлоргексидин : Цитофлавін = 90:10	–	–
Метронідазол + Хлоргексидин : Цитофлавін = 80:20	–	–
Метронідазол + Хлоргексидин : Цитофлавін = 70:30	–	–
Метронідазол + Хлоргексидин : Цитофлавін = 60:40	–	–
Метронідазол + Хлоргексидин : Цитофлавін = 50:50	–	–
Метронідазол + Хлоргексидин : Цитофлавін = 40:60	–	–
Метронідазол + Хлоргексидин : Цитофлавін = 30:70	–	–
Метронідазол + Хлоргексидин : Цитофлавін = 20:80	–	–
Метронідазол + Хлоргексидин : Цитофлавін = 10:90	–	–

оптимальну концентрацію розчину хлориду кобальту на культурі клітин для створення умов експериментальної гіпоксії (таблиця 2.6). Другим етапом визначено антигіпоксичні та цитопротекторні властивості ФК на культурі клітин епітеліального походження за умов експериментальної гіпоксії (таблиця 2.7).

2.6 Експериментальні дослідження на тваринах за умов гіпоксії

Контроль за утриманням лабораторних тварин здійснювали відповідно до Токійської декларації, до статті 11-ої Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації (1964), "Міжнародних рекомендацій по проведенню медико-біологічних досліджень з використанням тварин" (1985) і Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах (наказ МОН України № 249 від 01.03.2012 р.). Відповідний протокол дослідження переглянуто та затверджено Комісією з питань етики НМУ імені О. О. Богомольця (протокол засідання № 99 від 28.12.2016 р.).

2.6.1 Дослідження тканин пародонта за умов експериментальної гіпоксії

Метою дослідження є визначення ефективності та властивостей запропонованої ФК, а також у порівнянні з відомим цитопротектором "Квертуліном", на лабораторних тваринах за умов експериментальної гіпоксії. Для проведення експерименту по дослідженню змін біохімічних показників в організмі щурів за умов гіпоксії обрано створення моделі залізодефіцитної анемії (ЗДА) [77, 100].

Для проведення дослідження використано наступні препарати: гель "Квертулін" та запропонована ФК у вигляді пасти, до складу якої входять: Цитофлавін® (амп) – 40 мл, Хлоргексидин-КР (0,025% р-н) та Метронідазол® (2,5 мг/мл) по 5 мл, на основі білої глини – 40 г [71, 134].

Експериментальні досліди проведено на 28 білих щурах лінії Вістар (самиці, 4 місяці, жива маса 198 ± 12 г). Щурів поділено на 4 рівні групи: 1-у групу склали інтактні щурі (контроль), які знаходились на стандартному раціоні віварію; щурам 2-ої, 3-ої та 4-ої групи моделювали гіпоксію шляхом ЗДА. Для цього щури отримували залізодефіцитний раціон, що повністю відповідає рецептурі (7), за винятком того, що в мінеральній суміші відсутні солі заліза.

Таблиця 2.6

Розподіл розчину хлориду кобальту по групам, залежно від концентрації

Групи	Концентрація розчину хлориду кобальту, мкмоль/л
Контроль	Контроль
CoCl ₂ x 6H ₂ O, мкмоль/л	50
CoCl ₂ x 6H ₂ O, мкмоль/л	100
CoCl ₂ x 6H ₂ O, мкмоль/л	150
CoCl ₂ x 6H ₂ O, мкмоль/л	200
CoCl ₂ x 6H ₂ O, мкмоль/л	250
CoCl ₂ x 6H ₂ O, мкмоль/л	300
CoCl ₂ x 6H ₂ O, мкмоль/л	350
CoCl ₂ x 6H ₂ O, мкмоль/л	400
CoCl ₂ x 6H ₂ O, мкмоль/л	450

Таблиця 2.7

Розподіл досліджуваних препаратів та фармакологічної композиції в різних часових експозиціях на групи

Групи	Час експозиції аплікації		
		5 хв	10 хв
Контроль	1	–	–
Контроль гіпоксії	2	–	–
Цитофлавін	3	–	–
Метронідазол : Хлоргексидин: фіз.розчин= 1:1:8	4	–	–
Метронідазол : Хлоргексидин: Цитофлавін = 1:1:8	5	–	–
Метронідазол : Хлоргексидин: Цитофлавін = 0,5:0,5:9	6	–	–

Щурів 3-ої групи з першого дня дослідю піддавали обробці ФК шляхом щоденних аплікацій на ясна в дозі 0,5 мл, тривалістю 5 хв. Щури 4-ої групи отримували щоденні оральні аплікації гелю "Квертулін" за аналогічною схемою.

Тривалість дослідю становила 22 дні. Евтаназію тварин здійснювали під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотальної кровотечі із серця. Об'єктами дослідження були: кров, біоптати ясен та щелепної кістки.

Біохімічними методами в гомогенаті ясен (20 мг тканини на 1 мл 0,05 М трис-НСІ буфері рН 7,5) визначено:

- рівень малонового деальдегіду (МДА) (І. Д. Стальна, Т. Г. Гаришвілі (1977) [128];
- активність каталази за С. В. Гирин (1999) [31];
- активність еластази за Visser L., Blout E. R. (1972) [225];
- активність уреазы за Л. М. Гавриковою, І. Т. Сегень (1996) [72].

Активність лізоциму визначено бактеріолітичним методом Горина (1971) в модифікації Левицького та Жигіної (1974) [72]. За співвідношенням відносних активностей уреазы і лізоциму розраховано ступінь дисбіозу за Левицьким [72]. За співвідношенням активності каталази і вмісту МДА розраховано антиоксидантно-прооксидантний індекс АПІ [70]. Вміст молочної і піровиноградної кислот визначено ферментативним методом за В. С. Камишніковим (2002) [55]. Морфометричним методом визначено ступінь атрофії альвеолярного відростка нижньої щелепи за Ніколаєвою (1965) [93].

2.6.2 Дослідження загальної токсичності фармакологічної композиції

Метою дослідження є визначення характеру впливу запропонованої ФК при місцевому оральному її застосуванні на слизову оболонку шлунку та гематологічні показники тварин в умовах експериментальної гіпоксії.

Експериментальні дослідю проведено на 21 білому щурі лінії Вістар (самиці, 4 місяці, жива маса 198 ± 12 г). Щурів поділено на 3 рівні групи: 1-у групу склали інтактні щури (контроль), які знаходились на стандартному раціоні віварію; щурам 2-ої та 3-ої групи моделювали гіпоксію шляхом створення ЗДА. Для цього щури отримували залізодефіцитний раціон, що повністю відповідає рецептурі (7), за

винятком того, що в мінеральній суміші відсутні солі заліза. Щурів 3-ої групи з першого дня дослідю піддавали обробці ФК шляхом щоденних аплікацій на ясна в дозі 0,5 мл пасти, тривалістю 5 хв.

Тривалість дослідю становила 22 дні. Евтаназію тварин здійснювали під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотальної кровотечі із серця. Об'єкти дослідження: кров, біоптати слизової оболонки шлунку. В шлунку після промивки фізіологічним розчином зіскрібали слизову оболонку.

Біохімічними методами в гомогенаті слизової оболонки шлунку (20 мг тканини на 1 мл 0,05 М трис-НСІ буфері рН 7,5) визначено:

- рівень МДА (І. Д. Стальна, Т. Г. Гаришвілі (1977) [128];
- активність каталази за С. В. Гирин (1999) [31];
- активність еластази за Visser L., Blout E. R. (1972) [225];
- активність уреазі за Л. М. Гавриковою, І. Т. Сегень (1996) [72].

За співвідношенням активності каталази і вмісту МДА розраховано антиоксидантно-прооксидантний індекс АПІ [70]. В крові досліджено вміст гемоглобіну, кількість еритроцитів, лейкоцитів, лейкоцитарну формулу, за співвідношенням лімфоцитів та нейтрофілів розраховано лімфоцитарний індекс (М. А. Базарнова, 1982) [2].

2.7 Методи лікування

Лікування хворих із захворюваннями пародонта проведено згідно протоколів надання стоматологічної допомоги, затверджених МОЗ України та Комісією з медицини науково-методичної ради МОН України (протокол №4 від 25.11.2004 року) [112]. При складанні плану лікування дотримувались принципів комплексності, цілеспрямованості, індивідуалізації, систематичності, послідовності. Лікування було комплексним та включало заходи загального і місцевого характеру, а також терапевтичні, хірургічні, ортодонтичні, ортопедичні та фізіотерапевтичні заходи.

Обов'язковими етапами місцевого лікування, незалежно від обраної схеми, були: мотивація хворих на належний рівень гігієни, навчання правилам раціональної індивідуальної гігієни ротової порожнини, підбір та призначення

засобів індивідуальної гігієни, контроль якості виконання. Всім проводили професійну гігієну ротової порожнини, санацію порожнини рота, усунення місцевих подразнюючих чинників, ліквідацію травматичної оклюзії шляхом вибіркового пришліфовування.

В основній підгрупі (66 (64,7%) хворих) місцеве лікування проводили за запропонованою нами схемою корекції гіпоксії. Згідно розробленої схеми, хворим на ХКГ після проведення процедури професійної гігієни призначали курс місцевої озонотерапії, хворим на ГП – курс озонотерапії та ФК "Цитогексизол" [104]. Озонотерапія представлена у вигляді ротових полоскань, ванночок та іригацій озонованою дистильованою водою з відправною барботажною концентрацією озону в озонокисневої суміші 1,5-7 мг/л по 400-450 мл тривалістю 5-10 хвилин один раз на добу. ФК "Цитогексизол" використовують для місцевого аплікаційного лікування у формі пасти на ясна та в кармани, тривалістю 5-10 хвилин 1-2 рази на день. Курс лікування 3-10 процедур, залежно від вираженості запалення тканин пародонта.

Фармакологічна композиція, названа нами "Цитогексизол", призначена для корекції гіпоксії при місцевому застосуванні в комплексному лікуванні хворих із захворюваннями пародонта. Якісний та кількісний склад компонентів композиції, їх концентрації та співвідношення, методично підібрані, ґрунтуючись на результатах експериментальних досліджень, фармакокінетиці досліджуваних препаратів, сумісності її складових та за повідомленнями літератури [105].

Озонотерапію проводили за допомогою універсального медичного апарату "Озон УМ-80" (Свідоцтво про державну реєстрацію МОЗ України №2578/2004 від 26.03.2004 року). Методика місцевого застосування озонотерапії проведена згідно затверджених методичних рекомендацій Вченої ради ХМАПО (протокол № 9 від 17.11.2000 року), МОЗУ (11.01.2001), Української асоціації озонотерапевтів [130].

В контрольній підгрупі (36 (35,3%) хворих) призначали курс місцевого медикаментозного лікування, згідно протоколу МОЗ України [112].

Для визначення характеру гіпоксичних уражень тканин пародонта при різних клінічних формах захворювання, рівня вираженості компенсаторно-

приспосувальних реакцій в умовах гіпоксії та запалення, а також для оцінки ефективності комплексного лікування захворювань пародонта нами запропоновано індекс компенсації гіпоксії HCl (hypoxia compensation index). Індекс включає наступні складові: значення рівня нормалізованої експресії HIF1 α , VEGFA, а також рівня нормалізованої експресії генів різних метаболічно-енергетичних шляхів біологічного окислення: PGK1, SDHA та LDHA.

Індекс компенсації гіпоксії HCl розраховується за формулою:

$$HCl = \frac{VEGFA}{HIF1\alpha} + \frac{PGK1 + SDHA}{LDHA}$$

Інтерпретація результатів:

- >3 – високий рівень компенсації гіпоксії;
- 2-3 – середній рівень компенсації гіпоксії;
- 1-2 – низький рівень компенсації гіпоксії;
- <1 – дуже низький рівень компенсації гіпоксії.

Оцінка найближчих результатів лікування хворих проводились відразу після проведення курсу лікування та через 1 місяць за клінічними, функціональними, біохімічними та молекулярно-генетичними показниками. Стан тканин пародонта характеризували за допомогою критеріїв "нормалізація", "покращення", "без змін". Поняттю "нормалізація" відповідало відсутність гіперемії, набряку і кровоточивості ясен, тканини пародонта щільно охоплювали корені та шийки зубів. Стану "покращення" – зменшення реакції запалення, кровоточивості, ексудації із кишень, але визначали гіперемію окремих сосочків. Відсутність ефекту терапії відповідало критерію "без змін".

Повна оцінка ефективності застосування різних схем в комплексному лікуванні хворих із захворюваннями пародонта була вивчена протягом 2-річного періоду спостереження. Віддалені результати лікування проведені в строки через 6, 12 та 24 місяці за клініко-лабораторними та рентгенологічними показниками. Для оцінки віддалених результатів лікування використовували критерії: "стабілізація", "без змін", "прогресування". Під "стабілізацією" розуміли такий клінічний стан, при якому відсутні усі класичні ознаки запалення ясен.

Рентгенологічно спостерігали відсутність ділянок остеопорозу губчатої кістки альвеолярного відростка, наявність чітких контурів вершин міжзубних перегородок, рідше – ущільнення і відновлення вертикальної пластинки. Критерій "без змін" характеризувався наявністю ділянок гіперемії ясенних сосочків чи маргінальних ясен, незначне відкладення над-під'ясенного каменю. Рентгенологічно спостерігали ознаки вихідного стану. При "прогресуванні" клінічна картина відповідала вихідному стану, рентгенологічно спостерігали появу нових ділянок остеопорозу, зменшення висоти міжзубних перегородок.

2.8 Методи статистичного аналізу

Всі отримані дані піддавали варіаційно-статистичним методам аналізу у відповідності з метою та завданнями кожного розділу роботи [91, 113].

В роботі досліджувані величини представлені у вигляді середнього значення варіанти M , стандартної похибки середнього значення m , стандартного відхилення σ , медіани Me та міжквартильного діапазону Q_I-Q_{III} .

Для вибірок оцінювалась відповідність емпіричних розподілів нормальному закону (розподілення Гауса) за критеріями Колмогорова-Смірнова та Шапіро-Уїлка, що покладено в основу вибору статистичного критерію: t-критерій Ст'юдента, t-критерій Ст'юдента з поправкою Бонфероні; дисперсійний аналіз (ANOVA), U-критерій Манна-Уїтні, критерій Крускала-Уоліса, критерій Вілкоксона, дисперсійний аналіз за критерієм Фрідмана, критерій Фішера, χ^2 МакНемара та коефіцієнт кореляції Спірмена.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили за допомогою персонального комп'ютера із застосуванням прикладних програм Microsoft Excel 2010, StatSoft Statistica 10, IBM SPSS STATISTICS Base v.22, MedCalc.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ЦИТОТОКСИЧНІСТЬ

3.1 Результати досліджень на цитотоксичність в звичайних умовах

На першому етапі проведено дослідження по визначенню цитотоксичного впливу досліджуваних препаратів в різних концентраціях на життєздатність епітеліальних клітин у звичайних умовах (рисунок 3.1).

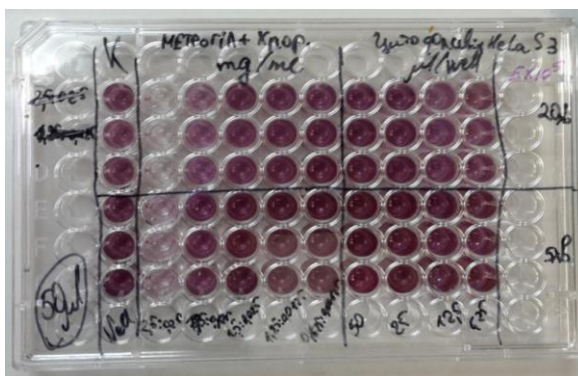


Рисунок 3.1 Вигляд планшету після розчинення клітин із формазаном у ДМСО

Як свідчать результати проведеного МТТ тесту (таблиця 3.1, рисунок 3.2), при одночасному внесенні у середовище інкубації епітеліальних клітин еквімолярних концентрацій Метронідазолу (2,5 мг/мл) та Хлоргексидину (0,025%) життєздатність клітин становить лише 15% (* $p < 0,05$) та 3,5% (# $p < 0,05$), у той час як загинилих – 85% та 96,5%, порівняно із контролем, при інкубації 5 та 20 хв, відповідно. Це свідчить про значну цитотоксичну дію. Не виключено, що за цих концентрацій їх дія призводить до розвитку оксидативного стресу з порушенням структури і функції клітинних мембран. За умов зменшення концентрацій у два рази життєздатність клітин збільшилась до 72% (* $p < 0,05$) та 58% (# $p < 0,05$), порівняно із контролем, при інкубації 5 та 20 хв, відповідно. Вже за концентрацій препаратів Метронідазолу 2,5 мг/мл та Хлоргексидину 0,0025%, вони не призводили до значимої загибелі клітин, оскільки їх життєздатність становила 90% (* $p > 0,05$) та 89% (# $p > 0,05$), порівняно із контролем, при інкубації 5 та 20 хв, відповідно. І при подальшому зменшенні концентрацій препаратів, вони не проявляли цитотоксичної дії на життєздатність досліджуваних клітин.

Таблиця 3.1

Результати МТТ тесту фармакологічних препаратів в різних концентраціях,
оцінені на довжині хвиль 550/630 нм

Групи препаратів	Час експозиції		5 хв		20 хв	
			М	σ	М	σ
Контроль	1		0,8090	0,0514	0,5743	0,0177
Метронідазол 2,5 мг/мл + Хлоргексидин 0,025%	2		0,1227	0,0159	0,0240	0,0040
Метронідазол 1,25 мг/мл + Хлоргексидин 0,0125%	3		0,5820	0,0072	0,3283	0,0323
Метронідазол 2,5 мг/мл + Хлоргексидин 0,0025%	4		0,7343	0,0280	0,5087	0,0475
Метронідазол 1,25 мг/мл+ Хлоргексидин 0,00125%	5		0,7367	0,0355	0,5257	0,0175
Метронідазол 0,625 мг/мл+ Хлоргексидин 0,000625%	6		0,7983	0,0235	0,5633	0,0475
Цитофлавін концентрований	7		0,8363	0,0466	0,6653	0,0095
Цитофлавін розведений в 2 рази	8		0,8150	0,0312	0,6217	0,200
Цитофлавін розведений в 4 рази	9		0,8040	0,0219	0,5957	0,0175
Цитофлавін розведений в 8 разів	10		0,8013	0,362	0,5657	0,0261

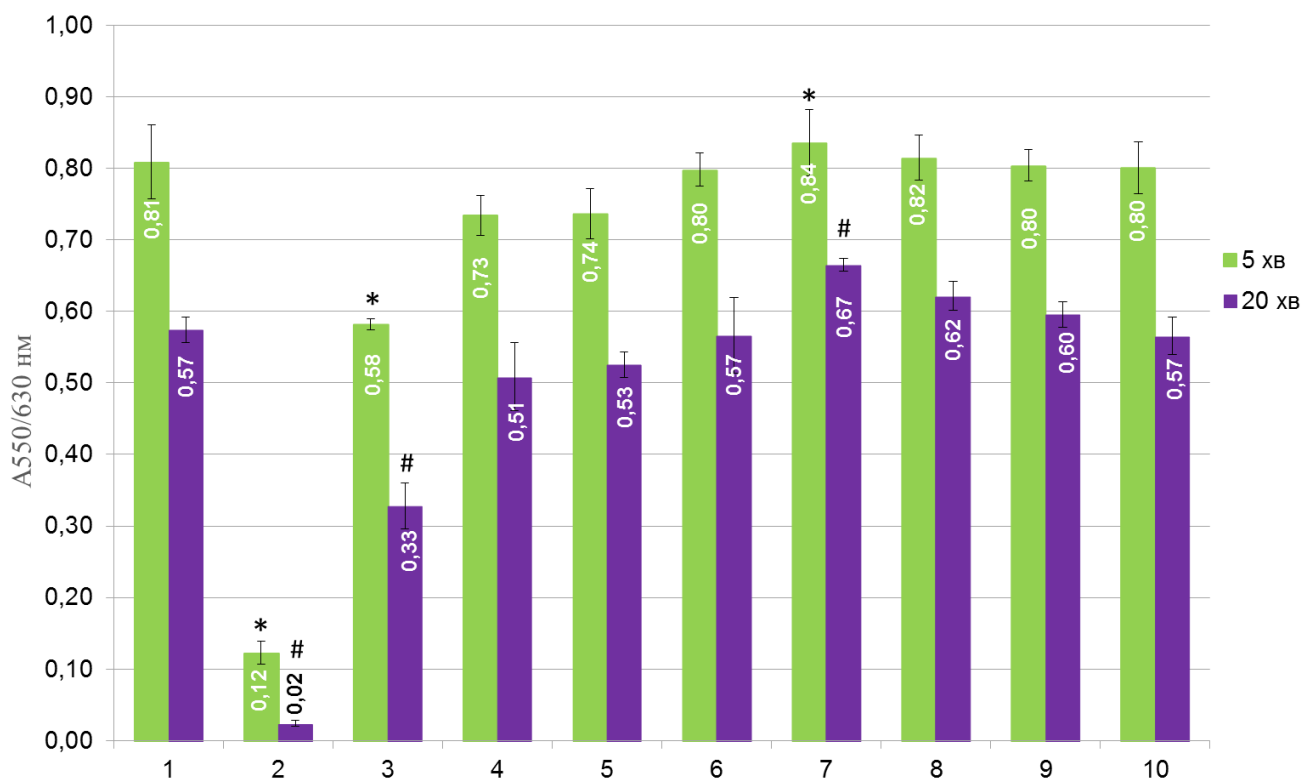


Рисунок 3.2

Вплив досліджуваних препаратів в різних концентраціях на життєздатність клітин, $M \pm \sigma$

Умовні позначення:

1 – Контроль;

2 - Метронідазол 2,5 мг/мл + Хлоргексидин 0,025%;

3 - Метронідазол 1,25 мг/мл + Хлоргексидин 0,0125%;

4 - Метронідазол 2,5 мг/мл + Хлоргексидин 0,0025%;

5 - Метронідазол 1,25 мг/мл + Хлоргексидин 0,00125%;

6 - Метронідазол 0,625 мг/мл + Хлоргексидин 0,000625%;

7 - Цитофлавін;

8 - Цитофлавін розведений у 2 рази;

9 - Цитофлавін розведений у 4 рази;

10 - Цитофлавін розведений у 8 раз.

Примітки:

* $p < 0,05$ відносно контролю, після аплікації протягом 5 хв;

$p < 0,05$ відносно контролю, після аплікації протягом 20 хв.

Але при зменшенні концентрацій антимікробна та протипротозойна дія даних препаратів нівелюється, оскільки за даними літературних джерел, їх застосовують у вищих терапевтичних концентраціях [156, 164].

Постало питання пошуку препарату для створення ефективної ФК, яка б володіла не тільки антибактеріальними, але й цитопротекторними властивостями. Увагу привернув сучасний препарат метаболічного типу дії Цитофлавін [101,134].

Досліджено вплив Цитофлавіну на життєздатність епітеліальних клітин за аналогічних умов та у різних концентраціях. Виявлено, що концентрований розчин Цитофлавіну володіє вираженою цитопротекторною дією, оскільки життєздатність клітин збільшилась на 4% (* $p < 0,05$) та 17% (# $p < 0,05$), порівняно з контролем, за термінів експозиції 5 та 20 хв, відповідно. При розведенні препарату у 2 рази життєздатність клітин збільшилась на 1,2% (* $p > 0,05$) та 8,8% (# $p > 0,05$); при розведенні у 4 рази життєздатність становить – 99% (* $p > 0,05$) та збільшилась на 5,3% (# $p > 0,05$), за термінів експозиції 5 та 20 хв, відповідно. Отже, при розведенні він також був ефективним. Встановлена цитопротекторна дія Цитофлавіну реалізується за рахунок компонентів, що входять до його складу.

Оскільки Метронідазол (2,5 мг/мл) та Хлоргексидин (0,025%) у цих концентраціях, проявляли виражену цитотоксичну дію на життєздатність клітин, то доцільним було з'ясувати, чи внесення Цитофлавіну дозволить створити нову ефективну ФК, яка б не призводила до значної загибелі досліджуваних клітин.

На другому етапі визначено оптимальні співвідношення препаратів у складі ФК, за яких би вона володіла мінімальною цитотоксичною дією (рисунок 3.3).

Як свідчать результати, при внесенні в середовище інкубації 100 мкл трьох-компонентної композиції, починаючи із 90 мкл (Метронідазол:Хлоргексидин, як 1:1) та 10 мкл Цитофлавіну виявилось, що така композиція була цитотоксичною за обох термінів експозиції, оскільки рівень життєздатності клітин становить менше 15% (* $p < 0,05$) та 6,5% (# $p < 0,05$), порівняно з контролем, при аплікації 5 хв та 20 хв, відповідно (таблиця 3.2, рисунок 3.4). Однак, при послідовному збільшенні вмісту Цитофлавіну до 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 та 90 мкл у складі ФК спостерігали зниження її цитотоксичної дії. При співвідношенні (Метронідазол+Хлоргексидин):Цитофлавін, як 2:8, та при терміні інкубації 5 хв,

Таблиця 3.2

Результати МТТ тесту складових компонентів запропонованої ФК в різних співвідношеннях, оцінені на довжині хвиль 550/630 нм

Групи препаратів	Час експозиції		20 хв	
	5 хв		М	σ
	М	σ	М	σ
Контроль	0,881	0,028	0,774	0,021
Метронідазол + Хлоргексидин : Цитофлавін = 90:10	0,133	0,015	0,048	0,011
Метронідазол + Хлоргексидин : Цитофлавін = 80:20	0,152	0,004	0,062	0,012
Метронідазол + Хлоргексидин : Цитофлавін = 70:30	0,184	0,008	0,073	0,014
Метронідазол + Хлоргексидин : Цитофлавін = 60:40	0,201	0,020	0,103	0,020
Метронідазол + Хлоргексидин : Цитофлавін = 50:50	0,195	0,024	0,077	0,014
Метронідазол + Хлоргексидин : Цитофлавін = 40:60	0,254	0,051	0,114	0,014
Метронідазол + Хлоргексидин : Цитофлавін = 30:70	0,376	0,019	0,191	0,022
Метронідазол + Хлоргексидин : Цитофлавін = 20:80	0,656	0,012	0,341	0,014
Метронідазол + Хлоргексидин : Цитофлавін = 10:90	0,801	0,047	0,442	0,026

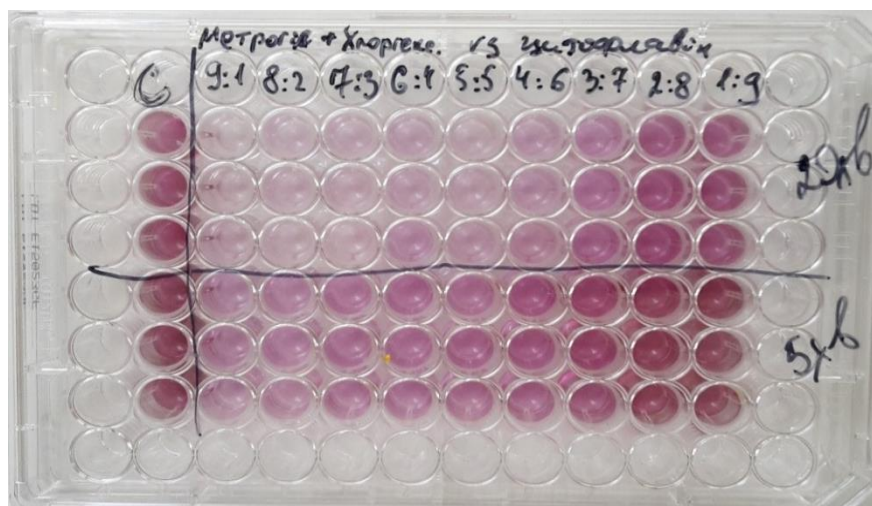


Рисунок 3.3 Вигляд планшету після розчинення клітин із формазаном у ДМСО

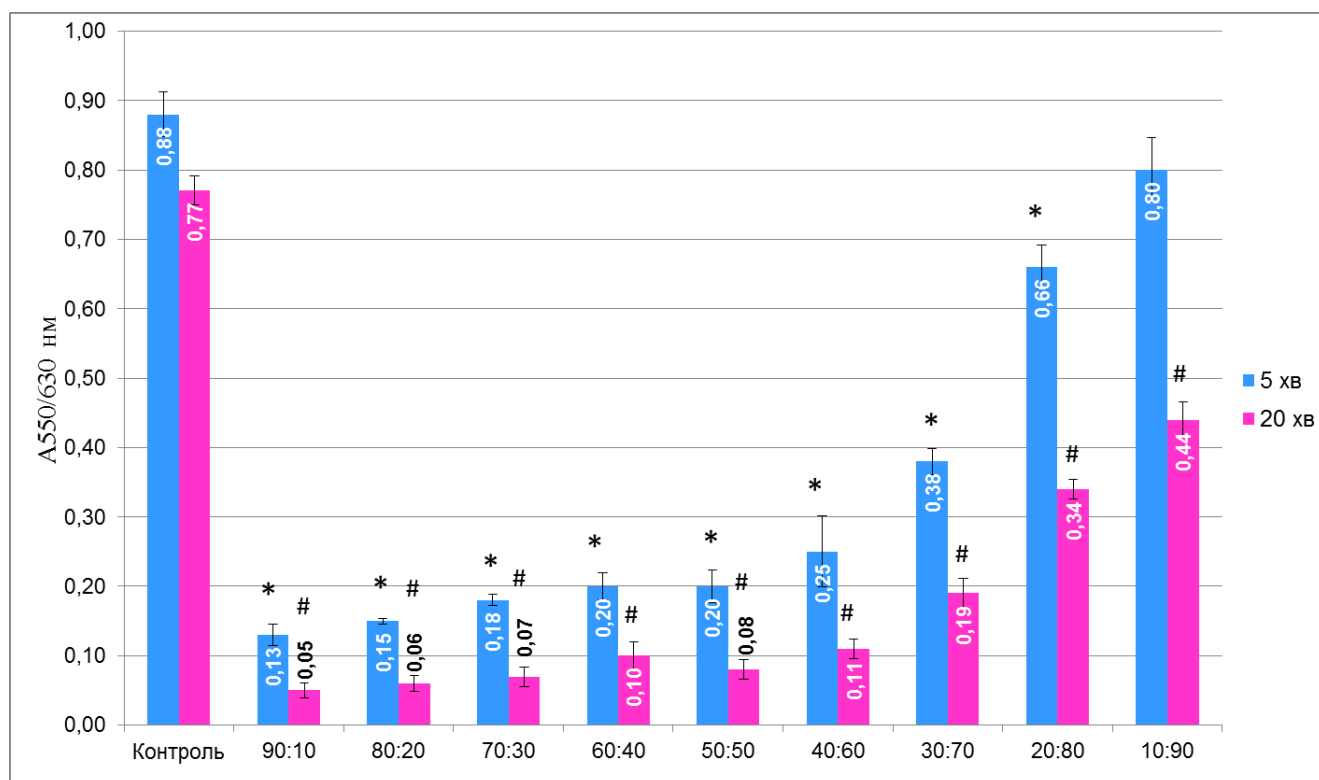


Рисунок 3.4

Вплив препаратів Метронідазол, Хлоргексидин та Цитофлавін у складі ФК при різних співвідношеннях її компонентів на життєздатність клітини, $M \pm \sigma$

Примітки:

* $p < 0,05$ відносно контролю, після аплікації протягом 5 хв;

$p < 0,05$ відносно контролю, після аплікації протягом 20 хв

життєздатність клітин становить вже більше 75% (* $p < 0,05$), що вважається допустимим. Життєздатність клітин становить 91% (* $p > 0,05$) при співвідношенні (Метронідазол+Хлоргексидин):Цитофлавін, як 1:9, при терміні інкубації 5 хв.

На основі аналізу отриманих даних можна вважати, що створена ФК не володіє цитотоксичною дією при сумісному застосуванні трьох препаратів у співвідношеннях Метронідазолу (2,5 мг/мл): Хлоргексидину (0,025%): Цитофлавіну®, як 1:1:8 [105]. Оптимальний час експозиції – 5 хв. Саме протягом цього терміну часу, методично підібраних і науково обґрунтованих співвідношеннях, препарати, що входять до складу створеної ФК, будуть проявляти позитивну лікувальну дію.

3.2 Результати досліджень на цитотоксичність в умовах експериментальної гіпоксії

Перший етап експериментального дослідження з визначення оптимальної концентрації розчину хлориду кобальту для створення умов гіпоксії в експерименті на культурі епітеліальних клітин наведено на рисунку 3.5.

Як свідчать результати (таблиця 3.3, рисунок 3.6), розчин хлориду кобальту при внесенні його до інкубаційного середовища, у межах концентрацій 50-200 мкмоль/л не призводив до загибелі досліджуваних клітин. Однак, починаючи з концентрації 250 мкмоль/л та вище спостерігалась часткова загибель клітин, яка пропорційно посилювалася по мірі зростання концентрації хлориду кобальту, що свідчить про розвиток гіпоксії. При концентрації розчину хлориду кобальту 250 мкмоль/л рівень загибелі клітин становить 13% (* $p < 0,05$), при 300 мкмоль/л – 23% (* $p < 0,05$), при 350 мкмоль/л – 26% (* $p < 0,05$), при 400 мкмоль/л – 36% (* $p < 0,05$), при 450 мкмоль/л – 39% (* $p < 0,05$), відповідно.

Отже, для подальшого дослідження ФК за умов експериментальної гіпоксії вирішено використовувати розчин хлориду кобальту у концентрації 250 мкмоль/л, який викликає гіпоксію та призводить до часткової, але не тотальної загибелі клітин.

Другий етап проведення експериментального дослідження з визначення антигіпоксичних властивостей запропонованої ФК на культурі епітеліальних клітин в умовах експериментальної гіпоксії наведено на рисунку 3.7.

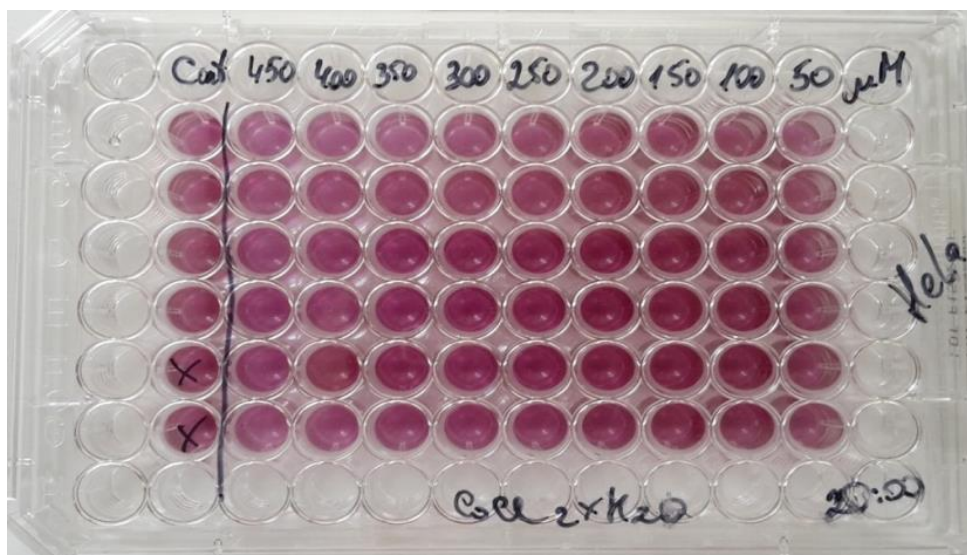


Рисунок 3.5 Вигляд планшету після розчинення клітин із формазаном у ДМСО

Таблиця 3.3

Результати МТТ тесту розчину хлориду кобальту по групам, залежно від концентрації, оцінені на довжині хвиль 550/630 нм

		М	σ
Контроль	Контроль	0,704	0,034
CoCl ₂ x 6H ₂ O, мкмоль/л	50	0,739	0,019
CoCl ₂ x 6H ₂ O, мкмоль/л	100	0,748	0,015
CoCl ₂ x 6H ₂ O, мкмоль/л	150	0,718	0,017
CoCl ₂ x 6H ₂ O, мкмоль/л	200	0,708	0,046
CoCl ₂ x 6H ₂ O, мкмоль/л	250	0,617	0,015
CoCl ₂ x 6H ₂ O, мкмоль/л	300	0,539	0,048
CoCl ₂ x 6H ₂ O, мкмоль/л	350	0,516	0,049
CoCl ₂ x 6H ₂ O, мкмоль/л	400	0,450	0,022
CoCl ₂ x 6H ₂ O, мкмоль/л	450	0,428	0,023

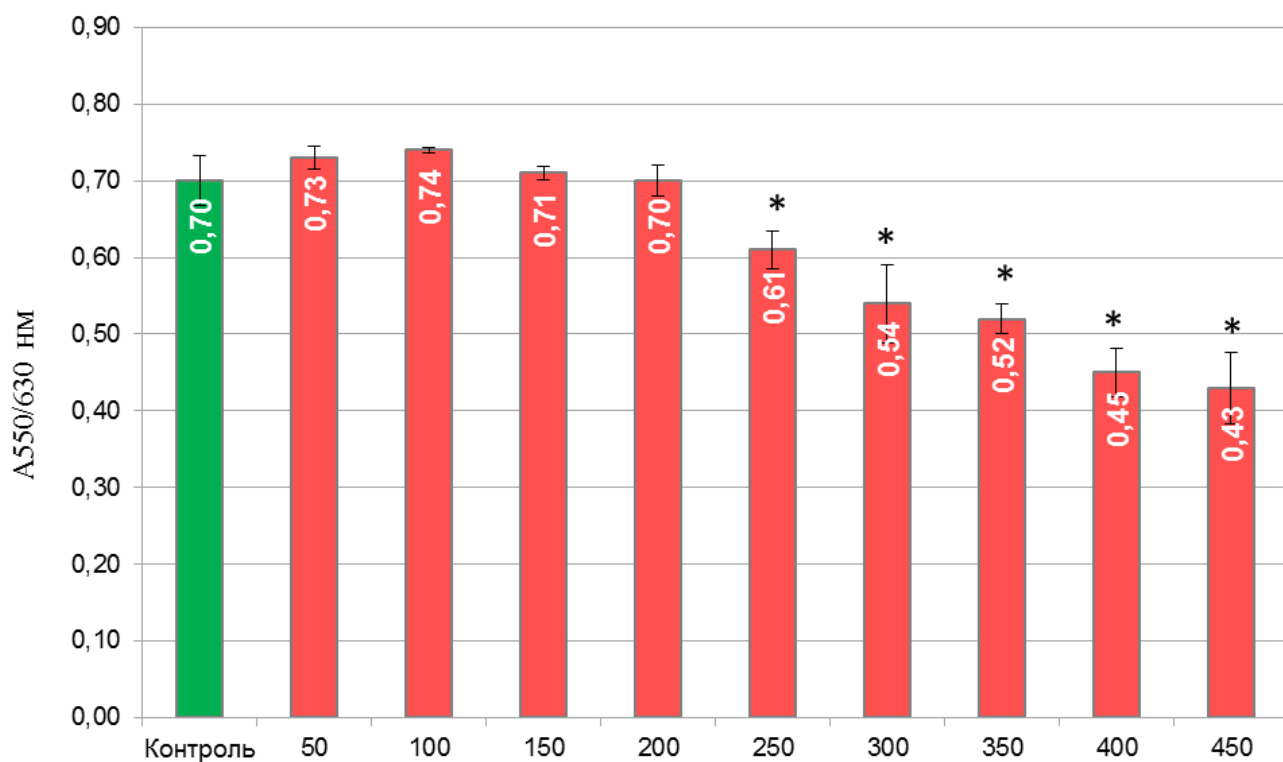


Рисунок 3.6

Ефект хлориду кобальту в різних концентраціях на життєздатність клітин за умов інкубації 12 год, $M \pm \sigma$.

Примітки: * $p < 0,05$ відносно контролю.

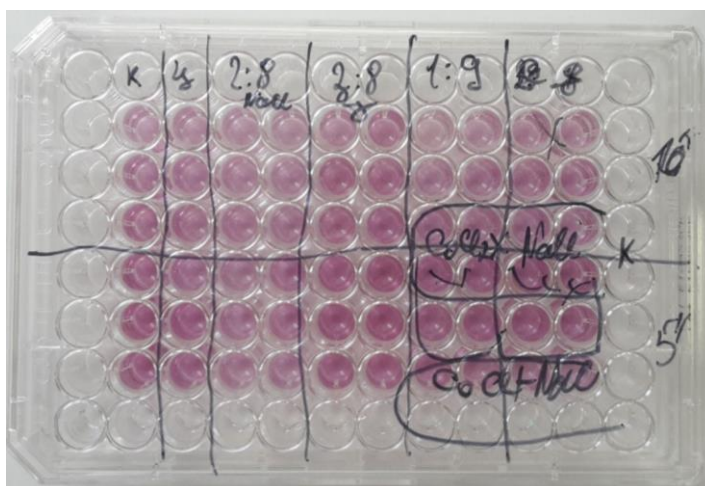


Рисунок 3.7 Вигляд планшету після розчинення клітин із формазаном у ДМСО

Часова експозиція в 24 год призвела до розвитку гіпоксії, при якій кількість живих клітин знизилася на 37,1%-37,5% (* $p < 0,05$) за обох термінів часу експозиції аплікації (таблиця 3.4, рисунок 3.8).

Результати дослідження окремо Цитофлавіну свідчать, що він володіє вираженою антигіпоксичною та цитопротекторною дією, оскільки життєздатність епітеліальних клітин підвищується на 18% (# $p < 0,05$) та 20% (# $p < 0,05$), порівняно з контроль-гіпоксією, за часу експозиції аплікації 5 та 10 хв, відповідно.

За результатами дослідження композиції Метронідазолу (2,5 мг/мл) з Хлоргексидином (0,025%) та фіз.розчином (Цитофлавін замінили фіз.розчином), як 1:1:8, відповідно, виявлено їх значну цитотоксичну дію на клітини, оскільки життєздатність клітин знижується на 23% (# $p < 0,05$) та 7% (# $p > 0,05$), порівняно з контроль-гіпоксією, за часу експозиції аплікації 5 та 10 хв, відповідно.

За результатами дослідження розробленої ФК Метронідазол (2,5 мг/мл): Хлоргексидин (0,025%): Цитофлавін, як 1:1:8, життєздатність клітин підвищується на 18% (# $p < 0,05$) та 40% (# $p < 0,05$), порівняно з контроль-гіпоксією, за часу експозиції аплікації 5 та 10 хв, відповідно.

За результатами дослідження композиції у співвідношенні препаратів Метронідазол (2,5 мг/мл): Хлоргексидин (0,025%): Цитофлавін, як 0,5:0,5:9, дані демонструють, що життєздатність клітин, порівняно з контроль-гіпоксією за обох термінів часу експозиції, підвищується на такий самий відсоток, що і у співвідношенні 1:1:8.

Оптимальна тривалість аплікації становить 5-10 хвилин.

Можна припустити, що саме наявність у складі розробленої ФК препарату Цитофлавіну сприяє регенерації, відновлює функціональну активність досліджуваних епітеліальних клітин та запобігає їх загибелі.

Отримані результати дослідження обґрунтовують доцільність застосування розробленої фармакологічної композиції в комплексному лікуванні хворих із захворюваннями пародонта.

Таблиця 3.4

Результати МТТ тесту досліджуваних препаратів та фармакологічної композиції,
оцінені на довжині хвиль 550/630 нм

Групи препаратів	Час експозиції				
		5 хв		10 хв	
		М	σ	М	σ
Контроль	1	0,352	0,013	0,239	0,014
Контроль гіпоксії	2	0,224	0,009	0,154	0,010
Цитофлавін	3	0,259	0,006	0,177	0,007
Метронідазол: Хлоргексидин: фіз.розчин= 1:1:8	4	0,169	0,013	0,144	0,009
Метронідазол: Хлоргексидин: Цитофлавін = 1:1:8	5	0,261	0,009	0,208	0,011
Метронідазол: Хлоргексидин: Цитофлавін = 0,5:0,5:9	6	0,262	0,015	0,208	0,017

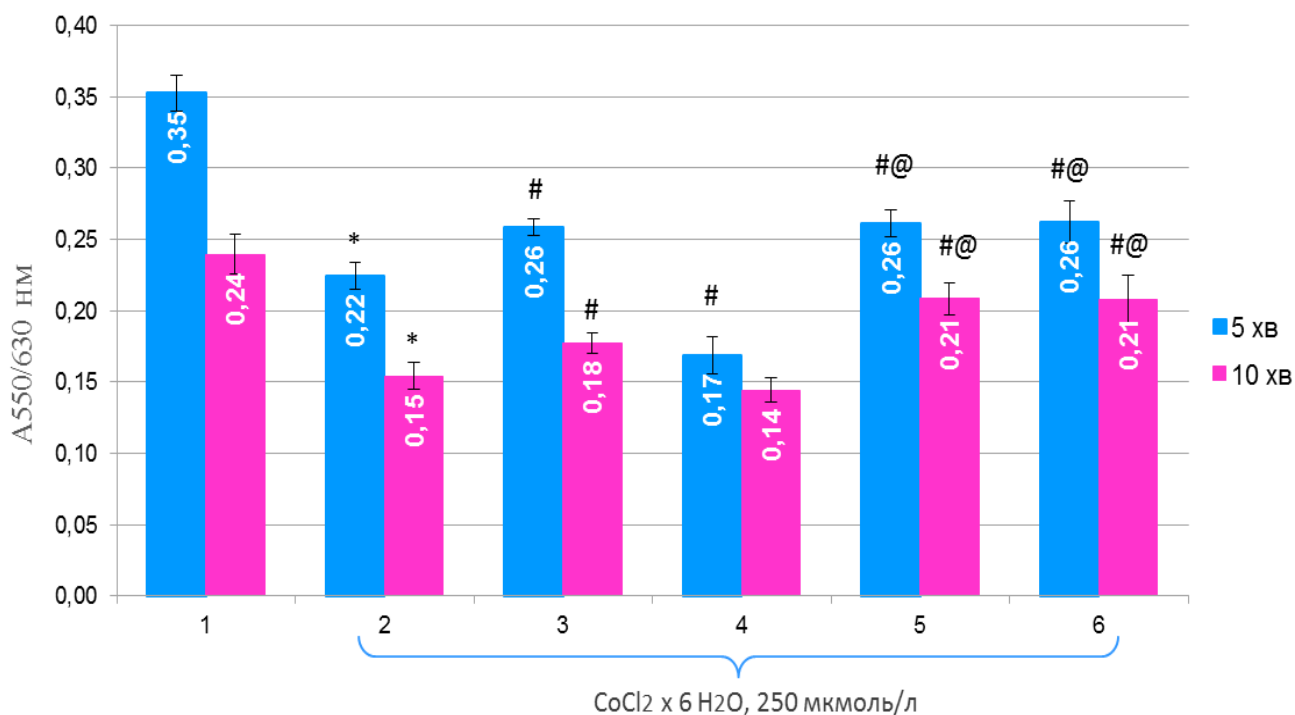


Рисунок 3.8

Вплив препаратів Метронідазол, Хлоргексидин, Цитофлавін та фармакологічної композиції на життєздатність клітин за умов кобальт-індукованої гіпоксії 24 год, $M \pm \sigma$

Умовні позначення:

1 – Контроль;

2 – Контроль *Co*-індукованої гіпоксії;

3 – Цитофлавін;

4 – Метронідазол+Хлоргексидин : фіз. розчин = 2 : 8;

5 – Метронідазол+Хлоргексидин : Цитофлавін = 2 : 8

6 – Метронідазол+Хлоргексидин : Цитофлавін = 1 : 9

Примітки:

* $p < 0,05$ відносно контролю

$p < 0,05$ відносно контролю *Co*-індукованої гіпоксії;

@ $p < 0,05$ відносно аплікації композиції Метронідазол+Хлоргексидин : фіз. розчин.

Висновки до розділу

1. Експериментально встановлено, що застосування Хлоргексидину та Метронідазолу в високих концентраціях призводить до значної цитотоксичної дії на епітеліальні клітини.

2. Антигіпоксичний препарат Цитофлавін є абсолютно нетоксичним, має виражену цитопротекторну дію на клітини в різних концентраціях.

3. Обґрунтовано та розроблено нову ФК, що не чинить цитотоксичної дії, та складається з трьох препаратів: Метронідазолу (2,5 мг/мл):Хлоргексидину (0,025% розчин):Цитофлавину®, у співвідношенні як 1:1:8.

4. Експериментально встановлено, що за умов створення кобальт-індукованої гіпоксії на епітеліальні клітини запропонована ФК має значні антигіпоксичні, цитопротекторні та відновлювальні властивості, оскільки життєздатність клітин підвищується на 18% ($\#p < 0,05$) та 40% ($\#p < 0,05$), порівняно з контроль-гіпоксією, за часу експозиції 5 та 10 хв, відповідно.

5. Вважаючи на встановлені антигіпоксичні та цитопротекторні властивості запропонованої ФК місцевої дії, її можна рекомендувати для корекції гіпоксії в комплексному лікуванні хворих із захворюваннями пародонта.

Результати розділу висвітленні у наступних наукових публікаціях автора:

1. Борисенко А. В. Обґрунтування використання нового засобу місцевої дії в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту (експериментальне дослідження) / А. В. Борисенко, Т. М. Кучмеровська, І. А. Воловик // Современная стоматология. – 2016. – № 2(81). – С. 116-119.

2. Борисенко А. В. Обґрунтування використання нового засобу місцевої дії в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту (експериментальне дослідження, частина 2) / А. В. Борисенко, Т. М. Кучмеровська, І. А. Воловик // Современная стоматология. – 2016. – № 3(82). – С. 32-35.

3. Воловик І. А. Фармакологічна композиція місцевої дії для корекції тканинної гіпоксії при комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит (експериментальне дослідження) / І. А. Воловик // Современная стоматология. – 2016. – № 5(84). – С. 86-89.

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ НА ЛАБОРАТОРНИХ ТВАРИНАХ ЗА УМОВ ГІПОКСІЇ

4.1 Дослідження тканин пародонта

Результати проведеного дослідження демонструють, що при залізодефіцитній анемії розвивається гіпоксія в організмі тварин та тканинах пародонта. Свідченнями патологічних змін в пародонті є дисбаланс в прооксидантно-антиоксидантній системі, розвиток запалення, дисбіозу та метаболічно-енергетичного зсуву.

Дані впливу ФК "Цитогексизол" і гелю "Квертулін" на біохімічні показники ясен щурів за умов ЗДА наведено у таблиці 4.1.

Активність каталази в яснах щурів із ЗДА достовірно знижується майже на 11% (з $6,96 \pm 0,15$ до $6,21 \pm 0,49$ мкат/кг, $p < 0,05$). Це свідчить про зниження активності систем антиоксидантного захисту в тканинах пародонта за умов гіпоксії при ЗДА. Застосування ФК в 3-ій групі підвищує активність каталази на 8,2% і достовірно нормалізує рівень (до $6,72 \pm 0,23$ мкат/кг, $p > 0,3$). Дещо більше підвищується активність каталази на 11,2% та теж нормалізується її рівень в 4-ій групі, де застосовували гель "Квертулін" (до $6,91 \pm 0,34$ мкат/кг, $p > 0,5$). Відповідно до цього, активність каталази знаходиться в межах норми в 3-ій і 4-ій групах.

Рівень МДА статистично значимо не змінюється при ЗДА (з $18,0 \pm 2,0$ до $16,8 \pm 0,5$, $p > 0,05$), тобто інтенсивність ВРО та ПОЛ не сильно змінюється на початкових етапах ЗДА. Однак, в 3-ій групі щурів рівень МДА суттєво знижується на 20,2% (з $16,8 \pm 0,5$ до $13,4 \pm 0,5$ ммоль/кг, $p_1 < 0,05$). В той час, в 4-ій групі знижується лише на 11,3% (з $16,8 \pm 0,5$ до $14,9 \pm 0,6$ ммоль/кг, $p_1 < 0,05$). Між 3-ою та 4-ою групами статистично значимих відмінностей немає ($p_2 > 0,05$).

Індекс АПІ показує тенденцію до зниження у щурів при ЗДА (з $3,9 \pm 0,2$ до $3,7 \pm 0,1$, $p > 0,3$). Однак, він суттєво статистично значимо збільшується у щурів 3-ої групи на 35,1% ($p_1 < 0,05$) та у щурів 4-ої групи на 24,3% ($p_1 < 0,05$). Це демонструє значні антиоксидантні властивості обох препаратів, але більш виражені у ФК.

Таблиця 4.1

Вплив ФК та "Квертулін" (КВ) на біохімічні показники ясен щурів за умов залізодефіцитної анемії, (M±m)

Біохімічні показники	Гр.1	Гр.2	Гр.3	Гр.4
	Контроль(n=7)	ЗДА(n=7)	ЗДА+ФК(n=7)	ЗДА+КВ(n=7)
Каталаза, мкат/кг	6,96±0,15	6,21±0,49 p<0,05	6,72±0,23 p>0,3 p ₁ >0,05	6,91±0,34 p>0,5; p ₁ >0,05 p ₂ >0,5
МДА, ммоль/кг	18,0±2,0	16,8±0,5 p>0,05	13,4±0,5 p<0,05 p ₁ <0,05	14,9±0,6 p>0,05; p ₁ <0,05 p ₂ >0,05
Індекс АПІ	3,9±0,2	3,7±0,1 p>0,3	5,0±0,3 p<0,05 p ₁ <0,05	4,6±0,3 p<0,05; p ₁ <0,05 p ₂ >0,1
Еластаза, мк-кат/кг	33,2±2,1	42,5±2,6 p<0,05	40,3±1,4 p<0,05 p ₁ >0,3	37,6±2,1 p>0,05; p ₁ >0,05 p ₂ >0,1
Уреаза, мк-кат/кг	5,24±0,38	7,91±1,38 p<0,05	2,93±0,17 p<0,05 p ₁ <0,05	3,15±0,39 p<0,05; p ₁ <0,05 p ₂ >0,5
Лізоцим, од/кг	191±23	194±16 p>0,5	173±17 p>0,3 p ₁ >0,3	152±26 p>0,1; p ₁ >0,05 p ₂ >0,3
Ступінь дисбіозу	1,00±0,16	1,49±0,20 p>0,05	0,67±0,18 p>0,05 p ₁ <0,05	0,71±0,19 p>0,05; p ₁ <0,05 p ₂ >0,1
Лактат, ммоль/кг	15,2±1,9	11,0±0,7 p<0,05	17,8±3,4 p>0,3 p ₁ <0,05	9,5±0,5 p<0,01; p ₁ >0,05 p ₂ <0,01
Піруват, ммоль/кг	0,94±0,17	1,40±0,23 p<0,05	1,06±0,17 p>0,4 p ₁ <0,1	1,03±0,16 p>0,4; p ₁ <0,1 p ₂ >0,5
Індекс л/п	16,2±1,1	7,8±0,9 p<0,01	16,8±1,2 p>0,4 p ₁ <0,01	9,2±0,9 p<0,05; p ₁ >0,1 p ₂ <0,05

Примітки:

p – достовірність відмінностей відносно групи контролю;

*p*₁ – достовірність відмінностей відносно групи ЗДА;

*p*₂ – достовірність відмінностей між групами.

Активність еластази статистично значимо збільшується на 28% у щурів в умовах гіпоксії (з $33,2 \pm 2,1$ до $42,5 \pm 2,6$ мк-кат/кг, $p < 0,05$), що вказує на високу активність нейтрофілів в тканинах пародонта. Видно, що в 3-ій групі активність еластази має тенденцію до зниження лише на 5,2% (до $40,3 \pm 1,4$ мк-кат/кг, $p_1 > 0,3$), а в 4-ій групі на 11,5% (до $37,6 \pm 2,1$ мк-кат/кг, $p_1 > 0,05$). При цьому, між 3-ою та 4-ою групами також статистично значимих відмінностей в активності еластази не відмічається ($p_2 > 0,1$). Можна сказати, що обидва препарати володіють незначними протизапальними властивостями.

У щурів при гіпоксії статистично значимо зростає в яснах активність уреазы аж на 52% (з $5,24 \pm 0,38$ до $7,91 \pm 1,38$ мк-кат/кг, $p < 0,05$). Це свідчить про значне збільшення мікробного обсіменіння в тканинах пародонта. Видно, що в 3-ій групі активність уреазы достовірно знижується на 63% (до $2,93 \pm 0,17$ мк-кат/кг, $p_1 < 0,05$) та навіть в 1,8 разів нижче, ніж у групі контролю ($p < 0,05$). В 4-ій групі активність уреазы знижується на 60,2% (до $3,15 \pm 0,39$ мк-кат/кг, $p_1 < 0,05$) та в 1,7 разів нижче, ніж у групі контролю ($p < 0,05$). При цьому, між 3-ою та 4-ою групами також статистично значимих відмінностей не відмічається ($p_2 > 0,5$).

Активність лізоциму в яснах щурів статистично значимо не змінюється при ЗДА. Відповідно до цього, його активність знаходиться в межах норми в 3-ій та 4-ій групах та не відрізняється від 1-ої групи ($p_2 > 0,3$).

Ступінь дисбіозу в яснах щурів при гіпоксії збільшується на 49% (з $1,00 \pm 0,16$ до $1,49 \pm 0,20$, але $p > 0,05$). Під впливом ФК ступінь дисбіозу статистично значимо знижується на 55% ($p_1 < 0,05$), а під впливом гелю "Квертулін" знижується на 52,3% ($p_1 < 0,05$). Тобто, обидва препарати демонструють суттєве зниження активності уреазы та нормалізують ступінь дисбіозу, а значить володіють антимікробними властивостями.

Стосовно метаболічних маркерів в тканинах пародонта, то вміст лактату в яснах щурів при гіпоксії знижується на 27,6% (з $15,2 \pm 1,9$ до $11,0 \pm 0,7$ ммоль/кг, $p < 0,05$). Це може свідчити про зростання активності лактатдегідрогенази. В 3-ій групі рівень лактату повністю нормалізується (до $17,8 \pm 3,4$ ммоль/кг, $p_1 < 0,05$) і не відрізняється від норми ($p > 0,3$). В 4-ій групі, на відміну від 3-ої, рівень лактату продовжує знижуватись на 13,6%, порівняно з 2-ою групою щурів із ЗДА

(з $11,0 \pm 0,7$ до $9,5 \pm 0,5$ ммоль/кг, $p_1 > 0,05$), і це становить на 37,5% нижче від норми, порівняно з групою контролю (з $15,2 \pm 1,9$ до $9,5 \pm 0,5$ ммоль/кг, $p < 0,01$). Між групами 3-ою та 4-ою визначається статистично значима відмінність ($p_2 < 0,01$). Це може свідчити про вичерпання резервного рівня лактату в 4-ій групі, оскільки має місце суттєвий дефіцит субстратів для підтримання метаболізму клітин в умовах гіпоксії та анемії. Метаболічний зсув підтверджується і достовірним зростанням рівня пірвіноградної кислоти на 48,9% у щурів із ЗДА (з $0,94 \pm 0,17$ до $1,40 \pm 0,23$ ммоль/кг, $p < 0,05$). Це може свідчити також про зниження активності піруватдегідрогеназного комплексу при окислювальному декарбоксілюванні пірувату. Видно, що в 3-ій групі рівень пірувату знижується на 24,3% (до $1,06 \pm 0,17$ ммоль/кг, $p_1 < 0,1$) та повністю нормалізується ($p > 0,4$). В 4-ій групі рівень пірувату знижується на 26,4% ($p_1 < 0,1$) та теж повністю нормалізується (до $1,03 \pm 0,06$ ммоль/кг, $p > 0,4$). Що стосується лактат-піруватного індексу, то у щурів при гіпоксії він достовірно знижується на 52%, тобто в 2,1 рази (з $16,2 \pm 1,1$ до $7,8 \pm 0,9$, $p < 0,01$). При цьому, в 3-ій групі рівень індексу достовірно підвищується в 2,1 рази ($p_1 < 0,01$) та нормалізується (до $16,8 \pm 1,2$, $p > 0,4$). В 4-ій групі, на відміну від 3-ої, індекс збільшився в 1,2 рази, порівняно з групою гіпоксії ($p_1 > 0,1$), але при цьому був в 1,8 разів статистично значимо нижчим за норму ($9,2 \pm 0,05$, $p < 0,05$). Між групами 3-ою та 4-ою визначається статистично значима відмінність ($p_2 < 0,05$). Тобто, в 3-ій групі відбулася нормалізація вмісту лактату, пірувату та лактат-піруватного індексу, тоді як в 4-ій групі нормалізується тільки рівень пірувату. Це свідчить про більш позитивний метаболічний вплив ФК з Цитофлавіном, оскільки під її впливом бачимо повноцінну нормалізацію метаболічно-енергетичного обміну в тканинах пародонта.

На рисунку 4.1 показано вплив ФК на ступінь атрофії альвеолярного відростка щурів за умов ЗДА. Так, ступінь атрофії у щурів при гіпоксії підвищилась на 8,3% ($*p < 0,05$), а в 3-ій групі значно знизилась на 19,2% ($\#p < 0,05$). Це може свідчити, що ФК значно гальмує ступінь атрофії альвеолярного відростка та демонструє пародонтопротекторну ефективність.

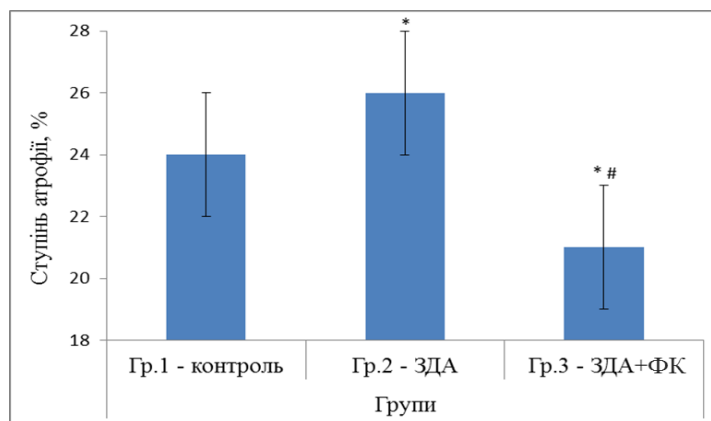


Рисунок 4.1

Вплив ФК на ступінь атрофії альвеолярного відростку щурів, ($M \pm m$)

Примітки: * p – достовірність відмінностей відносно групи контролю;

p – достовірність відмінностей відносно групи ЗДА.

4.2 Дослідження загальної токсичності

Дослідження виявили суттєві зміни в показниках крові у щурів при ЗДА.

Вплив ФК на гематологічні показники щурів за умов ЗДА наведено в таблиці 4.2.

Результати дослідження демонструють, що у щурів 2-ої групи при гіпоксії, порівняно з інтактними тваринами 1-ої групи, дещо знижується вміст гемоглобіну на 17% (з $160,0 \pm 8,5$ до $133,5 \pm 14,6$ г/л, але $p > 0,05$), знижується число еритроцитів на 28,6% (з $6,3 \pm 0,2$ до $4,5 \pm 1,0 \times 10^{12}$, $p < 0,05$), кількість лейкоцитів знижується в 4,3 рази (з $11,3 \pm 2,3$ до $2,6 \pm 0,3 \times 10^9$, $p < 0,01$). Що стосується лейкоцитарної формули, то у щурів при гіпоксії майже вдвічі знижується доля нейтрофілів, в 2,5 рази знижується вміст моноцитів, в 1,7 разів доля еозинофілів. Вміст лімфоцитів, навпаки, дещо збільшується на 15,6 % (однак $p > 0,05$). Завдяки цьому більше, ніж у 2 рази зростає лімфоцитарний індекс.

ФК з Цитофлавіном виявляє позитивний вплив щодо нормалізації вмісту гемоглобіну до $158,5 \pm 6,8$ г/л ($p > 0,7$), певного підвищення числа еритроцитів на 15,6 %, вмісту моноцитів та зниження в 1,4 рази вмісту еозинофілів. Не впливає на вміст лейкоцитів, показників лейкоцитарної формули та лімфоцитарний індекс.

Дані впливу ФК на біохімічні показники слизової оболонки шлунку щурів за умов ЗДА наведено у таблиці 4.3.

У щурів при гіпоксії в слизовій оболонці шлунку зростає активність уреазы на 17%, порівняно з контролем (з $2,21 \pm 0,25$ до $2,58 \pm 0,20$ мк-кат/кг, $p > 0,05$).

Таблиця 4.2

Вплив ФК на гематологічні показники щурів за умов ЗДА, $M \pm m$

Гематологічні показники	Гр.1	Гр.2	Гр.3
	Контроль (n=7)	ЗДА (n=7)	ЗДА + ФК (n=7)
Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	6,3 \pm 0,2	4,5 \pm 1,0 $p < 0,05$	5,2 \pm 0,7 $p > 0,05$; $p_1 > 0,3$
Гемоглобін, г/л	160 \pm 8,5	133,5 \pm 14,6 $p > 0,05$	158,5 \pm 6,8 $p > 0,7$; $p_1 > 0,05$
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	11,3 \pm 2,3	2,6 \pm 0,3 $p < 0,01$	2,6 \pm 1,1 $p < 0,01$; $p_1 = 1,0$
Лімфоцитарний індекс (лімфоцити/нейтрофіли)	3,08 \pm 0,25	6,48 \pm 0,73 $p < 0,01$	6,86 \pm 0,61 $p < 0,01$; $p_1 > 0,3$

*Примітки:**p* – достовірність відмінностей відносно групи контролю;*p*₁ – достовірність відмінностей відносно групи ЗДА

Таблиця 4.3

Вплив ФК на біохімічні показники слизової оболонки шлунку за умов ЗДА, $M \pm m$

Біохімічні показники	Гр.1	Гр.2	Гр.3
	Контроль (n=7)	ЗДА (n=7)	ЗДА+ФК (n=7)
Уреаза, мк-кат/кг	2,21 \pm 0,25	2,58 \pm 0,20 $p > 0,05$	1,80 \pm 0,24 $p > 0,05$; $p_1 < 0,05$
Еластаза, мк-кат/кг	143,8 \pm 11,5	188,2 \pm 11,2 $p < 0,05$	117,5 \pm 7,6 $p > 0,05$; $p_1 < 0,01$
Каталаза, мкат/кг	3,76 \pm 0,11	4,02 \pm 0,14 $p > 0,05$	4,74 \pm 0,08 $p < 0,01$; $p_1 < 0,05$
МДА, ммоль/кг	24,17 \pm 1,25	16,12 \pm 1,04 $p < 0,05$	10,84 \pm 1,12 $p < 0,01$; $p_1 < 0,05$
Індекс АПІ	1,56 \pm 0,15	2,49 \pm 0,27 $p < 0,05$	4,37 \pm 0,39 $p < 0,01$; $p_1 < 0,05$

*Примітки:**p* – достовірність відмінностей відносно групи контролю;*p*₁ – достовірність відмінностей відносно групи ЗДА.

В 3-ій групі активність уреазы знижується на 30,2% (до $1,80 \pm 0,24$ мк-кат/кг, $p_1 < 0,05$), порівняно з 2-ою групою, та в 1,2 разів стає нижче, ніж в контролі, але не відрізняється від норми ($p > 0,05$), що означає прояв протимікробних властивостей. Активність еластази підвищується у щурів при гіпоксії на 31% (з $143,8 \pm 11,5$ до $188,2 \pm 11,2$ мк-кат/кг, $p < 0,05$). В 3-ій групі активність еластази знижується майже на 38% (до $117,5 \pm 7,6$ мк-кат/кг, $p_1 < 0,01$), стає в 1,2 разів нижче, ніж в контролі, але не відрізняється від норми ($p > 0,05$). Отже, ФК володіє значними протизапальними властивостями. Активність каталази має тенденцію до незначного підвищення на 7% (з $3,76 \pm 0,11$ до $4,02 \pm 0,14$ мкат/кг, $p > 0,05$). Що може свідчити про певні компенсаторні реакції системи антиоксидантного захисту на ранніх етапах ЗДА. Застосування ФК в 3-ій групі статистично значимо підвищує активність на 18% (до $4,74 \pm 0,08$ мкат/кг, $p_1 < 0,05$), порівняно з 2-ою групою, та на 26%, порівняно з групою контролю ($p < 0,01$). Рівень МДА знижується при ЗДА на 33% (з $24,17 \pm 1,25$ до $16,12 \pm 1,04$ ммоль/кг, $p < 0,05$). Ймовірно, саме підвищення антиоксидантної активності призводить до зниження вмісту МДА на початкових етапах ЗДА. В 3-ій групі щурів рівень МДА суттєво знижується ще на 33% (до $10,84 \pm 1,12$ ммоль/кг, $p_1 < 0,05$), порівняно з 2-ою групою, та на 55%, порівняно з групою контролю ($p < 0,01$). Індекс АПІ підвищується у щурів при ЗДА в 1,6 разів (з $1,56 \pm 0,15$ до $2,49 \pm 0,27$, $p < 0,05$). Однак, у щурів 3-ої групи він суттєво продовжує збільшуватись в 1,8 разів (до $4,37 \pm 0,39$, $p_1 < 0,05$), порівняно з 2-ою групою, та в 2,8 рази, порівняно з групою контролю ($p < 0,01$).

Висновки до розділу

1. Встановлено, що гіпоксія при ЗДА викликає суттєві зміни в показниках крові щурів, інших органах та тканинах організму. Відповідні зміни відбуваються в тканинах пародонта щурів, що свідчить про розвиток в них запалення, дисбіозу, зниження антиоксидантної активності, метаболічного зсуву та атрофії пародонта.

2. Встановлено, що в пародонті щурів при застосуванні ФК відбувається зниження активності еластази на 5%, уреазы – на 63%, ступеня дисбіозу – на 55%, підвищення активності каталази на 8%, рівень МДА знижується на 20%, індекс АПІ збільшується на 35%, а при використанні гелю "Квертулін" – на 11%, 60%,

52%, 11%, 11% та 24%, відповідно. Це означає наявність незначних протизапальних властивостей у обох препаратів, але дещо більш виражених у гелю "Квертулін", протимікробних властивостей обох препаратів в однаковій мірі та значних антиоксидантних властивостей, але більш виражених у ФК.

3. Встановлено, що використання ФК призвело до нормалізації вмісту лактату, пірувату та лактат-піруватного індексу, а при використанні "Квертуліну" нормалізується тільки рівень пірувату. Це свідчить про повноцінну нормалізацію метаболічно-енергетичного обміну в тканинах пародонта під впливом ФК.

4. Використання ФК практично не вплинуло на гематологічні показники.

5. Виявлено, що в слизовій оболонці шлунку щурів під впливом ФК в умовах гіпоксії активність уреазы знижується на 30%, еластази – на 38%, активність каталази підвищується на 18%, рівень МДА знижується на 33%, індекс АПІ збільшується в 1,8 разів, що свідчить про наявність у ФК протимікробних, протизапальних та значних антиоксидантних властивостей.

6. Отримані результати можуть бути підставою для широкого застосування запропонованої ФК для корекції гіпоксії в стоматології та пародонтології.

Результати розділу висвітленні у наступних наукових публікаціях:

1. Воловик І. А. Вплив дентальної пасти з цитофлавіном на стан пародонта у щурів з залізодефіцитною анемією / І. А. Воловик, А. В. Борисенко, А. П. Левицький // Інновації в стоматології. – 2016. – № 2(12). – С. 2-6.

2. Воловик І. А. Порівняльна пародонтопротекторна ефективність цитофлавіну і квертуліну у щурів з залізодефіцитною анемією / І. А. Воловик, А. В. Борисенко, А. П. Левицький // Вісник стоматології. – 2016. – № 3(96). – С. 2-6.

3. Петренко А. А. Гастропротекторное действие оральных аппликаций цитофлавина у крыс с железodefицитной анемией / А. А. Петренко, И. А. Воловик, А. П. Левицкий // Вісник морської медицини. – 2016. – № 3(72). – С. 37-41.

4. Volovik I. A. Periodontoprotective and cariesprohylactic effects of Cytoflavin and Quertulin in rats with asiderotic anemia / I. A. Volovik, A. V. Borisenko, A. P. Levitsky // Journal of Education, Health and Sport (formerly Journal of Health Sciences). – 2017. – Vol. 7. – № 8. – P. 813-822.

РОЗДІЛ 5

ОСОБЛИВОСТІ ПРОЯВУ ГІПОКСИЧНИХ, СУДИННИХ ТА МЕТАБОЛІЧНО-ЕНЕРГЕТИЧНИХ ЗМІН У ХВОРИХ ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ПАРОДОНТА

Проведені обстеження всіх хворих не встановили характерних особливостей проявів маркерів гіпоксії та метаболічно-енергетичних зсувів в тканинах пародонта та ротовій порожнині пов'язаних зі статтю. У зв'язку з цим, при подальшому викладенні матеріалів дослідження немає необхідності приводити дані окремо по чоловікам та жінкам. Важливо, що тривалість захворювання, зі слів хворих, становить не більше 5 років, тому також не було необхідності розподіляти хворих, залежно від терміну давності хвороби.

5.1 Клінічні, лабораторні та молекулярно-генетичні показники у хворих на хронічний катаральний гінгівіт

Повне клінічне та лабораторне обстеження, а також лікування, пройшов 31 хворий на хронічний катаральний гінгівіт.

Суб'єктивні скарги хворих цієї групи зводились до наявності непостійних, періодичних неприємних відчуттів в яснах, свербіння, незначної кровоточивості чи незначних больових відчуттів. Ці симптоми частіше проявлялися під час прийому твердої їжі та при чищенні зубів.

Об'єктивно відмічався дифузний характер запального процесу, ціаноз та незначно виражена вогнищева гіперемія ясен; невелика набряклість маргінальних ясен та ясеневих сосочків, що призводила до певного стовщення краю ясен та зміни форми міжзубних сосочків у вигляді куполоподібної притупленості; маргінальний пародонт не щільно охоплював шийки зубів. Клінічно визначались ясенні кармани без порушення цілісності зубоясенного прикріплення. При пародонтальному зондуванні глибина ясеневих карманів за рахунок набряку сягала $1,2 \pm 0,23$ мм, дно знаходилось на рівні емалево-цементної межі. При визначенні наявності та характеру ексудату з карманів іноді можна було отримати невелику кількість серозного ексудату.

Рівень інтенсивності карієсу зубів за індексом КПВ в середньому становив $10,4 \pm 0,5$, що відповідало середньому рівню інтенсивності (таблиця 5.1). Показник $KP_{a+пр.поверхонь}$ становив $56,7\% \pm 1,0$. Індекс ОНІ-S коливався в межах від середнього до високого рівня, становив в середньому $1,72 \pm 0,05$ балів, що відповідає незадовільній гігієні. Індекс АРІ коливався в межах від 76,7% до 92,6%, в середньому становив $83,6\% \pm 0,8$, що відповідає незадовільній інтердентальній гігієні. Індекс РМА коливався в межах від 19,2% до 39,3%, в середньому склав $27,4\% \pm 0,8$, що відповідає нижній межі середнього ступеня. Індекс РВІ коливався в межах від 0,86 до 1,35, становив в середньому $1,14 \pm 0,02$ балів. Індекс СРІ знаходився в межах від 0,67 до 1,0, в середньому склав $0,82 \pm 0,02$ балів.

Оцінка функціонального стану судин пародонта та місцевого кровообігу наведені в таблиці 5.2. За пробою Кулаженко час коливався в межах від 22 с до 32 с, в середньому склав $27,1 \pm 0,6$ с, що характеризує знижену стійкість капілярів ясен у 2,5 рази. Індекс ІПК коливався від 20% до 60%, в середньому становив $31\% \pm 0,02$, що відповідає задовільному стану периферійного кровообігу.

Рентгенологічно спостерігали збереження цілісності кортикального шару верхівок перегородок, могла визначатись певна її нечіткість та розволокненість контурів, незначний остеопороз губчастої речовини міжкоміркових перегородок та незначне розширення періодонтальної щілини в пришийковій ділянці зубів.

Результати молекулярно-генетичних досліджень у хворих на ХКГ представлені у таблицях 5.3 і 5.4. В тканинах пародонта встановлено підвищення рівня експресії HIF1 α в 1,37 разів до $0,085(0,082-0,089)$ та зниження рівня експресії VEGFA в 2,77 разів до $0,053(0,047-0,063)$, порівняно з групою IV (* $p < 0,05$). Відсотковий вміст HIF1 α збільшується з $29,7(29,3-30,3)\%$ до $61,9(58,6-65,1)\%$, тобто у 2,09 раз, а VEGFA знижується з $70,3(69,7-70,7)\%$ до $38,1(36,6-41,4)\%$, тобто в 1,86 разів, порівняно з групою IV (* $p < 0,05$). На відміну від норми, в тканинах пародонта переважає експресія HIF1 α над VEGFA. Показник VEGFA/HIF1 α становить $0,614(0,576-0,708)$, що в 3,92 разів нижче, порівняно з групою IV (* $p < 0,05$). Підвищений рівень експресії NOS3 діагностується в 54,8% хворих (17 хворих із 31), порівняно з групою IV (* $p < 0,05$).

Таблиця 5.1

Стан тканин пародонта у хворих на ХКГ, $M \pm m$

Індекс	Група I, $M \pm m$	Підгрупа	$M \pm m$	# <i>p</i>
КПВ, ум.од	10,4±0,5 <i>p</i> <0,05	1	10,4±0,6	# <i>p</i> >0,05
		2	10,5±0,8	
КП _{а+пр. поверхонь} , %	56,7±1,0 <i>p</i> <0,05	1	56,7±1,2	# <i>p</i> >0,05
		2	56,8±1,8	
ОHI-S, бали	1,72±0,05 <i>p</i> <0,05	1	1,72±0,06	# <i>p</i> >0,05
		2	1,73±0,07	
API, %	83,6±0,8 <i>p</i> <0,05	1	83,6±1,0	# <i>p</i> >0,05
		2	83,5±1,4	
РМА, %	27,4±0,8 <i>p</i> <0,05	1	27,3±1,1	# <i>p</i> >0,05
		2	27,6±1,5	
РВІ, бали	1,14±0,02 <i>p</i> <0,05	1	1,13±0,03	# <i>p</i> >0,05
		2	1,15±0,04	
СРІ, бали	0,82±0,02 <i>p</i> <0,05	1	0,82±0,03	# <i>p</i> >0,05
		2	0,83±0,04	

Примітки:

p - показник вірогідності відмінностей між групами;

#*p* – показник вірогідності відмінностей між підгрупами.

Таблиця 5.2

Функціональний стан судин пародонта у хворих на ХКГ, $M \pm m$

Індекс	Група I, $M \pm m$	Підгрупа	$M \pm m$	# <i>p</i>
Проба Кулаженко, сек	27,1±0,6 <i>p</i> <0,05	1	27,2±0,7	# <i>p</i> >0,05
		2	27,1±1,0	
ІПК, %	31±0,02 <i>p</i> <0,05	1	31±0,03	# <i>p</i> >0,05
		2	32±0,04	

Примітки:

p - показник вірогідності відмінностей між групами;

#*p* – показник вірогідності відмінностей між підгрупами.

Таблиця 5.3

Особливості судинних маркерів та маркеру гіпоксії у хворих на хронічний катаральний гінгівіт за даними молекулярно-генетичних досліджень, Me(Q_I-Q_{III})

Гени	Група I, Me(Q _I -Q _{III})	Під гру па	Me(Q _I -Q _{III})	Група IV, Me(Q _I -Q _{III})
HIF1 α , NE	0,085(0,082-0,089) <i>*p</i> <0,05; <i>p</i> <0,05	1	0,085(0,083-0,090)	0,062(0,056-0,067)
		2	0,086(0,082-0,089) <i>#p</i> >0,05	
HIF1 α , %	61,9(58,6-63,4) <i>*p</i> <0,05; <i>p</i> <0,05	1	62,4(56,6-64,7)	29,7(29,3-30,3)
		2	60,1(58,4-65,2) <i>#p</i> >0,05	
VEGFA, NE	0,053(0,047-0,063) <i>*p</i> <0,05; <i>p</i> <0,05	1	0,051(0,049-0,065)	0,147(0,138-0,159)
		2	0,057(0,046-0,062) <i>#p</i> >0,05	
VEGFA, %	38,1(36,6-41,4) <i>*p</i> <0,05; <i>p</i> <0,05	1	37,6(35,3-43,4)	70,3(69,7-70,7)
		2	39,9(34,8-41,6) <i>#p</i> >0,05	
VEGFA/ HIF1 α	0,614(0,576-0,708) <i>*p</i> <0,05; <i>p</i> <0,05	1	0,663(0,535-0,713)	2,371(2,300-2,415)
		2	0,601(0,545-0,766) <i>#p</i> >0,05	
NOS3, %	54,8 <i>*p</i> <0,05; <i>p</i> _{I-II} >0,05; <i>p</i> _{I-III} <0,05	1	55,0	0
		2	54,5 <i>#p</i> >0,05	

Примітки:

p - показник вірогідності відмінностей між групами;

#p – показник вірогідності відмінностей між підгрупами;

**p* – показник вірогідності відмінностей порівняно з групою порівняння.

Таблиця 5.4

Особливості маркерів метаболічно-енергетичних процесів у хворих на ХКГ за даними молекулярно-генетичних досліджень, Me(Q_I-Q_{III})

Гени	Група I, Me(Q _I -Q _{III})	Під гру па	Me(Q _I -Q _{III})	Група IV, Me(Q _I -Q _{III})
PGK1, NE	0,299(0,275-0,321) <i>*p<0,05; p<0,05</i>	1	0,305(0,279-0,324)	0,397(0,367-0,447)
		2	0,289(0,268-0,305) <i>#p>0,05</i>	
PGK1, %	31,1(28,4-33,9) <i>*p<0,05; p<0,05</i>	1	30,6(28,5-33,4)	34,7(33,6-37,1)
		2	31,0(30,1-34,2) <i>#p>0,05</i>	
SDHA, NE	0,092(0,079-0,097) <i>*p<0,05; p<0,05</i>	1	0,091(0,079-0,097)	0,267(0,237-,0298)
		2	0,092(0,082-0,098) <i>#p>0,05</i>	
SDHA, %	9,5(8,1-10,2) <i>*p<0,05; p<0,05</i>	1	9,4(8,4-10,1)	23,3(20,7-26,9)
		2	9,7(9,3-10,9) <i>#p>0,05</i>	
LDHA, NE	0,578(0,520-0,625) <i>*p<0,05; p<0,05</i>	1	0,596(0,529-0,639)	0,489(0,439-0,512)
		2	0,543(0,509-0,607) <i>#p>0,05</i>	
LDHA, %	59,4(57,0-63,4) <i>*p<0,05; p<0,05</i>	1	60,6(57,0-62,8)	42,0(39,5-42,8)
		2	58,7(57,9-60,4) <i>#p>0,05</i>	
(PGK1+SDHA) / LDHA	0,684(0,577-0,755) <i>*p<0,05; p<0,05</i>	1	0,649(0,593-0,753)	1,379(1,339-1,529)
		2	0,682(0,610-0,751) <i>#p>0,05</i>	

Примітки: *p* - показник вірогідності відмінностей між групами; *#p* – показник вірогідності відмінностей між підгрупами; **p* – показник вірогідності відмінностей порівняно з групою порівняння.

Оскільки запалення, гіпоксія та судинні порушення тісно пов'язані з характером енергетично-метаболических процесів в клітинах, то на молекулярно-генетичному рівні визначено характер їх змін. Рівень експресії PGK1 знижується в 1,32 рази, досягаючи 0,299(0,275-0,321), SDHA – в 2,9 рази, сягаючи 0,092(0,079-0,097), порівняно з групою IV (*p<0,05). Відбувається незначне підвищення рівня експресії LDHA в 1,18 разів, досягаючи 0,578(0,520-0,625), порівняно з групою IV (*p<0,05). Індекс (PGK1+SDHA)/LDHA становить 0,684(0,577-0,755), що в 2,02 рази нижче, порівняно з групою IV (*p<0,05). Відсотковий вміст PGK1 становить 31,1(28,4-33,9)%, що незначно нижче на 10,7%, SDHA – 9,5(8,1-10,2)%, що значно нижче на 59,2%, порівняно з групою IV (*p<0,05). Вміст LDHA становить 59,4(57,0-63,4)%, що на 41,7% вище, порівняно з групою IV (*p<0,05).

Індекс компенсації гіпоксії HCl становить 1,311(1,245-1,396), що відповідає низькому рівню компенсації гіпоксії.

Результати біохімічних досліджень прооксидантно-антиоксидантної системи та метаболічного зсуву у хворих на ХКГ наведені в таблиці 5.5. Встановлено збільшення вмісту МДА на 67,9% до 0,47 (0,42-0,54) мкмоль/л, зниження активності каталази на 25% до 0,15 (0,14-0,16) мкат/л, порівняно з групою IV (*p<0,05). Індекс АПІ зменшився майже на 56% до 3,125 (2,727-3,684), порівняно з групою IV (*p<0,05). Встановлено збільшення вмісту лактату в 1,48 рази до 0,49(0,46-0,53) ммоль/мл, незначне зниження вмісту пірувату в 1,29 рази до 0,024(0,021-0,026) ммоль/мл, зниження п/л індексу в 1,96 рази до 0,048(0,047-0,049), порівняно з групою IV (*p<0,05).

Статистичний аналіз встановив позитивно направлений кореляційний зв'язок високої та середньої сили між: показниками відсоткового вмісту HIF1 α та індексом АРІ (r=0,68, p<0,05), індексом КП_{а+пр.поверхонь} (r=0,70, p<0,05); концентрацією МДА та відсотковим вмістом HIF1 α (r=0,72, p<0,05); вмістом лактату та відсотковим вмістом LDHA (r=0,74, p<0,05); рівнем експресії HIF1 α та VEGF (r=0,70, p<0,05) (рисунок 5.1, 5.2, 5.3). Встановлений слабкий кореляційний зв'язок позитивно направлений між рівнем експресії HIF1 α та LDHA (r=0,43, p<0,05), тобто можна говорити про встановлення спільної тенденції.

Таблиця 5.5

Стан прооксидантно-антиоксидантної системи та характер метаболізму у хворих на ХКГ, Me(Q_I-Q_{III})

Показник	Група I, Me(Q _I -Q _{III})	Під гру па	Me(Q _I -Q _{III})	Група IV, Me(Q _I -Q _{III})
МДА, мкмоль/л	0,470(0,420-0,540) <i>*p<0,05; p<0,05</i>	1	0,450(0,410-0,545)	0,280(0,230-0,290)
		2	0,480(0,440-0,510) <i>#p>0,05</i>	
Каталаза, мкат/л	0,150(0,140-0,160) <i>*p<0,05 p<0,05</i>	1	0,150(0,140-0,160)	0,200(0,180-0,220)
		2	0,150(0,140-0,160) <i>#p>0,05</i>	
АПІ	3,125(2,727-3,684) <i>*p<0,05; p<0,05</i>	1	3,148(2,718-3,928)	7,097(6,897-7,857)
		2	3,125(2,766-3,542) <i>#p>0,05</i>	
Лактат, ммоль/мл	0,490(0,460-0,530) <i>*p<0,05; p<0,05</i>	1	0,490(0,460-0,525)	0,330(0,250-0,380)
		2	0,500(0,460-0,530) <i>#p>0,05</i>	
Піруват, ммоль/мл	0,024(0,021-0,026) <i>*p<0,05; p<0,05</i>	1	0,024(0,021-0,026)	0,031(0,025-0,035)
		2	0,024(0,021-0,025) <i>#p>0,05</i>	
П/Л	0,048(0,047-0,049) <i>*p<0,05; p<0,05</i>	1	0,048(0,047-0,049)	0,094(0,092-0,096)
		2	0,048(0,047-0,049) <i>#p>0,05</i>	

Примітки:

p – показник вірогідності відмінностей між групами;

#p – показник вірогідності відмінностей між підгрупами;

**p* – показник вірогідності відмінностей порівняно з групою порівняння.

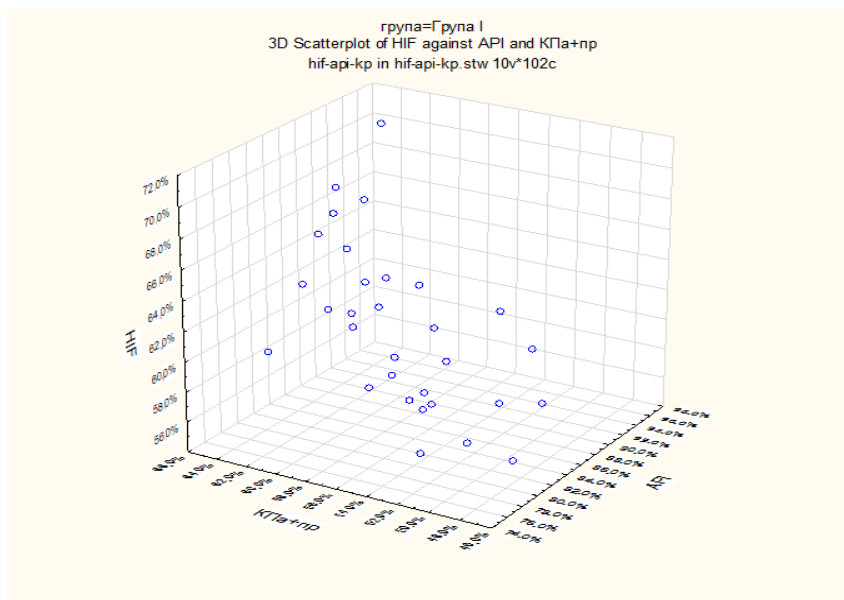


Рисунок 5.1

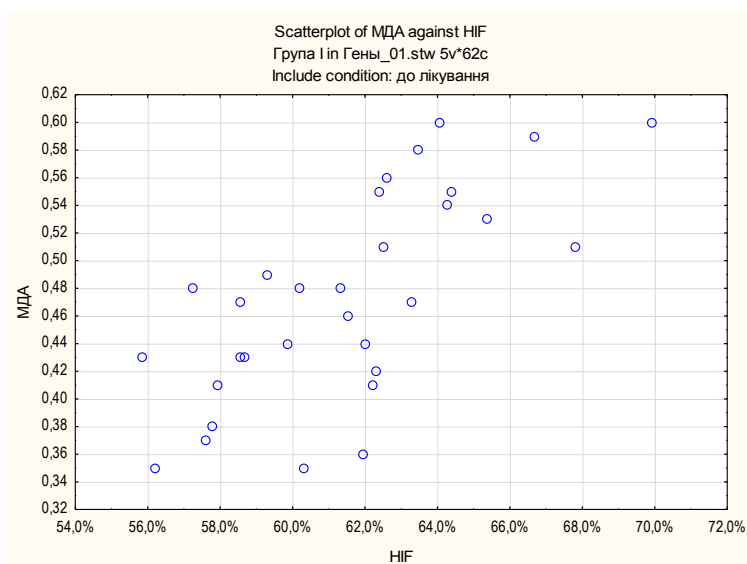


Рисунок 5.2



Рисунок 5.3

5.2 Клінічні, лабораторні та молекулярно-генетичні показники у хворих на генералізований пародонтит початкового ступеня, хронічного перебігу

Повне клінічне, лабораторне обстеження та лікування пройшли 40 хворих на ГП початкового ступеня, хронічного перебігу. Суб'єктивні скарги більш виражені, ніж у хворих на ХКГ, стосувались неприємних та больових відчуттів в яснах, свербіння, печіння, неприємного запаху з рота, періодичної кровоточивості ясен, особливо під час чищення зубів та прийому їжі. Об'єктивно: ціаноз та більш виражена вогнищева гіперемія ясен; набряклість та пастозність маргінальних ясен та ясеневих сосочків, поверхня яких втратила нормальний сітчастий малюнок, стала блискучою, виражений симптом вазопарезу. Ясенні сосочки виступали із міжзубних проміжків, набуваючи куполоподібного вигляду з заокругленими вершинами. Вільні маргінальні ясна валикоподібно потовщені, маргінальний пародонт не щільно охоплював шийки зубів. Клінічно діагностувались пародонтальні кармани з порушенням цілісності зубо-ясенного прикріплення, глибиною до $1,4 \pm 0,45$ мм. При визначенні наявності та характеру ексудату з карманів можна було отримати невелику кількість серозного ексудату.

Показник індексу КПВ в середньому становив $13,1 \pm 0,4$, що відповідало високому рівню (таблиця 5.6). $КП_{а+пр.поверхонь}$ становив $66,2 \pm 0,9\%$, що на $16,8\%$ вище, порівняно з групою хворих на ХКГ ($p < 0,05$). Індекс ОНІ-S підвищився на $22,1\%$, порівняно з групою I ($p < 0,05$), становив в середньому $2,1 \pm 0,02$ балів, що відповідає незадовільній гігієні. Індекс АРІ підвищився на $9,2\%$, порівняно з групою I ($p < 0,05$), в середньому – $91,3\% \pm 0,8$, що відповідає незадовільній гігієні. Індекс РМА підвищився на $19,7\%$, порівняно з групою I ($p < 0,05$), в середньому склав $32,8\% \pm 0,8$, що відповідає середньому ступеня запалення. Індекс РВІ збільшився на $29,8\%$, порівняно з групою I ($p < 0,05$), становив в середньому $1,48 \pm 0,02$ балів. Індекс СРІ збільшився на $87,8\%$, порівняно з I групою ($p < 0,05$), знаходився в межах від 1,33 до 1,83, в середньому складав $1,54 \pm 0,03$ балів.

Показник стійкості капілярів ясен коливався від 14 с до 25 с, в середньому $19,2 \pm 0,5$ с, що на $29,2\%$ нижче, а ПІК коливався від 10% до 40 %, в середньому $26 \pm 0,02\%$, що на $16,1\%$ нижче, порівняно з I групою ($p < 0,05$) (таблиця 5.7).

Таблиця 5.6

Стан тканин пародонта у хворих на ГП початкового ст, $M \pm m$

Індекс	Група II, $M \pm m$	Підгрупа	$M \pm m$	# p
КПВ, ум.од	$13,1 \pm 0,4$ $p < 0,05$	1	$13,2 \pm 0,5$	# $p > 0,05$
		2	$13,1 \pm 0,7$	
КП _{а+пр. поверхонь} , %	$66,2 \pm 0,9$ $p < 0,05$	1	$66,1 \pm 1,0$	# $p > 0,05$
		2	$66,3 \pm 1,6$	
ОHI-S, бали	$2,10 \pm 0,02$ $p < 0,05$	1	$2,11 \pm 0,02$	# $p > 0,05$
		2	$2,09 \pm 0,03$	
API, %	$91,3 \pm 0,8$ $p < 0,05$	1	$91,3 \pm 0,9$	# $p > 0,05$
		2	$91,2 \pm 1,4$	
РМА, %	$32,8 \pm 0,8$ $p < 0,05$	1	$32,9 \pm 1,0$	# $p > 0,05$
		2	$32,5 \pm 1,4$	
РВІ, бали	$1,48 \pm 0,02$ $p < 0,05$	1	$1,48 \pm 0,02$	# $p > 0,05$
		2	$1,46 \pm 0,04$	
СРІ, бали	$1,54 \pm 0,03$ $p < 0,05$	1	$1,53 \pm 0,04$	# $p > 0,05$
		2	$1,55 \pm 0,05$	

Примітки:

 p - показник вірогідності відмінностей між групами;# p – показник вірогідності відмінностей між підгрупами.

Таблиця 5.7

Функціональний стан судин пародонта у хворих на ГП початкового ст, $M \pm m$

Індекс	Група II, $M \pm m$	Підгрупа	$M \pm m$	# p
Проба за Кулаженком, сек	$19,2 \pm 0,5$ $p < 0,05$	1	$19,3 \pm 0,6$	# $p > 0,05$
		2	$19,1 \pm 0,9$	
ІПК, %	$26 \pm 0,02$ $p < 0,05$	1	$26 \pm 0,02$	# $p > 0,05$
		2	$26 \pm 0,03$	

Примітки:

 p - показник вірогідності відмінностей між групами;# p – показник вірогідності відмінностей між підгрупами.

Рентгенологічно у хворих на ГП початкового ступеня спостерігали деструкцію та порушення цілісності кортикального шару верхівок перегородок, відмічався незначний остеопороз губчастої речовини міжкоміркових перегородок та незначне розширення періодонтальної щілини в пришийковій ділянці зубів.

Результати молекулярно-генетичних досліджень у хворих на ГП початкового ступеня наведені в таблицях 5.8 і 5.9. Встановлено підвищення рівня експресії HIF1 α в тканинах пародонта у хворих на ГП початкового ступеня по відношенню до хворих на ХКГ в 4,4 рази ($p < 0,05$), досягаючи 0,373(0,276-0,677), що у 6,02 рази вище, порівняно з групою IV (* $p < 0,05$). Простежується досить цікавий факт, що рівень експресії VEGFA становить 0,185(0,114-0,248), що означає відсутність статистично значимих відмінностей, порівняно з групою IV (* $p > 0,05$). При цьому, рівень його експресії в 3,5 рази вищий, порівняно з групою I ($p < 0,05$). Відсотковий вміст HIF1 α збільшується з 29,7(29,3-30,3)% до 69,4(64,5-75,7)%, тобто у 2,34 рази, порівняно з групою IV (* $p < 0,05$), та в 1,1 раз, порівняно з групою I ($p < 0,05$). Наступна особливість полягає в тому, що при майже незмінному рівні експресії VEGFA, досить сильно та достовірно знижується його відсотковий вміст з 70,3(69,7-70,7)% до 30,6(24,3-35,5)%, тобто в 2,3 разів, порівняно з групою IV (* $p < 0,05$), та в 1,25 рази, порівняно з групою I ($p < 0,05$). Індекс VEGFA/HIF1 α становить 0,441(0,322-0,549), що в 5,38 разів нижче, порівняно з групою IV (* $p < 0,05$), та в 1,39 разів, порівняно з групою I ($p < 0,05$).

Ендотеліальна NO-синтаза діагностується підвищеного рівня експресії в 65,0% хворих (26 із 40), порівняно з групою IV (* $p < 0,05$), що в 1,19 разів вище, порівняно з групою I (але $p > 0,05$).

Рівень експресії PGK1 становить 0,489(0,391-0,796), що в 1,23 рази вище, порівняно з групою IV (* $p < 0,05$), та в 1,64, порівняно з групою I ($p < 0,05$). Простежується ще один цікавий факт, що рівень експресії SDHA становить 0,140(0,061-0,348), тобто статистично не відрізняється від групи IV (* $p > 0,05$). При цьому відбувається значне підвищення рівня експресії LDHA, який досягає 3,833(2,103-5,532), що в 7,84 рази вище, порівняно з групою IV (* $p < 0,05$), та в 6,63 рази, порівняно з групою I ($p < 0,05$).

Таблиця 5.8

Особливості судинних маркерів та маркеру гіпоксії у хворих на ГП початкового ступеня, за даними молекулярно-генетичних досліджень, Me(Q_I-Q_{III})

Гени	Група II, Me(Q _I -Q _{III})	Під гру па	Me(Q _I -Q _{III})	Група IV, Me(Q _I -Q _{III})
HIF1 α , NE	0,373(0,276-0,677) <i>*p</i> <0,05; <i>p</i> <0,05	1	0,372(0,277-0,744)	0,062(0,056-0,067)
		2	0,414(0,275-0,549) <i>#p</i> >0,05	
HIF1 α , %	69,4(64,5-75,7) <i>*p</i> <0,05; <i>p</i> <0,05	1	69,4(64,8-76,4)	29,7(29,3-30,3)
		2	69,0(62,6-73,3) <i>#p</i> >0,05	
VEGFA, NE	0,185(0,114-0,248) <i>*p</i> >0,05; <i>p</i> <0,05	1	0,189(0,113-0,273)	0,147(0,138-0,159)
		2	0,173(0,118-0,242) <i>#p</i> >0,05	
VEGFA, %	30,6(24,3-35,5) <i>*p</i> <0,05; <i>p</i> <0,05	1	30,6(23,6-35,2)	70,3(69,7-70,7)
		2	31,0(26,7-37,4) <i>#p</i> >0,05	
VEGFA/ HIF1 α	0,441(0,322-0,549) <i>*p</i> <0,05; <i>p</i> <0,05	1	0,441(0,309-0,542)	2,371(2,300-2,415)
		2	0,450(0,363-0,598) <i>#p</i> >0,05	
NOS3, %	65,0 <i>*p</i> <0,05; <i>p</i> _{I-II} >0,05; <i>p</i> _{II-III} >0,05	1	65,4	0
		2	64,3 <i>#p</i> >0,05	

Примітки:

p – показник вірогідності відмінностей між групами;

#p – показник вірогідності відмінностей між підгрупами;

**p* – показник вірогідності відмінностей порівняно з групою порівняння.

Таблиця 5.9

Особливості маркерів енергетично-метаболических процесів у хворих на ГП початкового ступеня, за даними молекулярно-генетичних досліджень, Me(Q_I-Q_{III})

Гени	Група II, Me(Q _I -Q _{III})	Під гру па	Me(Q _I -Q _{III})	Група IV, Me(Q _I -Q _{III})
PGK1, NE	0,489(0,391-0,796) <i>*p</i> <0,05; <i>p</i> <0,05	1	0,638(0,398-0,843)	0,397(0,367-0,447)
		2	0,455(0,307-0,624) <i>#p</i> >0,05	
PGK1, %	13,6(10,0-16,0) <i>*p</i> <0,05; <i>p</i> <0,05	1	14,0(10,2-15,9)	34,7(33,6-37,1)
		2	11,8(8,3-18,6) <i>#p</i> >0,05	
SDHA, NE	0,140(0,061-0,348) <i>*p</i> >0,05; <i>p</i> <0,05	1	0,140(0,069-0,354)	0,267(0,237-0,298)
		2	0,125(0,051-0,328) <i>#p</i> >0,05	
SDHA, %	4,1(1,5-7,1) <i>*p</i> <0,05; <i>p</i> <0,05	1	4,4(1,6-6,4)	23,3(20,7-26,9)
		2	3,9(1,3-8,7) <i>#p</i> >0,05	
LDHA, NE	3,833(2,103-5,532) <i>*p</i> <0,05; <i>p</i> <0,05	1	3,833(2,372-5,742)	0,489(0,439-0,512)
		2	3,721(1,827-5,265) <i>#p</i> >0,05	
LDHA, %	82,5(78,1-86,2) <i>*p</i> <0,05; <i>p</i> <0,05	1	82,4(78,7-86,0)	42,0(39,5-42,8)
		2	83,6(77,6-86,4) <i>#p</i> >0,05	
(PGK1+SDHA) / LDHA	0,212(0,160-0,280) <i>*p</i> <0,05; <i>p</i> <0,05	1	0,214(0,163-0,271)	1,379(1,339-1,529)
		2	0,196(0,157-0,289) <i>#p</i> >0,05	

Примітки: *p* – показник вірогідності відмінностей між групами; *#p* – показник вірогідності відмінностей між підгрупами; **p* – показник вірогідності відмінностей порівняно з групою порівняння.

Відсотковий вміст PGK1 становить 13,6(10,0-16,0)%, що нижче на 60,8%, порівняно з групою IV (* $p < 0,05$), та на 56,3%, порівняно з групою I ($p < 0,05$); SDHA – 4,1(1,5-7,1)%, що нижче на 82,4%, порівняно з групою IV (* $p < 0,05$), та на 56,8%, порівняно з групою I ($p < 0,05$); LDHA становить 82,5(78,1-86,2)%, що значно вище на 96,4%, порівняно з групою IV (* $p < 0,05$), та на 38,7%, порівняно з групою I ($p < 0,05$). Індекс (PGK1+SDHA)/LDHA становить 0,212(0,16-0,28), що в 6,5 рази нижче, порівняно з групою IV (* $p < 0,05$), та в 3,2 рази, порівняно з групою I ($p < 0,05$). Індекс компенсації гіпоксії HCl становить 0,690(0,556-0,769), що відповідає дуже низькому рівню.

Результати біохімічних досліджень прооксидантно-антиоксидантної системи та метаболічного зсуву у хворих на ГП початкового ступеня наведено в таблиці 5.10. Концентрація МДА збільшилась в 2,18 разів до 0,61(0,49-0,765) мкмоль/л, порівняно з групою IV (* $p < 0,05$), та на 29,8%, порівняно з групою I ($p < 0,05$). Активність каталази знизилась в 1,54 рази до 0,13(0,115-0,145) мкат/л, порівняно з групою IV (* $p < 0,05$), та на 13,3%, порівняно з групою I ($p < 0,05$). Індекс АПІ значно зменшився на 71% до 2,052 (1,818-2,529), порівняно з групою IV (* $p < 0,05$), та на 34,3%, порівняно з групою I ($p < 0,05$). Вміст лактату збільшується до 0,715(0,65-0,77) ммоль/мл, тобто в 2,17 разів, порівняно з групою IV (* $p < 0,05$), та в 1,46 рази, порівняно з групою I ($p < 0,05$). Відмічено також, як і в групі I, незначне зниження вмісту пірувату до 0,022(0,020-0,023) ммоль/мл, тобто в 1,41 разів, порівняно з групою IV (* $p < 0,05$), та в 1,1 рази, порівняно з групою I ($p < 0,05$). Індекс п/л становить 0,03(0,03-0,031), що в 3,13 рази нижче, порівняно з групою IV (* $p < 0,05$), та в 1,6 разів, порівняно з групою I ($p < 0,05$).

Статистичний аналіз встановив позитивно направлений кореляційний зв'язок високої сили між: показниками відсоткового вмісту HIF1 α та індексом API ($r=0,70$, $p < 0,05$), індексом КП_{а+пр.поверхонь} ($r=0,76$, $p < 0,05$); концентрацією МДА та відсотковим вмістом HIF1 α ($r=0,79$, $p < 0,05$); вмістом лактату та відсотковим вмістом LDHA ($r=0,81$, $p < 0,05$); рівнем експресії HIF1 α та VEGF ($r=0,73$, $p < 0,05$) (рисунок 5.4, 5.5, 5.6). Встановлений слабкий кореляційний зв'язок позитивно направлений між рівнем експресії HIF1 α та LDHA ($r=0,42$, $p < 0,05$).

Таблиця 5.10

Особливості стану прооксидантно-антиоксидантної системи та характеру метаболізму у хворих на ГП початкового ступеня, Me(Q_I-Q_{III})

Показник	Група II, Me(Q _I -Q _{III})	Під гру па	Me(Q _I -Q _{III})	Група IV, Me(Q _I -Q _{III})
МДА, мкмоль/л	0,610(0,490-0,765) <i>*p</i> <0,05; <i>p</i> <0,05	1	0,610(0,530-0,760)	0,280(0,230-0,290)
		2	0,610(0,450-0,770) <i>#p</i> >0,05	
Каталаза, мкат/л	0,130(0,115-0,145) <i>*p</i> <0,05; <i>p</i> <0,05	1	0,130(0,110-0,140)	0,200(0,180-0,220)
		2	0,125(0,120-0,150) <i>#p</i> >0,05	
АПІ	2,052(1,818-2,529) <i>*p</i> <0,05; <i>p</i> <0,05	1	2,025(1,818-2,439)	7,097(6,897-7,857)
		2	2,084(1,692-2,632) <i>#p</i> >0,05	
Лактат, ммоль/мл	0,715(0,650-0,770) <i>*p</i> <0,05; <i>p</i> <0,05	1	0,700(0,650-0,760)	0,330(0,250-0,380)
		2	0,735(0,670-0,770) <i>#p</i> >0,05	
Піруват, ммоль/мл	0,022(0,020-0,023) <i>*p</i> <0,05; <i>p</i> <0,05	1	0,021(0,019-0,023)	0,031(0,025-0,035)
		2	0,022(0,020-0,023) <i>#p</i> >0,05	
П/Л	0,030(0,030-0,031) <i>*p</i> <0,05; <i>p</i> <0,05	1	0,030(0,030-0,031)	0,094(0,092-0,096)
		2	0,030(0,030-0,031) <i>#p</i> >0,05	

Примітки:

p – показник вірогідності відмінностей між групами;

#p – показник вірогідності відмінностей між підгрупами;

**p* – показник вірогідності відмінностей порівняно з групою порівняння.

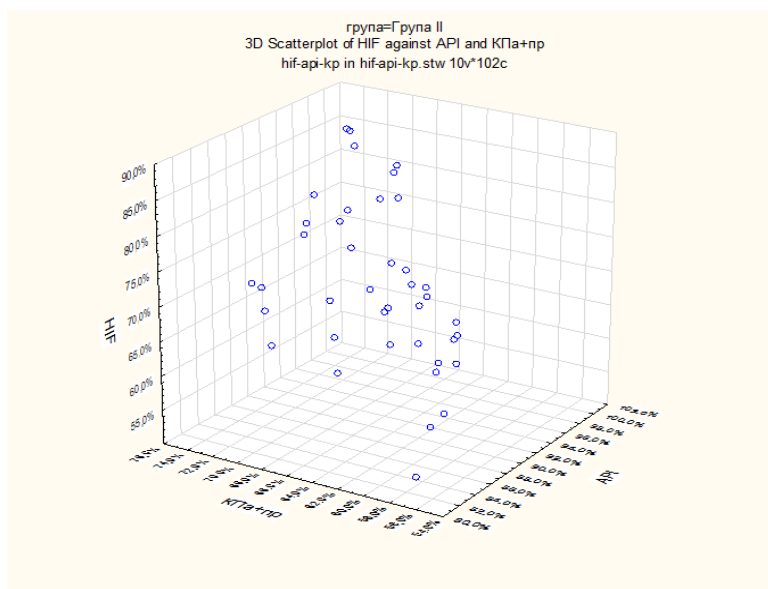


Рисунок 5.4

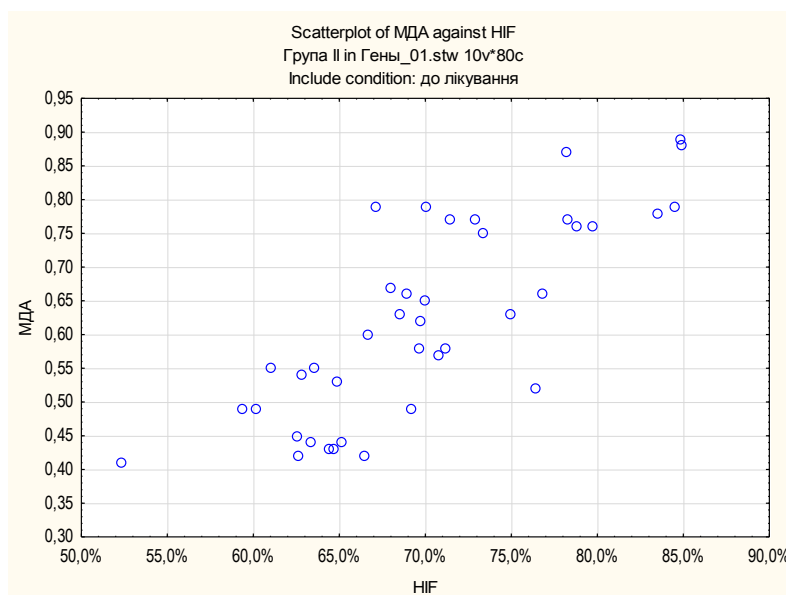


Рисунок 5.5

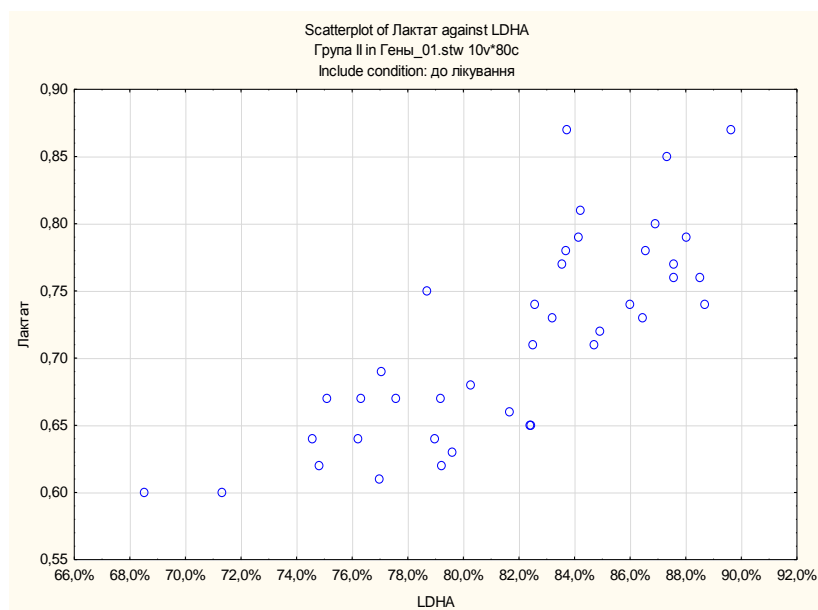


Рисунок 5.6

5.3 Клінічні, лабораторні та молекулярно-генетичні показники у хворих на генералізований пародонтит I ступеня, хронічного перебігу

Повне клінічне, лабораторне обстеження та лікування пройшов 31 хворий на ГП I ступеня, хронічного перебігу.

Суб'єктивні скарги більш виражені, ніж у хворих на ГП початкового ступеня. Переважно скаржились на періодично виникаючу кровоточивість ясен, особливо під час чищення зубів та прийому їжі, на наявність неприємних та більш виражених нюючих больових відчуттів в яснах, свербіння, печіння, неприємного запаху з ротової порожнини.

Об'єктивно: гіперемовано-ціанотичного кольору ясна; більш виражена набряклість і пастозність маргінальних ясен та ясеневих сосочків, виражений симптом вазопарезу. Поверхня ясен втратила нормальний сітчастий малюнок, стала тьмяною. Ясенні сосочки набули куполоподібного вигляду, висота верхівок яких дещо знизилась, а розміри трикутників міжзубних проміжків, особливо фронтальної групи зубів, дещо збільшуються. Відмічається подекуди незначне зяяння міжзубних проміжків та оголення шийок зубів до 0,5-1 мм. Вільні маргінальні ясна валикоподібно потовщені. Клінічно діагностувались пародонтальні кармани з порушенням цілісності зубо-ясенного прикріплення, глибиною до 3 мм, в середньому $2,2 \pm 0,29$ мм, рівень втрати епітеліального прикріплення – $2,9 \pm 0,34$ мм, рецесія ясен – $0,7 \pm 0,19$ мм. При визначенні наявності та характеру ексудату з клінічних карманів можна було отримати невелику кількість серозного ексудату. У деяких хворих можна було визначити патологічну рухомість одиничних зубів I ступеня, переважно лише в ділянці нижніх фронтальних зубів. Визначалась травматична оклюзія.

Результати стану тканин пародонта та клінічних показників у хворих на ГП I ступеня, хронічного перебігу наведено в таблиці 5.11. Функціональний стан судин пародонта та місцевого кровообігу представлено в таблиці 5.12.

Показник індексу КПВ в середньому становив $16,1 \pm 0,5$, що відповідало дуже високому рівню. $KP_{a+пр.поверхонь} = 75,3 \pm 1,0\%$, що на 13,7% вище, порівняно з II групою ($p < 0,05$).

Таблиця 5.11

Стан тканин пародонта у хворих на ГП I ступеня, $M \pm m$

Індекс	Група III, $M \pm m$	Підгрупа	$M \pm m$	#p
КПВ, ум.од	16,1±0,5 $p < 0,05$	1	16,1±0,6	# $p > 0,05$
		2	16,2±0,9	
КП _{а+пр. поверхонь} , %	75,3±1,0 $p < 0,05$	1	75,4±1,2	# $p > 0,05$
		2	75,2±2,0	
ОHI-S, бали	2,72±0,09 $p < 0,05$	1	2,72±0,1	# $p > 0,05$
		2	2,73±0,18	
API, %	93,4±0,8 $p < 0,05$	1	93,2±1,0	# $p > 0,05$
		2	93,5±1,3	
РМА, %	42,5±0,7 $p < 0,05$	1	42,4±0,9	# $p > 0,05$
		2	42,6±1,3	
РВІ, бали	1,91±0,02 $p < 0,05$	1	1,91±0,03	# $p > 0,05$
		2	1,90±0,04	
СРІ, бали	1,84±0,02 $p < 0,05$	1	1,84±0,03	# $p > 0,05$
		2	1,83±0,04	

Примітки:

p – показник вірогідності відмінностей між групами;

p – показник вірогідності відмінностей між підгрупами.

Таблиця 5.12

Функціональний стан судин пародонта у хворих на ГП I ступеня, $M \pm m$

Індекс	Група III, $M \pm m$	Підгрупа	$M \pm m$	#p
Проба за Кулаженко, сек	16,3±0,6 $p < 0,05$	1	16,2±0,7	# $p > 0,05$
		2	16,4±1,0	
ІПК, %	22±0,02 $p < 0,05$	1	22±0,02	# $p > 0,05$
		2	22±0,04	

Примітки:

p – показник вірогідності відмінностей між групами;

p – показник вірогідності відмінностей між підгрупами.

Індекс ОНІ-S підвищився на 29,5%, порівняно з групою II ($p < 0,05$), становив в середньому $2,72 \pm 0,09$ балів, що відповідає поганій гігієні. Індекс АРІ підвищився на 2,3%, порівняно з групою II ($p < 0,05$), в середньому становив $93,4 \pm 0,8\%$, що відповідає незадовільній гігієні. Індекс РМА підвищився на 29,6%, порівняно з групою II ($p < 0,05$), коливався в межах від 37,8% до 50,6%, в середньому склав $42,5\% \pm 0,7$, що відповідає майже верхній межі середнього ступеня запалення. Індекс РВІ збільшився на 29%, порівняно з групою II ($p < 0,05$), становив в середньому $1,91 \pm 0,02$ балів. Індекс СРІ збільшився на 19,5%, порівняно з групою II ($p < 0,05$), в середньому склав $1,84 \pm 0,02$ балів.

Показник проби Кулаженко коливався від 11 с до 21 с, в середньому склав $16,3 \pm 0,6$ с, що на 15,1% нижче, а ІПК коливався від 10% до 40%, в середньому був $22\% \pm 0,02$, що на 15,4% нижче, порівняно з групою II ($p < 0,05$).

Рентгенологічно у хворих цієї групи спостерігали деструкцію та порушення цілісності кортикальної пластинки, помірний остеопороз губчастої речовини верхньої частини міжкоміркових перегородок, розширення періодонтальної щілини в пришийковій ділянці зубів та горизонтальна резорбція кістки в межах верхньої третини перегородок.

Результати молекулярно-генетичних досліджень у хворих на ГП I ступеня наведено у таблиці 5.13 та 5.14.

Встановлено подальше підвищення в 4,1 рази рівня експресії HIF1 α у хворих на ГП I ступеня по відношенню до хворих на ГП початкового ступеня ($p < 0,05$). Рівень експресії HIF1 α становить 1,526(1,289-1,714), що більше аж у 24,6 рази, порівняно з групою IV (* $p < 0,05$). Простежується цікавий факт підвищення рівня експресії VEGFA до 0,476(0,374-0,538), що в 3,24 рази вище, порівняно з групою IV (* $p < 0,05$), та в 2,6 разів, порівняно з групою II ($p < 0,05$). Відсотковий вміст HIF1 α збільшується з 29,7(29,3-30,3)% до 77,2(75,1-79,6)%, тобто у 2,57 рази, порівняно з групою IV (* $p < 0,05$), та у 1,1 рази, порівняно з групою II ($p < 0,05$). Ще одна особливість полягає в тому, що навіть при підвищеному рівні експресії VEGFA, досить сильно продовжує знижуватись його відсотковий вміст з 70,3(69,7-70,7)% до 22,8(20,4-24,9)%, тобто в 2,98 разів,

Таблиця 5.13

Особливості судинних маркерів та маркеру гіпоксії у хворих на генералізований пародонтит I ступеня, за даними молекулярно-генетичних досліджень,

Me(Q_I-Q_{III})

Гени	Група III, Me(Q _I -Q _{III})	Під гру па	Me(Q _I -Q _{III})	Група IV, Me(Q _I -Q _{III})
HIF1 α , NE	1,526(1,289-1,714) <i>*p</i> <0,05; <i>p</i> <0,05	1	1,537(1,318-1,823)	0,062(0,056-0,067)
		2	1,518(1,273-1,634) <i>#p</i> >0,05	
HIF1 α , %	77,2(75,1-79,6) <i>*p</i> <0,05; <i>p</i> <0,05	1	76,7(74,6-80,4)	29,7(29,3-30,3)
		2	75,8(71,9-80,0) <i>#p</i> >0,05	
VEGFA, NE	0,476(0,374-0,538) <i>*p</i> <0,05; <i>p</i> <0,05	1	0,477(0,339-0,498)	0,147(0,138-0,159)
		2	0,451(0,429-0,660) <i>#p</i> >0,05	
VEGFA, %	22,8(20,4-24,9) <i>*p</i> <0,05; <i>p</i> <0,05	1	23,3(19,6-25,4)	70,3(69,7-70,7)
		2	24,2(20,0-28,1) <i>#p</i> >0,05	
VEGFA/ HIF1 α	0,295(0,256-0,331) <i>*p</i> <0,05; <i>p</i> <0,05	1	0,304(0,244-0,341)	2,371(2,300-2,415)
		2	0,319(0,250-0,391) <i>#p</i> >0,05	
NOS3, %	80,6 <i>*p</i> <0,05; <i>p</i> _{II-III} >0,05; <i>p</i> _{I-III} <0,05	1	80,0	0
		2	81,8 <i>#p</i> >0,05	

Примітки:

p – показник вірогідності відмінностей між групами;

#p – показник вірогідності відмінностей між підгрупами;

**p* – показник вірогідності відмінностей порівняно з групою порівняння.

Таблиця 5.14

Особливості маркерів енергетично-метаболических процесів у хворих на ГП I ступеня, за даними молекулярно-генетичних досліджень, Me(Q_I-Q_{III})

Гени	Група III, Me(Q _I -Q _{III})	Під гру па	Me(Q _I -Q _{III})	Група IV, Me(Q _I -Q _{III})
PGK1, NE	1,074(0,943-1,389) <i>*p<0,05; p<0,05</i>	1	1,073(1,007-1,180)	0,397(0,367-0,447)
		2	1,270(0,924-1,888) <i>#p>0,05</i>	
PGK1, %	12,9(11,2-14,3) <i>*p<0,05; p<0,05</i>	1	12,5(10,6-14,1)	34,7(33,6-37,1)
		2	13,4(11,2-14,3) <i>#p>0,05</i>	
SDHA, NE	0,297(0,222-0,367) <i>*p>0,05; p<0,05</i>	1	0,284(0,239-0,343)	0,267(0,237-,0298)
		2	0,319(0,208-0,396) <i>#p>0,05</i>	
SDHA, %	3,0(2,3-4,0) <i>*p<0,05; p<0,05</i>	1	2,9(2,6-3,9)	23,3(20,7-26,9)
		2	3,2(2,2-4,7) <i>#p>0,05</i>	
LDHA, NE	7,318(6,152-10,821) <i>*p<0,05; p<0,05</i>	1	7,318(6,152-10,821)	0,489(0,439-0,512)
		2	8,003(5,603-11,699) <i>#p>0,05</i>	
LDHA, %	84,3(82,2-85,5) <i>*p<0,05; p<0,05</i>	1	84,0(82,5-87,7)	42,0(39,5-42,8)
		2	84,5(81,9-85,3) <i>#p>0,05</i>	
(PGK1+SDHA) / LDHA	0,186(0,170-0,216) <i>*p<0,05; p<0,05</i>	1	0,190(0,140-0,212)	1,379(1,339-1,529)
		2	0,184(0,173-0,222) <i>#p>0,05</i>	

Примітки: *p* – показник вірогідності відмінностей між групами; *#p* – показник вірогідності відмінностей між підгрупами; **p* – показник вірогідності відмінностей порівняно з групою порівняння.

порівняно з групою IV (* $p < 0,05$), та в 1,3 рази, порівняно з групою II ($p < 0,05$). Показник VEGFA/HIF1 α становить 0,295(0,256-0,331), що в 7,67 разів нижче, порівняно з групою IV (* $p < 0,05$), та в 1,5 рази, порівняно з групою II ($p < 0,05$).

Ендотеліальна NOS3 діагностується підвищеного рівня експресії в 80,6% хворих (25 хворих із 31), порівняно з групою IV (* $p < 0,05$). Показник вище на 24%, порівняно з групою II (але $p > 0,05$), та на 47,1%, порівняно з групою I ($p < 0,05$).

Рівень експресії PGK1 досягає 1,074(0,943-1,389), що в 2,7 рази вище, порівняно з групою IV (* $p < 0,05$), та 2,2 рази, порівняно з групою II ($p < 0,05$). Рівень експресії SDHA дуже подібний до хворих на ГП початкового ступеня, чим відрізняється від хворих на ХКГ. Експресія SDHA становить 0,297(0,222-0,367), статистично не відрізняється від групи порівняння IV (* $p > 0,05$). Рівень експресії LDHA дуже значно підвищився до 7,318(6,152-10,821), що в 15 разів вище, порівняно з групою IV (* $p < 0,05$), та в 1,9 разів, порівняно з групою II ($p < 0,05$).

Відсотковий вміст PGK1 становить 12,9(11,2-14,3)%, що значно нижче на 62,8%, порівняно з групою IV (* $p < 0,05$), та на 5,1%, порівняно з групою II ($p < 0,05$); SDHA – 3,0(2,3-4,0)%, що значно нижче на 90,1%, порівняно з групою IV (* $p < 0,05$), та на 26,8%, порівняно з групою II ($p < 0,05$); LDHA – 84,3(82,2-85,5)%, що значно вище у 2 рази, порівняно з групою IV (* $p < 0,05$), та на 2,2%, порівняно з групою II ($p < 0,05$). Індекс (PGK1+SDHA)/LDHA становить 0,186(0,17-0,216), що в 7,4 рази нижче, порівняно з групою IV (* $p < 0,05$), та в 1,14 рази, порівняно з групою II ($p < 0,05$). Індекс HCl становить 0,506(0,416-0,553), що відповідає дуже низькому рівню компенсації гіпоксії, аналогічно з II групою.

Результати біохімічних досліджень прооксидантно-антиоксидантної системи та метаболічного зсуву у хворих на ГП I ступеня наведено у таблиці 5.15.

Вміст МДА становить 0,72(0,67-0,80) мкмоль/л, що в 2,57 разів вище, порівняно з групою IV (* $p < 0,05$), та на 18%, порівняно з групою II ($p < 0,05$). Активність каталази – 0,12(0,10-0,13) мкат/л, що на 40% нижче, порівняно з групою IV (* $p < 0,05$), та на 7,7%, порівняно з II групою ($p < 0,05$). Індекс АПІ – 1,594(1,429-1,781), що на 77,5% нижче, порівняно з групою IV (* $p < 0,05$), та на 22,3%, порівняно з групою II ($p < 0,05$). Вміст лактату – 0,780(0,74-0,88) ммоль/мл,

Таблиця 5.15

Особливості стану прооксидантно-антиоксидантних систем захисту та характеру метаболізму у хворих на ГП I ступеня, Me(Q_I-Q_{III})

Показник	Група III, Me(Q _I -Q _{III})	Під гру па	Me(Q _I -Q _{III})	Група IV, Me(Q _I -Q _{III})
МДА, мкмоль/л	0,720(0,670-0,800) <i>*p<0,05; p<0,05</i>	1	0,725(0,680-0,815)	0,280(0,230-0,290)
		2	0,710(0,620-0,770) <i>#p>0,05</i>	
Каталаза, мкат/л	0,120(0,100-0,130) <i>*p<0,05; p<0,05</i>	1	0,120(0,100-0,130)	0,200(0,180-0,220)
		2	0,120(0,100-0,130) <i>#p>0,05</i>	
АПІ	1,594(1,429-1,781) <i>*p<0,05; p<0,05</i>	1	1,577(1,417-1,714)	7,097(6,897-7,857)
		2	1,646(1,429-2,000) <i>#p>0,05</i>	
Лактат, ммоль/мл	0,780(0,740-0,880) <i>*p<0,05; p<0,05</i>	1	0,780(0,740-0,875)	0,330(0,250-0,380)
		2	0,770(0,740-0,880) <i>#p>0,05</i>	
Піруват, ммоль/мл	0,017(0,016-0,019) <i>*p<0,05; p<0,05</i>	1	0,017(0,016-0,019)	0,031(0,025-0,035)
		2	0,017(0,016-0,019) <i>#p>0,05</i>	
П/Л	0,022(0,021-0,022) <i>*p<0,05; p<0,05</i>	1	0,022(0,021-0,022)	0,094(0,092-0,096)
		2	0,021(0,021-0,022) <i>#p>0,05</i>	

Примітки:

p – показник вірогідності відмінностей між групами;

#p – показник вірогідності відмінностей між підгрупами;

**p* – показник вірогідності відмінностей порівняно з групою порівняння.

що в 2,36 рази вище, порівняно з групою IV (* $p < 0,05$), та в 1,1 рази, порівняно з групою II ($p < 0,05$). Вміст пірувату, на відміну від групи I та II, значно знижується до 0,017(0,016-0,019) ммоль/мл, що в 1,82 рази нижче, порівняно з групою IV (* $p < 0,05$), та в 1,3 рази, порівняно з групою II ($p < 0,05$). Індекс п/л – 0,022(0,021-0,022), що в 4,27 рази нижче, порівняно з групою IV (* $p < 0,05$), та в 1,36 рази, порівняно з групою II ($p < 0,05$).

Статистичний аналіз встановив позитивно направлений кореляційний зв'язок високої та середньої сили між: показниками відсоткового вмісту HIF1 α та індексом API ($r=0,69$, $p < 0,05$), індексом КП_{а+пр.поверхонь} ($r=0,71$, $p < 0,05$); концентрацією МДА та відсотковим вмістом HIF1 α ($r=0,76$, $p < 0,05$); вмістом лактату та відсотковим вмістом LDHA ($r=0,78$, $p < 0,05$); рівнем експресії HIF1 α та VEGF ($r=0,72$, $p < 0,05$) (рисунок 5.7, 5.8, 5.9). Встановлено слабкий кореляційний зв'язок позитивно направлений між рівнем експресії HIF1 α та LDHA ($r=0,48$, $p < 0,05$).

Висновки до розділу

1. В результаті клінічного обстеження хворих на ХКГ, ГП початкового та I ступеня виявлено погіршення індексів гігієни при прогресуванні захворювання, оскільки індекс КПВ підвищується з 10,4, 13,1 до 16,1 ум.од, відповідно. У хворих I, II та III груп індекс КП_{а+пр. поверхонь} становить 56,7%, 66,2% та 75,3%, відповідно. Індекс ОНІ-S між групами I та II збільшився на 22%, між II та III – на 29,5%; індекс API – на 9% та 2%, порівняно між групами ($p < 0,05$), відповідно.

2. Встановлено наростання запальних процесів, рівня кровоточивості та глибини карманів за індексами РМА, РВІ та СРІ у хворих при прогресуванні захворювання пародонта: РМА між групами I та II збільшився на 19,7%, між II та III – на 29,6%; РВІ – на 29,8% та 29,1%; СРІ – на 87,8% та 19,5%, порівняно між групами ($p < 0,05$), відповідно.

3. Виявлено функціональні порушення стану судин пародонта при захворюваннях за пробою Кулаженко: показник зменшується між групами I та II на 29,2%, між II та III – на 15,1%; а індекс ІПК – на 16,1% та 15,4%, порівняно між групами ($p < 0,05$), відповідно.

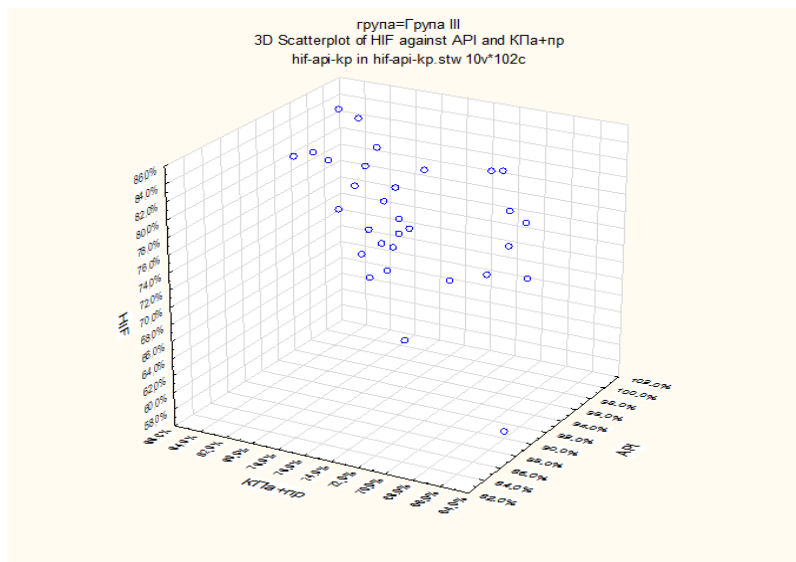


Рисунок 5.7

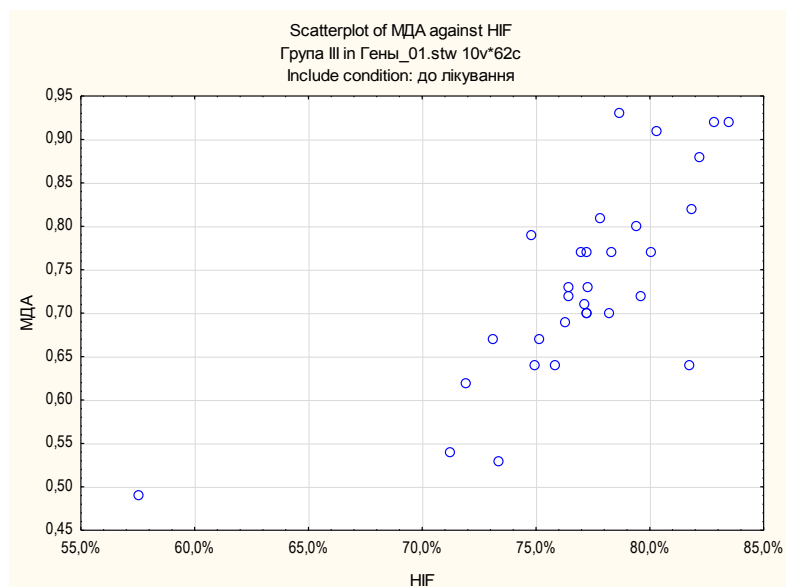


Рисунок 5.8

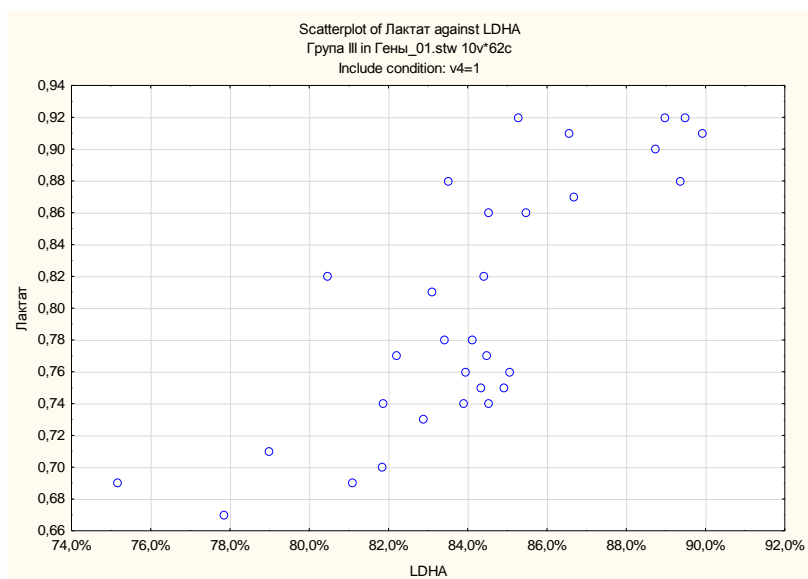


Рисунок 5.9

4. Встановлено збільшення рівня МДА у хворих, що вказує на підвищення інтенсивності ВРО та ПОЛ при прогресуванні захворювання пародонта: між групами I та II на 29,8%, а між II та III – на 18%, порівняно між групами ($p < 0,05$). Активність каталази знижується між групами I та II на 13,3%, а між II та III – на 7,7%, порівняно між групами ($p < 0,05$), що вказує на поступове виснаження АОС. Індекс АПІ знижується між групами I та II на 34,3%, між II та III – на 22,3%, порівняно між групами ($p < 0,05$), що свідчить про наростання дисбалансу між прооксидантною системою (ПОС) та АОС при прогресуванні захворювань пародонта. Особливо значне напруження простежується між групами I та II, ніж між групами II та III.

5. Вивчено особливості прояву гіпоксії, особливості місцевої гемоциркуляції та дисфункції ендотелію судин, а також метаболічних зрушень в тканинах пародонта шляхом визначення основного маркера кисневого гомеостазу та гіпоксії HIF1 α , VEGFA, NOS3, PGK1, SDHA та LDHA.

Встановлено, що при прогресуванні захворювання експресія HIF1 α підвищується та значно переважає над VEGFA. Рівень експресії HIF1 α збільшується у хворих I групи в 1,4 рази, II – в 6 разів, III – аж в 24,6 рази, порівняно з групою порівняння IV (* $p < 0,05$). Показник VEGF/HIF1 α знижується в I, II, III групі в 3,9, 5,4 та 8 разів, порівняно з групою IV (* $p < 0,05$), відповідно. Рівень нормалізованої експресії ферменту анаеробного гліколізу LDHA збільшується у хворих I групи в 1,2 рази, II - в 7,8 рази, III - аж в 15 разів, порівняно з групою IV (* $p < 0,05$). Рівень експресії HIF1 α збільшується між групами I і II в 4,4 рази, між II і III – в 4,1 рази; рівень експресії LDHA – в 6,6 рази та 1,9 рази, порівняно між групами ($p < 0,05$), відповідно.

При патологічних процесах частота підвищеної експресії маркера NOS3 зростає відповідно до прогресування захворювання: в I, II та III групах зустрічається в 54,8%, 65% та 80,6%, порівняно з групою IV (* $p < 0,05$), відповідно.

Встановлено, що метаболічні зміни супроводжуються значним переважанням долі анаеробного шляху гліколізу при прогресуванні захворювань пародонта: показник (PGK1+SDHA)/LDHA знижується в I, II, III групі в 2, 6,5 та

7,4 рази, порівняно з групою IV (* $p < 0,05$), відповідно. При цьому, рівень біохімічного показника лактату збільшується між групами I та II, а також II та III на 45,9% та 9%, порівняно між групами ($p < 0,05$), відповідно.

6. Індекс компенсації гіпоксії HSI у хворих I групи відповідає низькому рівню, II та III групи – дуже низькому.

7. Встановлено кореляційні зв'язки за критерієм Спірмена між: вмістом МДА та відсотковим вмістом HIF1 α , вмістом лактату та відсотковим вмістом LDHA, відсотковим вмістом HIF1 α та індексом КП_{а+пр.поверхонь} і API, рівнем експресії HIF1 α та LDHA, рівнем експресії HIF1 α та VEGF в тканинах пародонта.

Результати розділу висвітленні у наступних наукових публікаціях:

1. Борисенко А. В. Современные подходы в диагностике заболеваний пародонта у лиц молодого возраста / А. В. Борисенко, Л. Ф. Сидельникова, К. О. Мьялковский, И. А. Воловик // Fundamental and applied sciences today III / Материалы III международной научно-практической конференции. 22-23 мая 2014. – North Charleston, USA, 2014. – Том 3. – С. 52-55.

2. Борисенко А. В. Состояние стоматологического статуса у лиц молодого возраста в зависимости от наличия заболеваний пародонта / А. В. Борисенко, И. А. Воловик // Современная стоматология. – 2016. – № 1(80). – С. 28-34.

3. Борисенко А. В. Основні аспекти гіпоксично-метаболічного стану тканин порожнини рота при захворюваннях пародонту / А. В. Борисенко, Т. М. Кучмеровська, І. Г. Васильєва, О. С. Галанта, І. А. Воловик // Современная стоматология. – 2017. – № 3(87). – С. 32-35.

РОЗДІЛ 6

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ МЕТОДУ КОРЕКЦІЇ ГІПОКСІЇ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ПАРОДОНТА У НАЙБЛИЖЧІ ТЕРМІНИ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Оцінка ефективності комплексного лікування хворих на ХКГ та ГП початкового та І ступеня з використанням методу корекції гіпоксії проводилася на підґрунті аналізу динаміки змін суб'єктивного та об'єктивного характеру, клінічних критеріїв, функціональних, біохімічних та молекулярно-генетичних досліджень безпосередньо після лікування та через 1 місяць.

Курс лікування закінчувався у разі припинення скарг, хорошого чи задовільного гігієнічного стану ротової порожнини, зникнення гіперемії та набряку ясен, зменшенні глибини або відсутності ясеневих та пародонтальних карманів, відсутності виділень з них, поліпшення клінічних, функціональних, біохімічних, молекулярно-генетичних показників. Одним із критеріїв ефективності лікування є період ліквідації запального процесу в тканинах пародонта. Загалом, результати досліджень встановили позитивний характер змін показників стану ротової порожнини у всіх хворих в динаміці комплексного лікування, які мали спільні тенденції та однонаправлений характер, незалежно від способу лікування, але різний ступінь вираженості, залежно від способу лікування.

6.1 Клінічні, лабораторні та молекулярно-генетичні показники у хворих на хронічний катаральний гінгівіт

Суб'єктивні скарги хворих значно зменшились вже після перших сеансів лікування та переважно зводились до незначної кровоточивості чи неприємних відчуттів. При об'єктивному обстеженні відмічено: значне зменшення ціанозу та гіперемії ясен; нормалізація їх кольору; зменшувалась та зникала набряклість; нормалізувався рельєф краю ясен та міжзубних сосочків; маргінальний пародонт щільно охоплював шийки зубів. При пародонтальному зондуванні переважно діагностувались зубоясеневі борозни, глибина ясеневих карманів, що залишилися в незначній кількості, значно зменшувалась до $0,9 \pm 0,38$ мм ($^{\text{a}}p < 0,05$, $\#p > 0,05$).

Ретельний аналіз отриманих даних показав, що перші ознаки зменшення запальних явищ, зниження неприємної суб'єктивної і клінічної симптоматики з'явилися вже через 2-4 сеанси у 90% хворих основної підгрупи та у 45,5% хворих контрольної підгрупи, а через 5-6 сеансів у 10% хворих основної підгрупи та у 54,5% контрольної. Порівняння термінів ліквідації запалення виявило перевагу застосування схеми корекції гіпоксії в лікуванні хворих на ХКГ, над стандартною схемою (таблиця 6.1).

Динаміка стану пародонта та клінічних проявів ХКГ після лікування в найближчі терміни, залежно від схеми лікування, представлена в таблиці 6.2.

Таблиця 6.1

Терміни ліквідації запального процесу в тканинах пародонта в комплексному лікуванні хворих на ХКГ, залежно від способу лікування

Дослідна група I, підгрупа	Термін ліквідації запального процесу (кількість сеансів лікування)				Разом	
	2-4 сеанси		5-6 сеансів			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Підгрупа 1	18	90	2	10	20	100
Підгрупа 2	5	45,5	6	54,5	11	100

Таблиця 6.2

Клінічна ефективність лікування хворих на ХКГ в найближчі терміни спостереження, залежно від способу лікування

Дослідна група I, підгрупа	Результати лікування						Разом	
	Нормалізація		Покращення		Без змін			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Підгрупа 1	19	95	1	5	0	0	20	100
Підгрупа 2	8	72,7	3	27,3	0	0	11	100

Через 1 місяць після лікування в 1 підгрупі індекс ОНІ-S знизився на 70,3%, порівняно до вихідного рівня ([@]p<0,05), в середньому становив 0,51±0,05 балів,

що відповідало хорошій гігієні (таблиця 6.3). В 2 підгрупі – на 61,3%, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становив $0,67 \pm 0,06$ балів, що також відповідало хорошій гігієні. Статистично значимої відмінності між підгрупами немає ($\#p > 0,05$), що свідчить про досягнення хорошого рівня гігієни, незалежно від способу лікування. Індекс API в 1 підгрупі знизився на 71,7%, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становив $23,7 \pm 0,3\%$, що відповідало оптимальному рівню. В 2 підгрупі – на 61,4%, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становив $32,2 \pm 0,7\%$, що відповідало достатньому рівню інтердентальної гігієни. Отже, індекс суттєво покращився в обох підгрупах, але на 26,4% нижчий в основній ($\#p < 0,05$). Індекс РМА в 1 підгрупі знизився на 66,3%, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив $9,2 \pm 0,38\%$, що відповідало легкому ступеню. В 2 підгрупі – на 55,6%, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становив $12,2 \pm 0,85\%$, що також відповідало легкому ступеню запального процесу. Індекс суттєво знизився в обох підгрупах, але на 24,6% нижчий в основній ($\#p < 0,05$). Індекс кровоточивості РВІ в 1 підгрупі знизився на 71,7%, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становив $0,32 \pm 0,01$ балів. В 2 підгрупі – на 57,4%, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становив $0,49 \pm 0,02$ балів. РВІ суттєво знизився в обох підгрупах, але на 34,7% нижчий в основній ($\#p < 0,05$). Індекс СРІ в 1 підгрупі знизився на 69,5%, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становив $0,25 \pm 0,01$ бали. В 2 підгрупі – на 60,2%, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становив $0,33 \pm 0,04$ бали. Отже, СРІ суттєво знизився в обох підгрупах, незалежно від способу лікування ($\#p > 0,05$).

Динаміка змін ОНІ-S та СРІ визначає однаковий ефект, незалежно від способу лікування, а API, РМА та РВІ – більш позитивний клінічний ефект в основній підгрупі на 26,4%, 24,6% та 34,7%, відповідно, що свідчить про певну перевагу способу корекції гіпоксії на стан тканин пародонта, зокрема, ліквідацію запалення та кровоточивості.

Зміни функціонального стану судин пародонта та місцевого кровообігу у хворих на ХКГ у найближчі терміни лікування наведено в таблиці 6.4.

Таблиця 6.3

Стан тканин пародонта у хворих на ХКГ, залежно від способу лікування, $M \pm m$

Індекс	Під група	До лікування	Після лікування	Через 1 місяць
ОНІ-S, бали	1	1,72±0,06	0,75±0,04 @ $p < 0,05$	0,51±0,05 @ $p < 0,05$
	2	1,73±0,07	0,85±0,06 @ $p < 0,05$; # $p > 0,05$	0,67±0,06 @ $p < 0,05$; # $p > 0,05$
API, %	1	83,6±1,0	38,7±0,8 @ $p < 0,05$	23,7±0,3 @ $p < 0,05$
	2	83,5±1,4	41,2±0,5 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$	32,2±0,7 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$
РМА, %	1	27,3±1,1	15,1±0,26 @ $p < 0,05$	9,2±0,38 @ $p < 0,05$
	2	27,6±1,5	17,7±0,73 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$	12,2±0,85 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$
РВІ, бали	1	1,13±0,03	0,69±0,02 @ $p < 0,05$	0,32±0,01 @ $p < 0,05$
	2	1,15±0,04	0,77±0,02 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$	0,49±0,02 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$
СРІ, бали	1	0,82±0,03	0,47±0,03 @ $p < 0,05$	0,25±0,01 @ $p < 0,05$
	2	0,83±0,04	0,49±0,05 @ $p < 0,05$; # $p > 0,05$	0,33±0,04 @ $p < 0,05$; # $p > 0,05$

Примітки: @ p – показник вірогідності відмінностей порівняно з вихідними даними; # p – показник вірогідності відмінностей між підгрупами.

Таблиця 6.4

Функціональний стан судин у хворих на ХКГ у найближчі терміни, $M \pm m$

Індекс	Під група	До лікування	Після лікування	Через 1 місяць
Проба Кулаженко, сек	1	27,2±0,7	58,1±1,1 @ $p < 0,05$	65,3±1,0 @ $p < 0,05$
	2	27,1±1,0	49,1±1,2 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$	52,1±1,1 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$
ШК, %	1	31,0±2,6	76,0±5,7 @ $p < 0,05$	80,0±5,6 @ $p < 0,05$
	2	31,8±4,0	60,0±7,5 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$	67,3±7,5 @ $p < 0,05$; # $p > 0,05$

Примітки: @ p – показник вірогідності відмінностей порівняно з вихідними даними; # p – показник вірогідності відмінностей між підгрупами.

Показник вакуумної проби через 1 місяць в 1 підгрупі підвищився в 2,4 рази (140%), порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становив $65,3 \pm 1,0$ сек. В 2 підгрупі підвищився на 92,3%, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становив $52,1 \pm 1,1$ сек. Отже, проба значно покращилася в обох підгрупах, але на 25,3% вища в основній ($\#p < 0,05$). Індекс ІПК у пацієнтів 1 підгрупи збільшився в 2,6 разів, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становив $80,0 \pm 5,6\%$, що відповідало нижній межі фізіологічної норми. В 2 підгрупі збільшився в 2,1 рази, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становив $67,3 \pm 7,5\%$, що відповідало хорошему компенсованому стану кровообігу в пародонті. Статистично значимих відмінностей між підгрупами немає ($\#p > 0,05$), що свідчить про значне підвищення стійкості капілярів та відновлення стану судин периферійного кровообігу у хворих обох підгруп.

Ефективність запропонованої схеми корекції гіпоксії в комплексному лікуванні оцінювали за результатами молекулярно-генетичних досліджень судинних маркерів та маркеру гіпоксії (таблиця 6.5).

Аналізуючи результати у хворих 1 підгрупи, видно, що рівень експресії HIF1 α знизився в 1,93 рази, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), та становив $0,044(0,040-0,049)$, що відповідало не просто нормалізації, а ще більшому зниженню рівня його експресії в 1,4 рази, порівняно з групою IV ($*p < 0,05$). У хворих 2 підгрупи рівень експресії HIF1 α знизився в 1,26 раз, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), та становив $0,068(0,063-0,080)$, що відповідало нормалізації, порівняно з групою IV ($*p > 0,05$). Рівень нормалізованої експресії між підгрупами статистично значимо відрізняється ($\#p < 0,05$).

Рівень експресії VEGFA в 1 підгрупі підвищився в 2,35 разів, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), та становив $0,120(0,103-0,150)$, що відповідало нормалізації, порівняно з групою IV ($*p > 0,05$). У хворих 2 підгрупи рівень збільшився в 1,9 раз, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), та становив $0,108(0,101-0,118)$, що відповідало дещо нижчому рівню, порівняно з групою IV ($*p < 0,05$). Рівень експресії VEGFA між підгрупами статистично значимо не відрізняється ($\#p > 0,05$).

Таблиця 6.5

Особливості судинних маркерів та маркеру гіпоксії у хворих на ХКГ у найближчі терміни спостереження, залежно від способу лікування, Me(Q_I-Q_{III})

Гени	Під групи	До лікування Me(Q _I -Q _{III})	Після лікування Me(Q _I -Q _{III})
HIF1 α , NE	1	0,085(0,083-0,090)	0,044(0,040-0,049) @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$; * $p < 0,05$
	2	0,086(0,082-0,089)	0,068(0,063-0,080) @ $p < 0,05$; * $p > 0,05$
HIF1 α , %	1	62,4(56,6-64,7)	26,4(21,9-30,3) @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$; * $p > 0,05$
	2	60,1(58,4-65,2)	39,1(38,0-40,4) @ $p < 0,05$; * $p < 0,05$
VEGFA, NE	1	0,051(0,049-0,065)	0,120(0,103-0,150) @ $p < 0,05$; # $p > 0,05$; * $p > 0,05$
	2	0,057(0,046-0,062)	0,108(0,101-0,118) @ $p < 0,05$; * $p < 0,05$
VEGFA, %	1	37,6(35,3-43,4)	73,6(69,7-78,1) @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$; * $p > 0,05$
	2	39,9(34,8-41,6)	60,9(59,6-62,0) @ $p < 0,05$; * $p < 0,05$
VEGFA/ HIF1 α	1	0,601(0,545-0,766)	2,596(2,300-3,570) @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$; * $p > 0,05$
	2	0,663(0,535-0,713)	1,561(1,475-1,629) @ $p < 0,05$; * $p < 0,05$
NOS3, %	1	55,0	10,0 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$
	2	54,5	36,4 @ $p > 0,05$

Примітки: @ p – показник вірогідності відмінностей порівняно з вихідними даними; # p – показник вірогідності відмінностей між підгрупами; * p – показник вірогідності відмінностей порівняно з групою порівняння.

Показник VEGFA/HIF1 α в 1 підгрупі показник підвищився в 4,3 рази, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p<0,05$), становив 2,596(2,300-3,570), що відповідало нормалізації, порівняно з групою IV ($*p<0,05$). В 2 підгрупі підвищився в 2,4 рази, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p<0,05$), становив 1,561(1,475-1,629), що відповідало зниженому в 1,5 рази значенню, порівняно з групою IV ($*p<0,05$). Показник між підгрупами відрізняється в 1,7 разів ($\#p<0,05$).

Відсотковий вміст HIF1 α та VEGFA характеризуються спільною тенденцією змін, незалежно від способу лікування: HIF1 α знижується, а VEGFA збільшується. В 1 підгрупі відсотковий вміст HIF1 α знизився на 57,7%, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p<0,05$), та становив 26,4(21,9-30,3)%, що відповідало нормалізації, порівняно з групою IV ($*p>0,05$). В 2 підгрупі – знизився на 34,9%, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p<0,05$), становив 39,1(38,0-40,4)%, що відповідало підвищеному значенню на 31,6%, порівняно з групою IV ($*p<0,05$). Досить схожу тенденцію, але протилежно направлену, ми простежуємо в динаміці змін відсоткового вмісту VEGFA. В 1 підгрупі відсотковий вміст VEGFA підвищився аж на 95,7%, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p<0,05$), та становив 73,6(69,7-78,1)%, що відповідало нормалізації, порівняно з групою IV ($*p>0,05$). В 2 підгрупі – на 52,6%, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p<0,05$), та становив 60,9(59,6-62,0)%, що відповідало зниженому значенню на 13,4%, порівняно з групою IV ($*p<0,05$). Відсотковий вміст HIF1 α та VEGFA між підгрупами статистично значимо відрізняється ($\#p<0,05$). Підвищений рівень експресії NOS3 в 1 підгрупі визначено у 10,0% хворих (2 із 20), що на 81,8% нижче, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p<0,05$). В 2 підгрупі – у 36,4% хворих (4 із 11), що на 33,2% нижче, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p>0,05$). Показник експресії NOS3 між підгрупами статистично значимо відрізняється ($\#p<0,05$).

Оскільки запалення, судинні порушення та гіпоксія тісно пов'язані з характером енергетично-метаболічних процесів, то відмічаємо такі зміни рівня експресії маркерів різних шляхів метаболізму у хворих на ХКТ в динаміці лікування, незалежно від способу: підвищення PGK та SDHA, зниження LDHA (таблиця 6.6).

Таблиця 6.6

Особливості енергетично-метаболических процесів у хворих на ХКГ у найближчі терміни спостереження, залежно від способу лікування, Me(Q_I-Q_{III})

Гени	Під групи	До лікування Me(Q _I -Q _{III})	Після лікування Me(Q _I -Q _{III})
PGK1, NE	1	0,305(0,279-0,324)	0,322(0,304-0,383) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> >0,05; * <i>p</i> >0,05
	2	0,289(0,268-0,305)	0,351(0,344-0,354) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
PGK1, %	1	30,6(28,5-33,4)	34,5(31,9-38,6) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> >0,05; * <i>p</i> >0,05
	2	31,0(30,1-34,2)	35,5(35,2-36,0) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05
SDHA, NE	1	0,091(0,079-0,097)	0,257(0,243-0,299) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05
	2	0,092(0,082-0,098)	0,153(0,143-0,159) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
SDHA, %	1	9,4(8,4-10,1)	27,8(25,2-30,2) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
	2	9,7(9,3-10,9)	15,6(14,7-15,9) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
LDHA, NE	1	0,596(0,529-0,639)	0,357(0,309-0,381) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
	2	0,543(0,509-0,607)	0,481(0,418-0,490) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05
LDHA, %	1	60,6(57,0-62,8)	38,2(32,3-39,8) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
	2	58,7(57,9-60,4)	49,0(48,8-49,3) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
(PGK1+SDHA) / LDHA	1	0,649(0,593-0,753)	1,620(1,514-2,094) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
	2	0,682(0,610-0,751)	1,041(1,029-1,048) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05

Примітки:

@*p* – показник вірогідності відмінностей порівняно з вихідними даними;

#*p* – показник вірогідності відмінностей між підгрупами;

**p* – показник вірогідності відмінностей порівняно з групою порівняння.

Рівень експресії PGK1 в 1 підгрупі збільшився в 1,1 рази, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), та становив 0,322(0,304-0,383), що відповідало нормалізації, порівняно з групою IV ($*p > 0,05$). В 2 підгрупі – в 1,2 рази, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив 0,351(0,344-0,354), що відповідало дещо зниженому рівню, порівняно з групою IV ($*p < 0,05$). Рівень експресії PGK1 між підгрупами статистично значимо не відрізняється ($\#p > 0,05$). Рівень експресії SDHA в 1 підгрупі збільшився в 2,8 рази, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), та становив 0,257(0,243-0,299), що відповідало нормалізації, порівняно з групою IV ($*p > 0,05$). В 2 підгрупі – в 1,7 рази, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив 0,153(0,143-0,159), але це відповідало зниженому рівню в 1,7 раз, порівняно з групою IV ($*p < 0,05$). Рівень експресії SDHA між підгрупами статистично значимо відрізняється ($\#p < 0,05$). Рівень експресії LDHA в 1 підгрупі знизився в 1,7 рази, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), та становить 0,357(0,309-0,381), що відповідає не просто нормалізації даного показника, а ще більшому покращенню в 1,3 рази, порівняно з групою IV ($*p < 0,05$), що характеризує якісний перехід клітинного метаболізму та тканинного дихання на аеробний шлях метаболізму. В 2 підгрупі – в 1,1 рази, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становить 0,481(0,418-0,490), що відповідає нормалізації, порівняно з групою IV ($*p > 0,05$). Рівень експресії між підгрупами статистично значимо відрізняється ($\#p < 0,05$).

Відсотковий вміст PGK1 в 1 підгрупі збільшився на 12,7%, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), та становив 34,5(31,9-38,6)%, що відповідало нормалізації, порівняно з групою IV ($*p > 0,05$). В 2 підгрупі збільшився на 14,5%, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), та становив 35,5(35,2-36,0)%, що також відповідало нормалізації, порівняно з групою IV ($*p > 0,05$). Відсотковий вміст PGK1 між підгрупами статистично значимо не відрізняється ($\#p > 0,05$).

Відсотковий вміст SDHA в 1 підгрупі підвищився в 3 рази (на 195,7%), порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), та становив 27,8(25,2-30,2)%, що відповідало не просто нормалізації, а значному покращенню його вмісту на 19%, порівняно з групою IV ($*p < 0,05$). В 2 підгрупі підвищився на 60,8%, порівняно з

вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), та становив 15,6(14,7-15,9)%, що відповідало нижчому значенню на 33%, порівняно з групою IV ($*p < 0,05$). Відсотковий вміст SDHA між підгрупами статистично значимо відрізняється ($\#p < 0,05$).

Відсотковий вміст LDHA в 1 підгрупі знизився на 37%, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), та становив 38,2(32,3-39,8)%, що відповідало не просто нормалізації, а значному покращенню його вмісту на 9%, порівняно з групою IV ($*p < 0,05$). В 2 підгрупі знизився на 16,5%, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), та становив 49,0(48,8-49,3)%, що відповідало вищому значенню на 16,7%, порівняно з групою IV ($*p < 0,05$). Відсотковий вміст LDHA між підгрупами статистично значимо відрізняється ($\#p < 0,05$).

Показник (PGK1+SDHA)/LDHA в 1 підгрупі збільшився в 2,5 рази, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), та становив 1,620(1,514-2,094), що відповідало не просто нормалізації, а значному покращенню в 1,1 рази, порівняно з групою IV ($*p < 0,05$). В 2 підгрупі збільшився в 1,5 рази, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), та становив 1,041(1,029-1,048), що відповідало нижчому значенню в 1,3 рази, порівняно з групою IV ($*p < 0,05$). Показник між підгрупами відрізняється в 1,6 разів ($\#p < 0,05$).

Індекс компенсації гіпоксії HSI в 1 підгрупі становить 4,492(4,115-5,346), що відповідає високому рівню компенсації гіпоксії, в 2 підгрупі – 2,617(2,504-2,723), що відповідає середньому рівню.

Така динаміка змін молекулярно-генетичних маркерів після проведення лікування демонструє певну перевагу схеми корекції гіпоксії над стандартним методом за рахунок ефективнішої ліквідації гіпоксії, нормалізації кровообігу та налагодження якісного функціонування максимально енергетично вигідного аеробного шляху біологічного окислення.

У хворих обох підгруп динаміка молекулярних змін маркеру гіпоксії, місцевого кровотоку та дисфункції судин мала спільну позитивну направленість, але різний ступінь вираженості, залежно від способу лікування (рисунок 6.1). За результатами досліджень після лікування, незалежно від способу, відбувається підвищення відсоткового вмісту PGK і SDHA та зниження LDHA (рисунок 6.2).

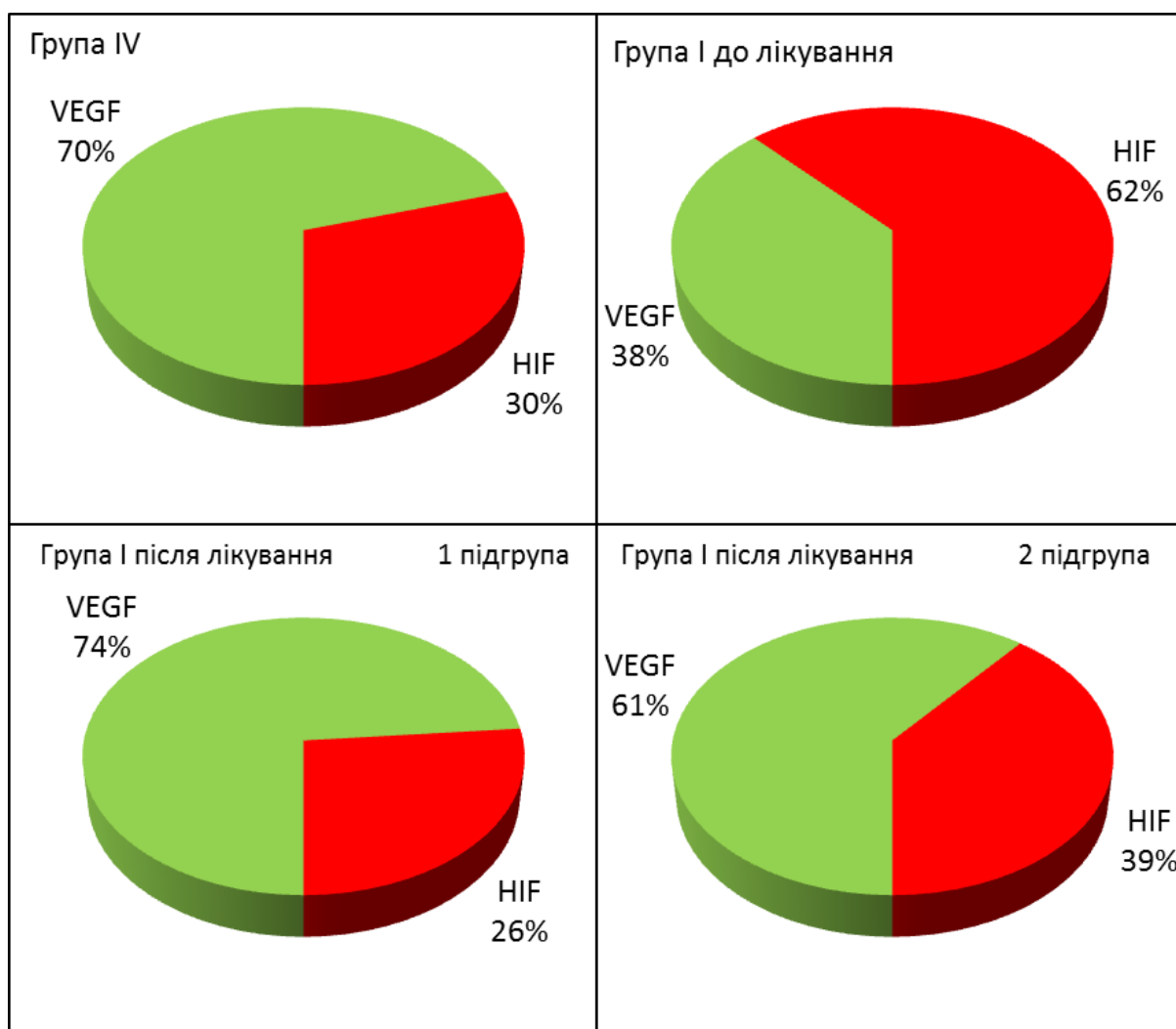


Рисунок 6.1

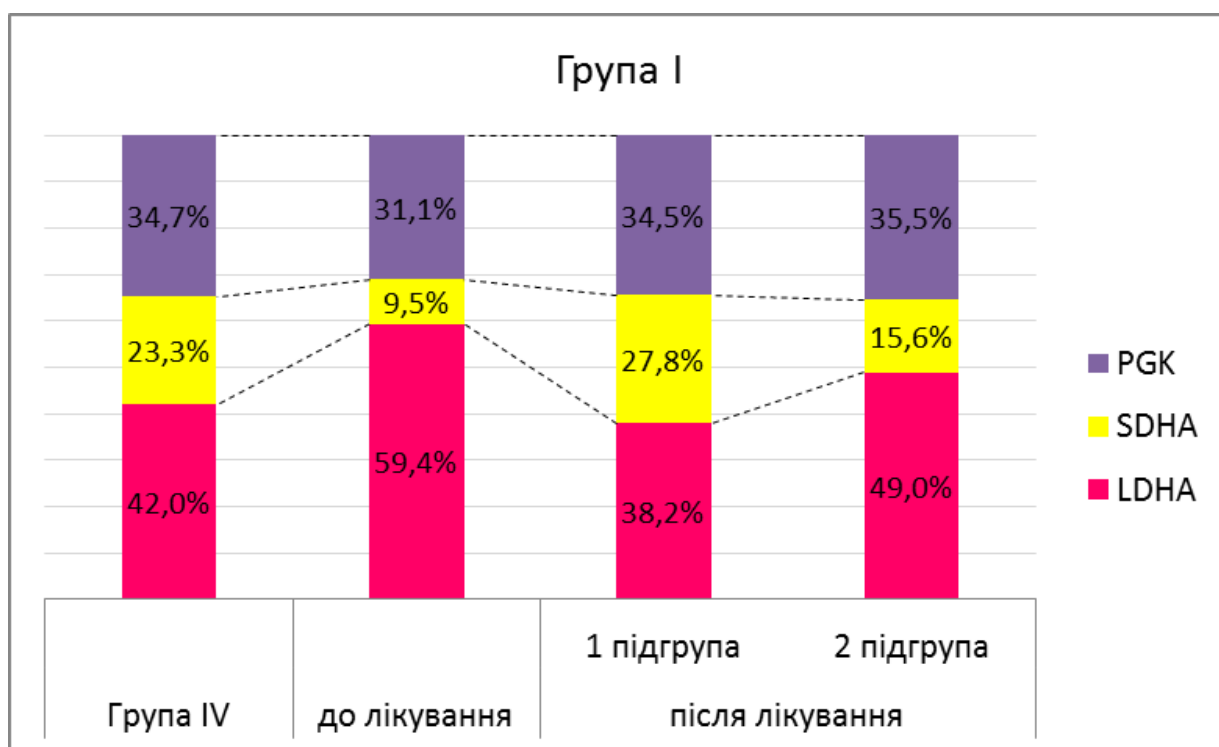


Рисунок 6.2

Зміни молекулярно-генетичних маркерів в тканинах пародонта підтверджується певними особливостями змін маркерів прооксидантно-антиоксидантної системи та метаболічно-енергетичних процесів в ротовій рідині в динаміці лікування (таблиця 6.7).

Рівень МДА через 1 місяць в 1 підгрупі зменшився на 57,8%, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становив 0,19(0,17-0,20) мкмоль/л. В 2 підгрупі МДА знизився на 47,9%, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становив 0,25(0,23-0,26) мкмоль/л. Рівень МДА в основній підгрупі на 24% нижче ($\#p < 0,05$). Активність каталази в 1 підгрупі збільшилась в 2,1 рази, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становила 0,32(0,29-0,33) мкат/л. В 2 підгрупі підвищилась в 1,73 рази, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становила 0,26(0,24-0,26) мкат/л. Активність каталази в основній підгрупі на 23% вище ($\#p < 0,05$). Індекс АПІ в 1 підгрупі збільшився в 5,3 рази, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становив 16,84(16,39-17,71). В 2 підгрупі підвищився в 3,3 рази, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становив 10,38(10,00-10,41). Індекс в основній підгрупі в 1,6 разів вищий ($\#p < 0,05$).

Такі дані означають більш інтенсивне зниження ПОЛ та оксидативного стресу, переважання активності АОС захисту над ПОС в основній підгрупі хворих, що виявляє перевагу застосування схеми корекції гіпоксії.

Рівень лактату в 1 підгрупі зменшився на 41%, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становив 0,29(0,25-0,31) ммоль/мл, що відповідало нормалізації, порівняно з групою IV ($*p > 0,05$). В 2 підгрупі – на 22%, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становив 0,39(0,36-0,40) ммоль/мл, що також відповідало нормалізації, порівняно з групою IV ($*p > 0,05$). Рівень пірувату в 1 підгрупі збільшився на 21%, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), та в середньому становив 0,029(0,023-0,031) ммоль/мл, що відповідало нормалізації, порівняно з групою IV ($*p > 0,05$). В 2 підгрупі вміст пірувату підвищився на 45%, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становив 0,035(0,033-0,036) ммоль/мл, що також відповідало нормалізації, порівняно з групою IV ($*p > 0,05$).

Таблиця 6.7

Стан прооксидантно-антиоксидантної системи та характер метаболізму у хворих на ХКГ у найближчі терміни спостереження, залежно від способу лікування,

Me(Q_I-Q_{III})

Показник	Підгрупа	До лікування	Після лікування	Через 1 місяць
МДА, мкмоль/ л	1	0,450(0,410-0,545)	0,29(0,29-0,30) @ <i>p</i> <0,05;# <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	0,19(0,17-0,20) @ <i>p</i> <0,05;# <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
	2	0,480(0,440-0,510)	0,34(0,30-0,34) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	0,25(0,23-0,26) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05
Каталаза мкат/л	1	0,150(1,140-0,160)	0,23(0,23-0,25) @ <i>p</i> <0,05;# <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	0,32(0,29-0,33) @ <i>p</i> <0,05;# <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
	2	0,150(1,140-0,160)	0,20(0,19-0,20) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05	0,26(0,24-0,26) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
АПІ	1	3,148(2,718-3,928)	7,93(7,85-8,03) @ <i>p</i> <0,05;# <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	16,84(16,39-17,71) @ <i>p</i> <0,05;# <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
	2	3,125(2,766-3,542)	5,88(5,83-6,20) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	10,38(10,00-10,41) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
Лактат, ммоль/ мл	1	0,49(0,46-0,525)	0,39(0,36-0,41) @ <i>p</i> <0,05;# <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	0,29(0,25-0,31) @ <i>p</i> <0,05;# <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05
	2	0,50(0,46-0,53)	0,44(0,41-0,45) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	0,39(0,36-0,40) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05
Піруват, ммоль/ мл	1	0,024(0,021-0,026)	0,026(0,024-0,027) @ <i>p</i> <0,05;# <i>p</i> >0,05; * <i>p</i> >0,05	0,029(0,023-0,031) @ <i>p</i> <0,05;# <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05
	2	0,024(0,021-0,025)	0,026(0,025-0,027) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05	0,035(0,033-0,036) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05
П/Л	1	0,048(0,047-0,049)	0,067(0,064-0,070) @ <i>p</i> <0,05;# <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	0,1(0,096-0,103) @ <i>p</i> <0,05;# <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
	2	0,048(0,047-0,049)	0,060(0,059-0,061) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	0,092(0,090-0,094) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05

Примітки:

@*p* – показник вірогідності відмінностей порівняно з вихідними даними;

#*p* – показник вірогідності відмінностей між підгрупами;

**p* – показник вірогідності відмінностей порівняно з групою порівняння.

Індекс П/Л в 1 підгрупі збільшився в 2,1 рази, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становив 0,1(0,096-0,103), що на 6% вище, порівняно з групою IV ($^*p < 0,05$). В 2 підгрупі – в 1,9 разів, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становив 0,092(0,090-0,094), що відповідало нормалізації, порівняно з групою IV ($^*p > 0,05$). П/Л індекс в 1 підгрупі на 9% вищий ($\#p < 0,05$).

Динаміка змін метаболічних маркерів підтверджує дуже якісні позитивні зміни в обох підгрупах, незалежно від способу лікування.

Статистичний аналіз в динаміці комплексного лікування хворих по підгрупах, залежно від способу лікування, встановив позитивно направлений кореляційний зв'язок високої сили між: концентрацією МДА та відсотковим вмістом HIF1 α ($r = 0,73$ в 1 підгрупі, $r = 0,71$ в 2 підгрупі, $p < 0,05$); вмістом лактату та відсотковим вмістом LDHA ($r = 0,74$ в 1 підгрупі, $r = 0,73$ в 2 підгрупі, $p < 0,05$); рівнем експресії HIF1 α та VEGFA ($r = 0,70$ в 1 підгрупі, $r = 0,78$ в 2 підгрупі, $p < 0,05$) (рисунок 6.3, 6.4).

6.2 Клінічні, лабораторні та молекулярно-генетичні показники у хворих на генералізований пародонтит початкового ступеня, хронічного перебігу

Суб'єктивні скарги хворих цієї групи значно зменшились вже після декількох сеансів лікування та переважно зводились до незначної кровоточивості чи неприємних відчуттів.

При об'єктивному обстеженні відмічались значне зменшення ціанозу та гіперемії ясен; ясна набували нормального кольору; зменшувалась та зникла набряклість; нормалізувався рельєф краю ясен та міжзубних сосочків; маргінальний пародонт щільно охоплював шийки зубів. Клінічно визначалось зменшення кількості пародонтальних карманів, при пародонтальному зондуванні діагностувалось значне зменшення їх глибини до $1,0 \pm 0,36$ мм ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$, $\#p > 0,05$).

Ретельний аналіз отриманих даних показав, що перші ознаки зменшення запальних явищ, зниження неприємної суб'єктивної і клінічної симптоматики з'явилися вже через 3-4 сеанси у 42,3% хворих основної підгрупи та у 14,3% хворих контрольної підгрупи, через 5-6 сеансів у 57,7% хворих основної підгрупи та у 71,4% контрольної, а через 7-8 сеансів у жодного хворого основної підгрупи

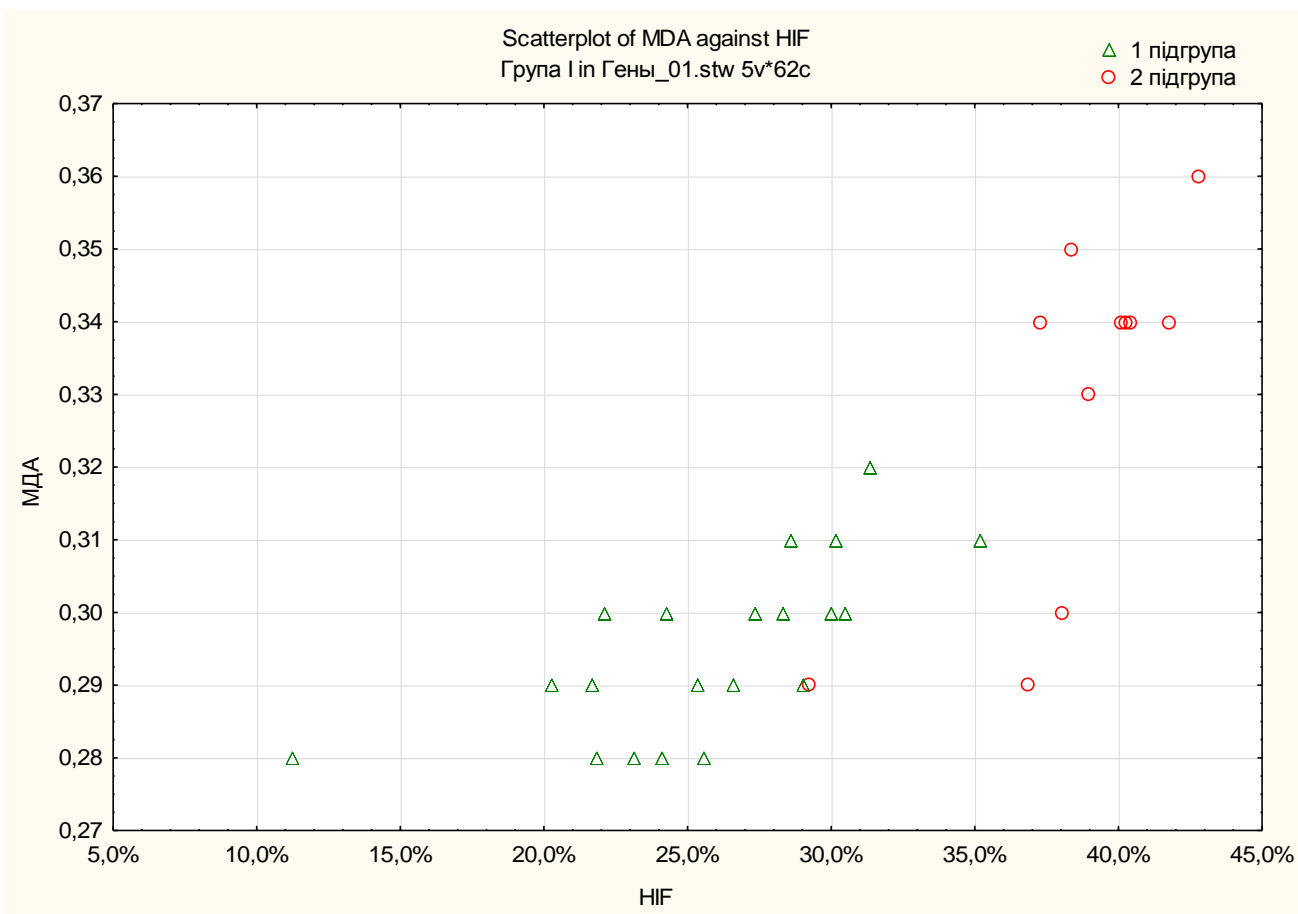


Рисунок 6.3



Рисунок 6.4

та у 14,3% хворих контрольної. Отже, порівняння термінів ліквідації запалення виявило суттєву перевагу схеми корекції гіпоксії в лікуванні хворих на ГП, над стандартною схемою (таблиця 6.8).

Таблиця 6.8

Терміни ліквідації запального процесу в тканинах пародонта в комплексному лікуванні хворих на ГП початкового ступеня, залежно від способу

Дослідна група II, підгрупа	Термін ліквідації запального процесу (кількість сеансів лікування)						Разом	
	3-4 сеанси		5-6 сеансів		7-8 сеансів			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Підгрупа 1	11	42,3	15	57,7	0	0	26	100
Підгрупа 2	2	14,3	10	71,4	2	14,3	14	100

Динаміка клінічних проявів ГП початкового ступеня після лікування в найближчі терміни, залежно від схеми лікування, представлена в таблиці 6.9.

Таблиця 6.9

Клінічна ефективність лікування хворих на ГП початкового ступеня в найближчі терміни спостереження, залежно від способу лікування

Дослідна група II, підгрупа	Результати лікування						Разом	
	Нормалізація		Покращення		Без змін			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Підгрупа 1	25	96,2	1	3,8	0	0	26	100
Підгрупа 2	10	71,4	4	28,6	0	0	14	100

Стан тканин пародонта у хворих на ГП початкового ступеня, залежно від способу лікування, наведено в таблиці 6.10. Індекс ОНІ-S в 1 підгрупі знизився на 66,8%, порівняно до вихідного рівня ($^{\circ}p < 0,05$), в середньому становив $0,70 \pm 0,02$ балів, що відповідало задовільній гігієні. В 2 підгрупі – на 59,8%, порівняно до вихідного рівня ($^{\circ}p < 0,05$), в середньому становив $0,84 \pm 0,03$ балів, що також відповідало задовільній гігієні. Індекс на 16,7% нижчий в основній ($^{\#}p < 0,05$).

Індекс API в 1 підгрупі знизився на 58,3%, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становив $38,1 \pm 0,3\%$, що відповідало достатньому рівню. В 2 підгрупі – на 47,3%, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становив $48,1 \pm 0,4\%$, що відповідало задовільному рівню. Індекс API на 20,8% нижчий в основній підгрупі ($\#p < 0,05$).

Індекс PMA в 1 підгрупі знизився на 66,0%, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становив $11,2 \pm 0,36\%$, що відповідало легкому ступеня. В 2 підгрупі – на 54,2%, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становив $14,9 \pm 0,55\%$, що також відповідало легкому ступеня запалення. PMA на 24,8% нижчий в основній підгрупі ($\#p < 0,05$).

Індекс PVI в 1 підгрупі знизився на 73,6%, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становив $0,39 \pm 0,01$ балів. В 2 підгрупі – на 58,2%, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становив $0,61 \pm 0,02$ балів. PVI на 36,0% нижчий в основній підгрупі ($\#p < 0,05$).

Індекс CPI в 1 підгрупі знизився на 60,1%, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становив $0,61 \pm 0,04$ бали. В 2 підгрупі знизився на 40,0%, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становив $0,93 \pm 0,03$ бали. CPI суттєво знизився в обох підгрупах, але на 34,4% нижчий в основній ($\#p < 0,05$).

Динаміка змін індексів ОНІ-S, API, PMA, PVI та CPI відображає більший клінічний ефект в основній підгрупі на 16,7%, 20,8% та 24,8%, 36% та 34,4%, відповідно, що підкреслює більший позитивний вплив схеми корекції гіпоксії на стан тканин пародонта, зокрема, ліквідацію запалення та кровоточивості.

Зміни функціонального стану судин пародонта та місцевого кровообігу у хворих на ГП початкового ступеня після лікування наведено в таблиці 6.11.

Показник проби Кулаженко через 1 місяць в 1 підгрупі підвищився в 2,9 рази, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становив $56,3 \pm 1,0$ сек. В 2 підгрупі – в 2,6 разів, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становив $49,4 \pm 1,1$ сек. Показники значно покращилися в обох підгрупах, але на 14% вище в основній ($\#p < 0,05$).

Таблиця 6.10

Стан тканин пародонта у хворих на ГП початкового ступеня, залежно від способу лікування, $M \pm m$

Індекс	Під група	До лікування	Після лікування	Через 1 місяць
ОHI-S, бали	1	2,11±0,02	0,85±0,02 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$	0,70±0,02 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$
	2	2,09±0,03	0,96±0,02 @ $p < 0,05$	0,84±0,03 @ $p < 0,05$
API, %	1	91,3±0,9	44,8±0,3 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$	38,1±0,3 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$
	2	91,2±1,4	52,6±0,6 @ $p < 0,05$	48,1±0,4 @ $p < 0,05$
РМА, %	1	32,9±1,0	18,4±0,22 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$	11,2±0,36 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$
	2	32,5±1,4	22,3±0,98 @ $p < 0,05$	14,9±0,55 @ $p < 0,05$
РВІ, бали	1	1,48±0,02	0,86±0,01 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$	0,39±0,01 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$
	2	1,46±0,04	1,03±0,03 @ $p < 0,05$	0,61±0,02 @ $p < 0,05$
СРІ, бали	1	1,53±0,04	0,76±0,03 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$	0,61±0,04 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$
	2	1,55±0,05	1,05±0,03 @ $p < 0,05$	0,93±0,03 @ $p < 0,05$

Примітки: @ p – показник вірогідності відмінностей порівняно з вихідними даними; # p – показник вірогідності відмінностей між підгрупами.

Таблиця 6.11

Функціональний стан судин у хворих на ГП початкового ступеня, залежно від способу лікування, $M \pm m$

Індекс	Під група	До лікування	Після лікування	Через 1 місяць
Проба Кулаженко, сек	1	19,3±0,6	51,3±1,1 @ $p < 0,05$; # $p > 0,05$	56,3±1,1 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$
	2	19,1±0,9	48,1±1,1 @ $p < 0,05$	49,4±1,1 @ $p < 0,05$
ІПК, %	1	25,8±2,4	67,7±4,6 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$	73,5±5,0 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$
	2	25,7±2,5	49,3±3,7 @ $p < 0,05$	59,3±6,2 @ $p < 0,05$

Примітки: @ p – показник вірогідності відмінностей порівняно з вихідними даними; # p – показник вірогідності відмінностей між підгрупами.

Індекс ІПК в 1 підгрупі збільшився в 2,8 разів, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становив $73,5 \pm 5,0\%$, що відповідало хорошему компенсованому стану кровообігу. В 2 підгрупі – в 2,3 рази, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становив $59,3 \pm 6,2\%$, що відповідало задовільному стану. ІПК на 24% вищий в основній підгрупі ($\#p < 0,05$).

Результати досліджень судинних маркерів і маркеру гіпоксії у хворих на ГП початкового ступеня наведено в таблиці 6.12. Рівень експресії HIF1 α в 1 підгрупі знизився в 3,4 рази, порівняно до вихідних даних ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив $0,109(0,093-0,134)$, що в 1,7 разів вище, порівняно з групою IV ($*p < 0,05$). В 2 підгрупі – лише в 2 рази, порівняно до вихідних даних ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив $0,207(0,134-0,231)$, що в 3,3 рази вище, порівняно з групою IV ($*p < 0,05$). Рівень експресії між підгрупами статистично значимо відрізняється ($\#p < 0,05$). Такі дані означають, що в основній підгрупі рівень експресії HIF1 α , хоч і не зміг нормалізуватись, але мав до цього більш виражену тенденцію, та був значно нижчим в 1,9 разів, ніж в контрольній підгрупі. Можна припустити, що для повної нормалізації рівня потрібен дещо більший термін спостереження. Рівень експресії VEGFA в 1 підгрупі підвищився в 1,7 разів, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив $0,324(0,225-0,412)$, що в 2,2 рази вище, порівняно з групою IV ($*p < 0,05$). В 2 підгрупі – в 1,35 раз, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив $0,235(0,194-0,354)$, що в 1,6 разів вище, порівняно з групою IV ($*p < 0,05$). Рівень експресії між підгрупами статистично значимо не відрізняється ($\#p > 0,05$). Отримані дані дають підставу припускати, що рівень експресії VEGFA прагне спочатку не до нормалізації, а до підвищення рівня, незалежно від способу лікування, і лише в подальшому до нормалізації. Тобто VEGFA необхідно розглядати, як важливого представника компенсаторно-приспосувальних реакцій, особливо на етапах відновлення якісного кровопостачання. Показник VEGFA/HIF1 α в 1 підгрупі підвищився в 6,2 рази, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив $2,719(2,105-3,336)$, що відповідало нормалізації, порівняно з групою IV ($*p > 0,05$). В 2 підгрупі – в 2,9 разів, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив $1,303(1,091-1,600)$, що в 1,8 раз нижче, порівняно з групою IV ($*p < 0,05$).

Таблиця 6.12

Особливості судинних маркерів та маркеру гіпоксії у хворих на ГП початкового ступеня у найближчі терміни спостереження, Me(Q_I-Q_{III})

Гени	Під групи	До лікування Me(Q _I -Q _{III})	Після лікування Me(Q _I -Q _{III})
HIF1 α , NE	1	0,372(0,277-0,744)	0,109(0,093-0,134) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
	2	0,414(0,275-0,549)	0,207(0,134-0,231) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
HIF1 α , %	1	69,4(64,8-76,4)	26,9(21,8-32,2) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05
	2	69,0(62,6-73,3)	43,5(38,5-47,8) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
VEGFA, NE	1	0,189(0,113-0,273)	0,324(0,225-0,412) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> >0,05; * <i>p</i> <0,05
	2	0,173(0,118-0,242)	0,235(0,194-0,354) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
VEGFA, %	1	30,6(23,6-35,2)	73,1(67,8-76,9) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05
	2	31,0(26,7-37,4)	56,5(52,2-61,5) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
VEGFA/ HIF1 α	1	0,441(0,309-0,542)	2,719(2,105-3,336) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05
	2	0,450(0,363-0,598)	1,303(1,091-1,600) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
NOS3, %	1	65,4	19,2 @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05
	2	64,3	42,9 @ <i>p</i> >0,05

Примітки: @*p* – показник вірогідності відмінностей порівняно з вихідними даними; #*p* – показник вірогідності відмінностей між підгрупами; **p* – показник вірогідності відмінностей порівняно з групою порівняння.

Відсотковий вміст HIF1 α та VEGFA характеризуються спільною тенденцією змін, незалежно від способу лікування: HIF1 α знижується, VEGFA підвищується. Відсотковий вміст HIF1 α в 1 підгрупі знизився на 61,2%, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив 26,9(21,8-32,2)%, що відповідало нормалізації, порівняно з групою IV ($^*p > 0,05$). В 2 підгрупі – на 37%, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив 43,5(38,5-47,8)%, що на 46,5% вище, порівняно з групою IV ($^*p < 0,05$). Досить схожу тенденцію, але протилежно направлену, простежуємо в динаміці змін відсоткового вмісту VEGFA. В 1 підгрупі підвищився аж в 2,4 рази (138,8%), порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив 73,1(67,8-76,9)%, що відповідало нормалізації, порівняно з групою IV ($^*p > 0,05$). В 2 підгрупі – на 82%, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив 56,5(52,2-61,5)%, що на 19,6% нижче, порівняно з групою IV ($^*p < 0,05$). Відсотковий вміст HIF1 α та VEGFA після лікування між підгрупами статистично значимо відрізняється ($\#p < 0,05$). Підвищений рівень експресії NOS3 в 1 підгрупі визначено у 19,2% хворих (5 із 26), що на 70,6% нижче, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$). В 2 підгрупі – у 42,9% хворих (6 із 14), що лише на 33,2% нижче, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p > 0,05$). Показник між підгрупами статистично значимо відрізняється ($\#p < 0,05$).

Встановлено, що у хворих на ГП початкового ступеня в динаміці лікування, незалежно від способу, відбувається підвищення рівня експресії SDHA та зниження LDHA. Стосовно експресії PGK1, то простежується досить цікава особливість: у частини хворих він поводить себе за сценарієм при ХКГ, підвищуючи рівень експресії, а у другої частини хворих – за сценарієм при ГП I ступеня, знижуючи рівень (таблиця 6.13).

Рівень експресії PGK1 в 1 підгрупі статистично не значимо знизився, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p > 0,05$), та становив 0,469(0,410-0,587), що відповідало нормалізації показника, порівняно з групою IV ($^*p > 0,05$). В 2 підгрупі статистично не значимо збільшився, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p > 0,05$), та становив 0,620(0,501-0,796), що відповідало підвищеному рівню, порівняно з групою IV ($^*p < 0,05$).

Таблиця 6.13

Особливості енергетично-метаболических процесів у хворих на ГП початкового ступеня у найближчі терміни спостереження, Me(Q_I-Q_{III})

Гени	Під групи	До лікування Me(Q _I -Q _{III})	Після лікування Me(Q _I -Q _{III})
PGK1, NE	1	0,638(0,398-0,843)	0,469(0,410-0,587) @ <i>p</i> >0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05
	2	0,455(0,307-0,624)	0,620(0,501-0,796) @ <i>p</i> >0,05; * <i>p</i> <0,055
PGK1, %	1	14,0(10,2-15,9)	32,2(27,0-36,8) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> >0,05; * <i>p</i> >0,05
	2	11,8(8,3-18,6)	27,2(24,5-37,3) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05
SDHA, NE	1	0,140(0,069-0,354)	0,372(0,218-0,600) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05
	2	0,125(0,051-0,328)	0,222(0,127-0,350) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05
SDHA, %	1	4,4(1,6-6,4)	25,2(18,8-28,5) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05
	2	3,9(1,3-8,7)	11,7(7,2-15,4) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
LDHA, NE	1	3,833(2,372-5,742)	0,647(0,491-0,863) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
	2	3,721(1,827-5,265)	1,214(0,596-1,969) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
LDHA, %	1	82,4(78,7-86,0)	44,2(38,5-48,0) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05
	2	83,6(77,6-86,4)	56,0(52,7-65,0) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
(PGK1+SDHA) / LDHA	1	0,214(0,163-0,271)	1,266(1,084-1,595) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05
	2	0,196(0,157-0,289)	0,786(0,539-0,899) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05

Примітки:

@*p* – показник вірогідності відмінностей порівняно з вихідними даними;

#*p* – показник вірогідності відмінностей між підгрупами;

**p* – показник вірогідності відмінностей порівняно з групою порівняння.

Рівень експресії SDHA в 1 підгрупі збільшився в 2,7 рази, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив 0,372(0,218-0,600), що відповідало нормалізації, порівняно з групою IV ($^*p > 0,05$). В 2 підгрупі збільшився в 1,8 рази, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив 0,222(0,127-0,350), що також відповідало нормалізації, порівняно з групою IV ($^*p > 0,05$).

Рівень експресії LDHA в 1 підгрупі знижується в 5,9 разів, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становить 0,647(0,491-0,863), що в 1,3 рази вище, порівняно з групою IV ($^*p < 0,05$). В 2 підгрупі знижується лише в 3,1 рази, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становить 1,214(0,596-1,969), що в 2,5 рази вище, порівняно з групою IV ($^*p < 0,05$). Дані означають, що після лікування хворих основної підгрупи рівень експресії LDHA, хоч і не зміг нормалізуватись, але мав до цього більш виражену тенденцію, та був значно нижче в 1,9 разів, ніж в контрольній підгрупі. Можна припустити, що для повної нормалізації рівня потрібен дещо більший термін спостереження. Рівень експресії між підгрупами статистично значимо відрізняється ($\#p < 0,05$).

Відсотковий вміст PGK1 в 1 підгрупі збільшився в 2,3 рази, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив 32,2(27,0-36,8)%, що відповідало нормалізації, порівняно з групою IV ($^*p > 0,05$). В 2 підгрупі – теж в 2,3 рази, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив 27,2(24,5-37,3)%, що також відповідало нормалізації, порівняно з групою IV ($^*p > 0,05$). Показник між підгрупами статистично значимо не відрізняється ($\#p > 0,05$). Відсотковий вміст SDHA в 1 підгрупі підвищився в 5,7 рази, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив 25,2(18,8-28,5)%, що відповідало нормалізації, порівняно з групою IV ($^*p > 0,05$). В 2 підгрупі – в 3 рази, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив 11,7(7,2-15,4)%, що на 49,8% нижче, порівняно з групою IV ($^*p < 0,05$). Показник між підгрупами статистично значимо відрізняється ($\#p < 0,05$). Відсотковий вміст LDHA в 1 підгрупі знизився на 46,4%, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив 44,2(38,5-48,0)%, що відповідало нормалізації, порівняно з групою IV ($^*p > 0,05$). В 2 підгрупі – на 33%, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив 56,0(52,7-65,0)%, що на 33,3% вище, порівняно з

групою IV ($*p < 0,05$). Показник між підгрупами статистично значимо відрізняється ($\#p < 0,05$). Показник (PGK1+SDHA)/LDHA в 1 підгрупі збільшився в 5,9 разів, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив 1,266(1,084-1,595), що відповідало нормалізації, порівняно з групою IV ($*p > 0,05$). В 2 підгрупі збільшився в 4 рази, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив 0,786(0,539-0,899), що в 1,8 разів нижче, порівняно з групою IV ($*p < 0,05$). Показник між підгрупами статистично значимо відрізняється ($\#p < 0,05$).

Індекс компенсації гіпоксії HSI в 1 підгрупі становить 4,196(3,353-4,858), що відповідає високому рівню компенсації гіпоксії, в 2 підгрупі – 2,130(1,736-2,542), що відповідає середньому рівню.

Констатуємо, що в обох підгрупах динаміка молекулярних змін маркеру гіпоксії та судинних маркерів мала спільну направленість, але різний ступінь вираженості, залежно від способу лікування (рисунок 6.5). Встановлено, що після лікування, незалежно від способу, відбувається підвищення відсоткового вмісту PGK1 та SDHA, а також зниження LDHA (рисунок 6.6).

Зміни маркерів прооксидантно-антиоксидантної системи та метаболічно-енергетичних процесів в ротовій рідині в динаміці комплексного лікування наведено в таблиці 6.14.

Вміст МДА через 1 місяць в 1 підгрупі зменшився на 68,9%, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становив 0,19(0,15-0,23) мкмоль/л. В 2 підгрупі знизився на 57,4%, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становив 0,26(0,24-0,30) мкмоль/л. Вміст МДА в основній підгрупі на 27% нижче ($\#p < 0,05$). Активність каталази в 1 підгрупі збільшилась в 2,2 рази, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становила 0,28(0,26-0,32) мкат/л. В 2 підгрупі підвищилась в 1,9 рази, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становила 0,24(0,24-0,26) мкат/л. Активність каталази в основній підгрупі на 17% вище ($\#p < 0,05$). Індекс АПІ в 1 підгрупі збільшився в 7,3 рази, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становив 14,73(13,47-17,33). В 2 підгрупі – в 4,5 рази, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становив 9,39(8,27-9,61). Індекс в 1 підгрупі в 1,6 разів вищий ($\#p < 0,05$).

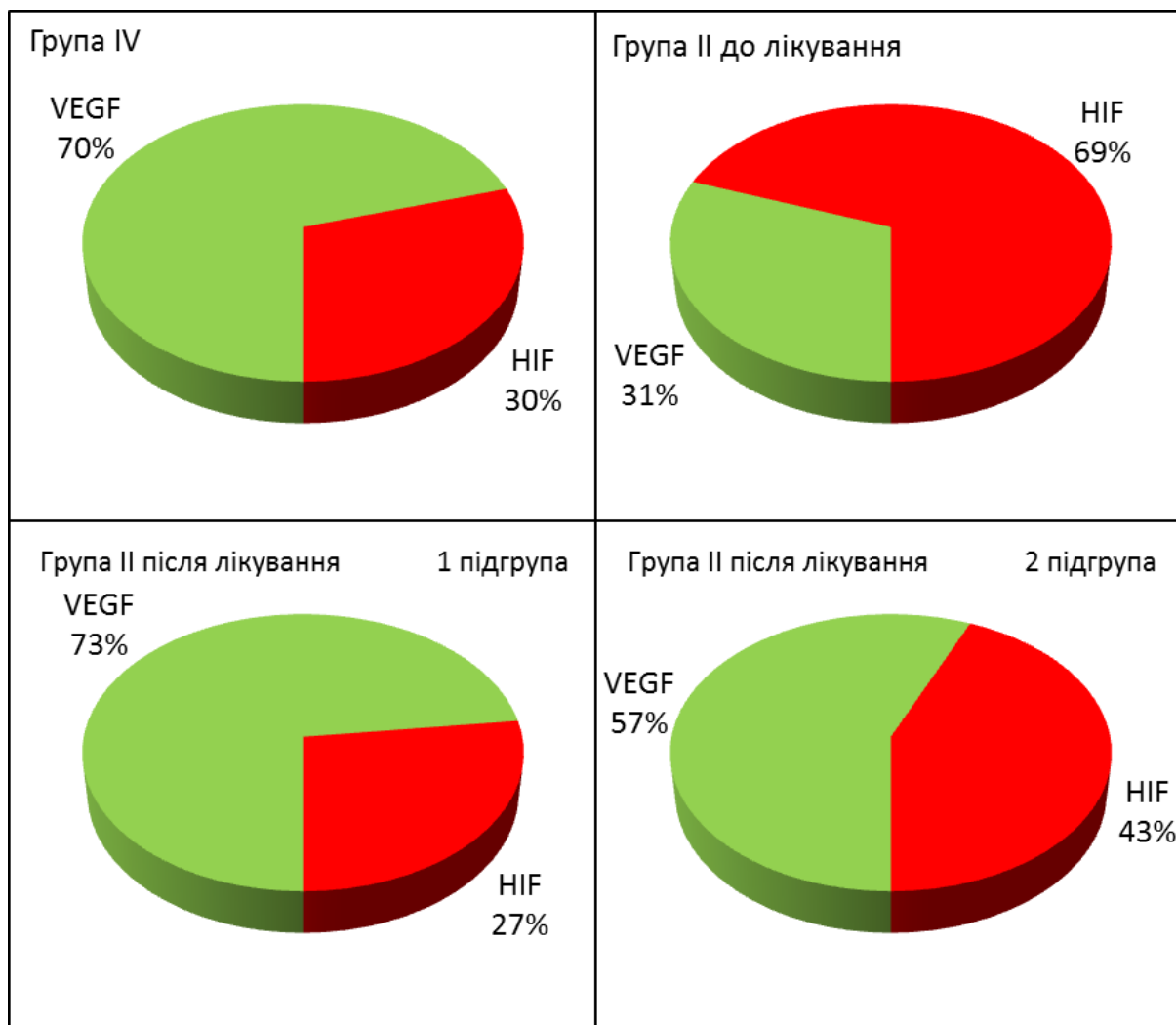


Рисунок 6.5

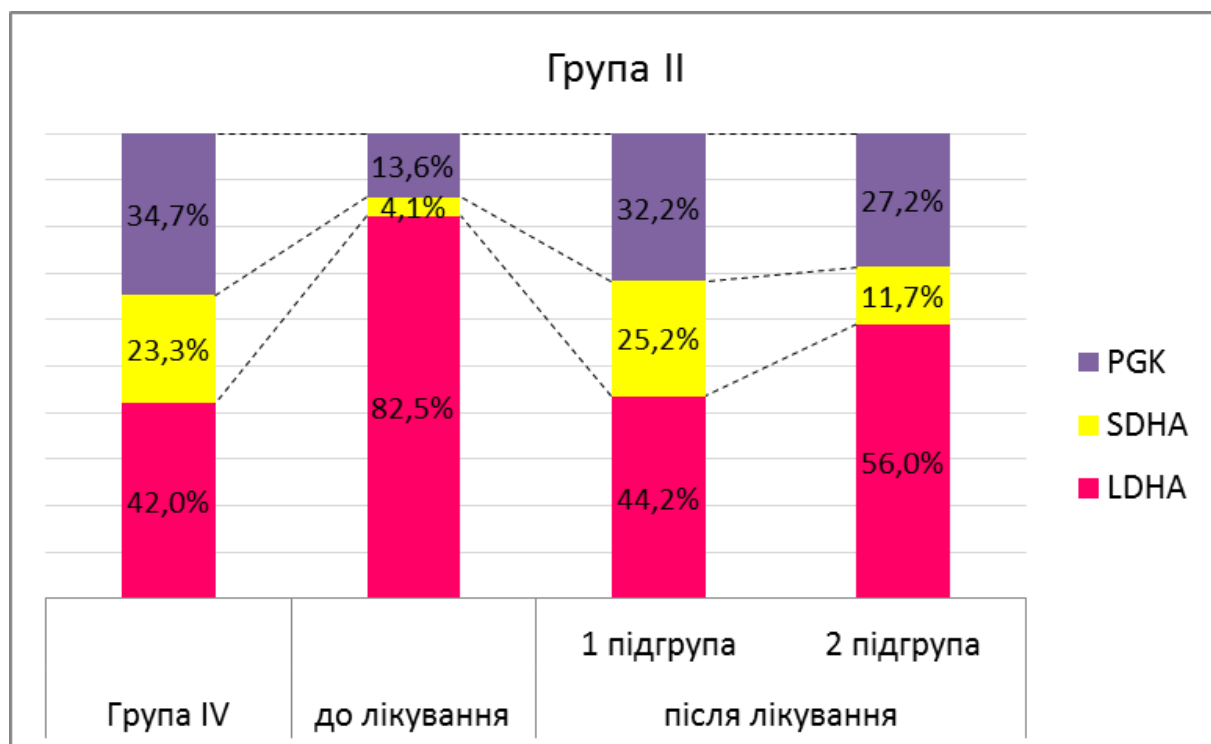


Рисунок 6.6

Таблиця 6.14

Стан прооксидантно-антиоксидантної системи та характер метаболізму у хворих на ГП початкового ступеня у найближчі терміни спостереження, залежно від способу лікування, Me(Q_I-Q_{III})

Показник	Підгрупа	До лікування	Після лікування	Через 1 місяць
МДА, мкмоль/ л	1	0,610(0,530-0,760)	0,29(0,28-0,32) @ <i>p</i> <0,05;# <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	0,19(0,15-0,23) @ <i>p</i> <0,05;# <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
	2	0,610(0,450-0,770)	0,40(0,38-0,42) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	0,26(0,24-0,30) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05
Каталаза мкат/л	1	0,130(0,110-0,140)	0,20(0,18-0,23) @ <i>p</i> <0,05;# <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05	0,28(0,26-0,32) @ <i>p</i> <0,05;# <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
	2	0,125(0,120-0,150)	0,18(0,17-0,19) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05	0,24(0,24-0,26) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
АПІ	1	2,025(1,818-2,439)	6,61(6,42-6,89) @ <i>p</i> <0,05;# <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	14,73(13,47-17,33) @ <i>p</i> <0,05;# <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
	2	2,084(1,692-2,632)	4,41(4,25-4,86) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	9,39(8,27-9,61) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
Лактат, ммоль/ мл	1	0,700(0,650-0,760)	0,54(0,50-0,57) @ <i>p</i> <0,05;# <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	0,33(0,28-0,37) @ <i>p</i> <0,05;# <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05
	2	0,735(0,670-0,770)	0,60(0,57-0,67) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	0,45(0,41-0,52) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
Піруват, ммоль/ мл	1	0,021(0,019-0,023)	0,030(0,027-0,032) @ <i>p</i> <0,05;# <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05	0,032(0,029-0,036) @ <i>p</i> <0,05;# <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05
	2	0,022(0,020-0,023)	0,027(0,025-0,030) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05	0,042(0,038-0,048) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
П/Л	1	0,030(0,030-0,031)	0,055(0,053-0,056) @ <i>p</i> <0,05;# <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	0,097(0,097-0,104) @ <i>p</i> <0,05;# <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
	2	0,030(0,030-0,031)	0,044(0,044-0,045) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	0,093(0,091-0,095) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05

Примітки:

@*p* – показник вірогідності відмінностей порівняно з вихідними даними;

#*p* – показник вірогідності відмінностей між підгрупами;

**p* – показник вірогідності відмінностей порівняно з групою порівняння.

Результати біохімічних досліджень означають більш інтенсивне зниження ПОЛ та оксидативного стресу, переважання активності АОС захисту над ПОС в основній підгрупі, що свідчить про перевагу застосування схеми корекції гіпоксії.

Рівень лактату в 1 підгрупі зменшився на 52,9%, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становив 0,33(0,28-0,37) ммоль/мл, що відповідало нормалізації, порівняно з групою IV ($*p > 0,05$). В 2 підгрупі – на 38,8%, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становив 0,45(0,41-0,52) ммоль/мл, що на 36,4% вище, порівняно з групою IV ($*p < 0,05$). Його рівень в основній підгрупі на 26,7% нижче ($\#p < 0,05$). Вміст пірувату підвищився в 1 підгрупі на 52,4%, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становив 0,032(0,029-0,036) ммоль/мл, що відповідало нормалізації, порівняно з групою IV ($*p > 0,05$). В 2 підгрупі – на 91%, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становив 0,042(0,038-0,048) ммоль/мл, що на 35% вище, порівняно з групою IV ($*p < 0,05$). Індекс П/Л в 1 підгрупі збільшився в 3,2 рази, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становив 0,097(0,097-0,104), що на 3% вище, порівняно з групою IV ($*p < 0,05$). В 2 підгрупі – в 3,1 разів, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становив 0,093(0,091-0,095), що відповідало нормалізації, порівняно з групою IV ($*p > 0,05$). Індекс в 1 підгрупі на 4% вищий ($\#p < 0,05$).

Динаміка змін маркерів ілюструє дуже якісні позитивні метаболічні зміни в основній підгрупі, де застосували схему корекції гіпоксії. В контрольній підгрупі теж визначається позитивна динаміка, але на відміну від основної, відмічаємо тенденцію до нормалізації індексу П/Л за рахунок певного компенсаторного підвищення вмісту пірувату.

Статистичний аналіз в динаміці комплексного лікування хворих по підгрупах, залежно від способу лікування, встановив позитивно направлений кореляційний зв'язок високої сили між: концентрацією МДА та відсотковим вмістом HIF1 α ($r=0,72$ в 1 підгрупі, $r=0,70$ в 2 підгрупі, $p < 0,05$); вмістом лактату та відсотковим вмістом LDHA ($r=0,76$ в 1 підгрупі, $r=0,74$ в 2 підгрупі, $p < 0,05$); рівнем експресії HIF1 α та VEGF ($r=0,74$ в 1 підгрупі, $r=0,73$ в 2 підгрупі, $p < 0,05$) (рисунок 6.7, 6.8).

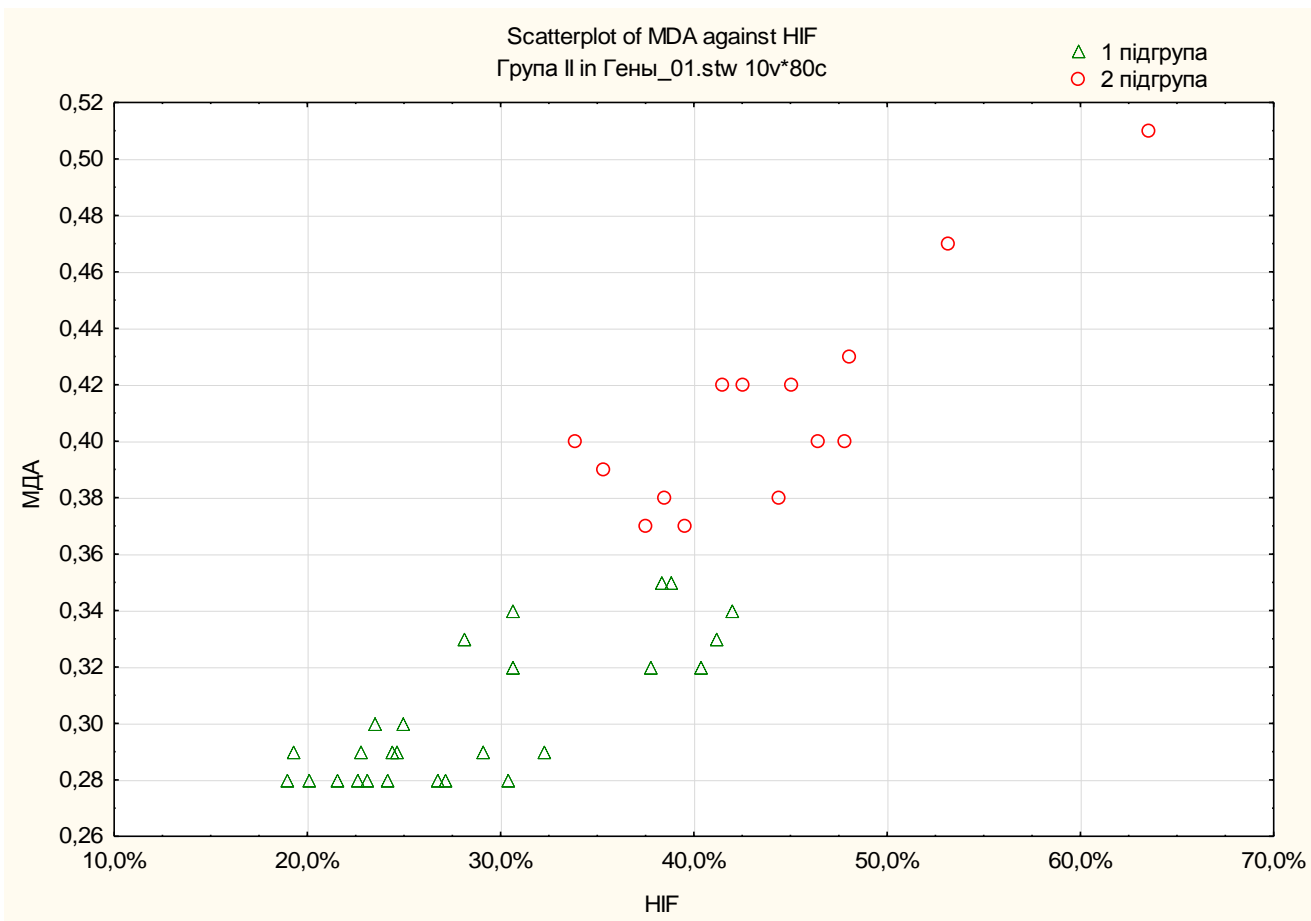


Рисунок 6.7

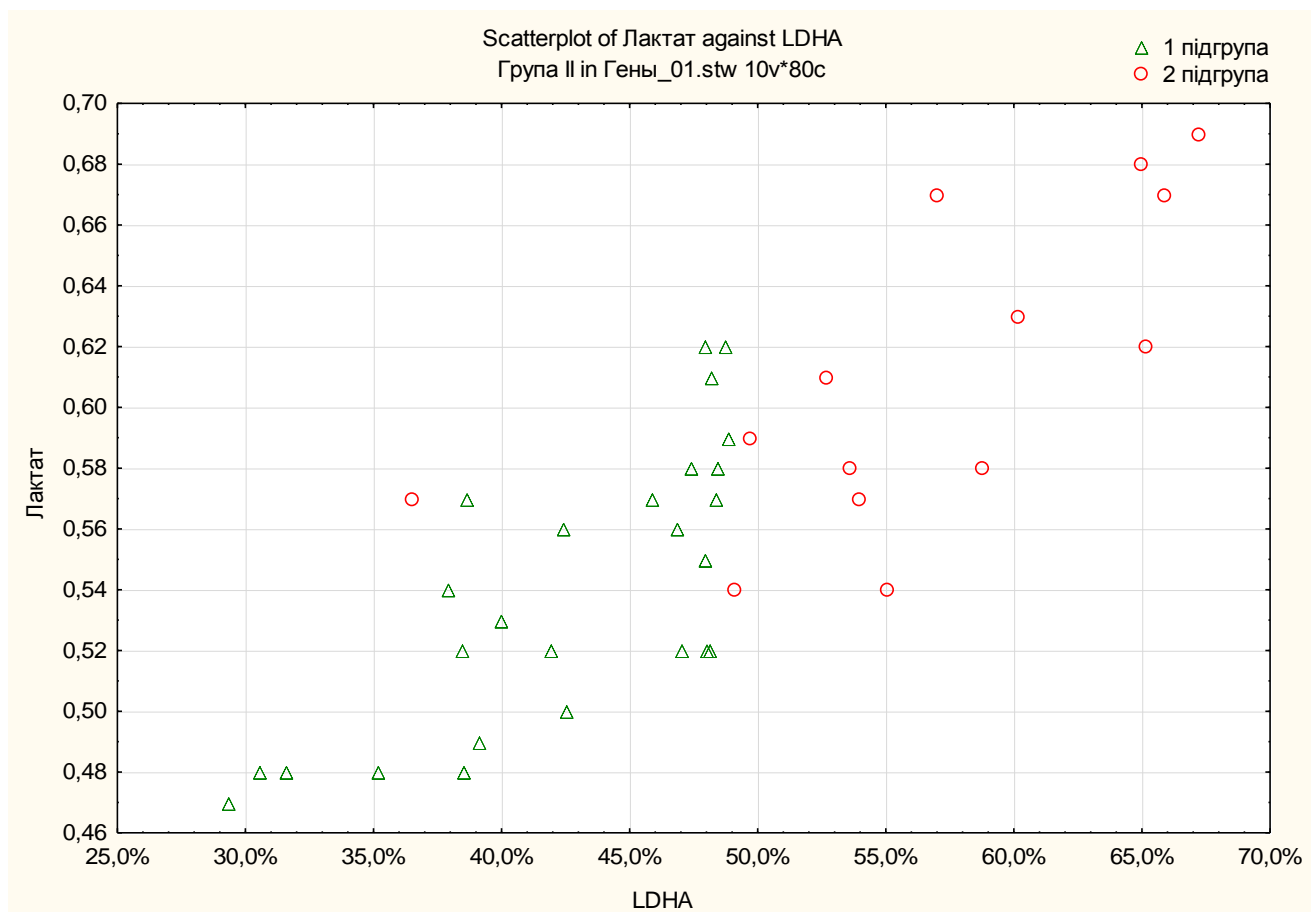


Рисунок 6.8

6.3 Клінічні, лабораторні та молекулярно-генетичні показники у хворих на генералізований пародонтит I ступеня, хронічного перебігу

Суб'єктивні скарги хворих цієї групи зменшувались не так інтенсивно, як у хворих на ХКГ та ГП початкового ступеня, але вже після декількох сеансів лікування відчували значне покращення стану. При об'єктивному обстеженні відмічались значне зменшення ціанозу та гіперемії ясен; ясна набували нормального кольору; зменшувалась та зникала набряклість маргінальних ясен та ясеневих сосочків; нормалізувався рельєф краю ясен та міжзубних сосочків; маргінальний пародонт щільно охоплював шийки зубів. Клінічно визначалось зменшення глибини пародонтальних карманів до $1,2 \pm 0,18$ мм, рівня втрати прикріплення – $2,0 \pm 0,24$ мм, рецесія ясен становила $0,8 \pm 0,21$ мм ($^{\text{a}}p < 0,05, \#p > 0,05$).

Ретельний аналіз отриманих даних показав, що перші ознаки зменшення запальних явищ, зниження неприємної суб'єктивної і клінічної симптоматики з'явилися вже через 3-4 сеанси у 35% хворих основної підгрупи та у 9,1% хворих контрольної підгрупи, через 5-6 сеансів у 60% хворих основної підгрупи та у 18,2% контрольної, а через 7-8 сеансів у 5% хворих основної підгрупи та у 72,7% хворих контрольної. Отже, порівняння термінів ліквідації запалення виявило суттєву перевагу схеми корекції гіпоксії в лікуванні генералізованого пародонтиту, над стандартною схемою (таблиця 6.15).

Динаміка стану пародонта та клінічних проявів ГП I ступеня в найближчі терміни, залежно від схеми лікування, наведено в таблиці 6.16.

Таблиця 6.15

Терміни ліквідації запального процесу в тканинах пародонта в комплексному лікуванні хворих на ГП I ступеня, залежно від способу лікування

Дослідна група III, підгрупа	Термін ліквідації запального процесу (кількість сеансів лікування)						Разом	
	3-4 сеанси		5-6 сеансів		7-8 сеансів			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Підгрупа 1	7	35	12	60	1	5	20	100
Підгрупа 2	1	9,1	2	18,2	8	72,7	11	100

Таблиця 6.16

Клінічна ефективність лікування хворих на ГП I ступеня в найближчі терміни спостереження, залежно від способу лікування

Дослідна група III, підгрупа	Результати лікування						Разом	
	Нормалізація		Покращення		Без змін			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Підгрупа 1	18	90	2	10	0	0	20	100
Підгрупа 2	7	63,6	4	36,4	0	0	11	100

Стан тканин пародонта у хворих на ГП I ступеня в динаміці комплексного лікування у найближчі терміни наведено у таблиці 6.17. Зміни функціонального стану судин пародонта та місцевого кровообігу, залежно від способу лікування, наведено в таблиці 6.18.

Індекс ОНІ-S через 1 місяць в 1 підгрупі знизився на 67,4%, порівняно до вихідного рівня ([@]p<0,05), в середньому становив 0,88±0,03 балів, що відповідало задовільній гігієні. В 2 підгрупі знизився на 61,5%, порівняно до вихідного рівня ([@]p<0,05), в середньому становив 1,05±0,07 балів, що також відповідало задовільній гігієні. Статистично значимої відмінності між підгрупами не встановлено (#p>0,05). Індекс АРІ в 1 підгрупі знизився на 54,9%, порівняно до вихідного рівня ([@]p<0,05), в середньому становив 42,0±0,4%, що відповідало задовільному рівню. В 2 підгрупі знизився на 45,1%, порівняно до вихідного рівня ([@]p<0,05), в середньому становив 51,3±0,6%, що також відповідало задовільному рівню інтердентальної гігієни. Індекс на 18,1% нижчий в основній підгрупі (#p<0,05). Індекс РМА в 1 підгрупі знизився на 70%, порівняно до вихідного рівня ([@]p<0,05), в середньому становив 12,7±0,4%, що відповідало легкому ступеня. В 2 підгрупі знизився на 56,6%, порівняно до вихідного рівня ([@]p<0,05), в середньому становив 18,5±0,58%, що також відповідало легкому ступеня запалення. Індекс на 31,4% нижчий в основній підгрупі (#p<0,05). Індекс кровоточивості РВІ в 1 підгрупі знизився на 74,9%, порівняно до вихідного рівня ([@]p<0,05), в середньому становив 0,48±0,01 балів.

Таблиця 6.17

Стан тканин пародонта у хворих на ГП I ступеня у найближчі терміни, $M \pm m$

Індекс	Під група	До лікування	Після лікування	Через 1 місяць
ОHI-S, бали	1	2,72±0,1	1,22±0,04 @ $p < 0,05$; # $p > 0,05$	0,88±0,03 @ $p < 0,05$; # $p > 0,05$
	2	2,73±0,18	1,21±0,07 @ $p < 0,05$	1,05±0,07 @ $p < 0,05$
API, %	1	93,2±1,0	55,7±0,5 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$	42,0±0,4 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$
	2	93,5±1,3	61,4±0,5 @ $p < 0,05$	51,3±0,6 @ $p < 0,05$
РМА, %	1	42,4±0,9	18,6±0,45 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$	12,7±0,4 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$
	2	42,6±1,3	25,5±0,55 @ $p < 0,05$	18,5±0,58 @ $p < 0,05$
РВІ, бали	1	1,91±0,03	0,78±0,01 @ $p < 0,05$; # $p > 0,05$	0,48±0,01 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$
	2	1,90±0,04	0,79±0,01 @ $p < 0,05$	0,79±0,01 @ $p < 0,05$
СРІ, бали	1	1,84±0,03	1,21±0,05 @ $p < 0,05$; # $p > 0,05$	0,81±0,03 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$
	2	1,83±0,04	1,30±0,04 @ $p < 0,05$	1,05±0,02 @ $p < 0,05$

Примітки: @ p – показник вірогідності відмінностей порівняно з вихідними даними; # p – показник вірогідності відмінностей між підгрупами.

Таблиця 6.18

Функціональний стан судин у хворих на ГП I ступеня у найближчі терміни, $M \pm m$

Індекс	Під група	До лікування	Після лікування	Через 1 місяць
Проба Кулаженко, сек	1	16,2±0,7	49,2±1,0 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$	54,5±1,3 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$
	2	16,4±1,0	39,3±1,2 @ $p < 0,05$	40,4±1,1 @ $p < 0,05$
ШК, %	1	21,5±2,0	62,5±5,4 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$	66,0±5,2 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$
	2	21,8±3,8	42,7±5,1 @ $p < 0,05$	47,3±5,9 @ $p < 0,05$

Примітки: @ p – показник вірогідності відмінностей порівняно з вихідними даними; # p – показник вірогідності відмінностей між підгрупами.

В 2 підгрупі РВІ знизився на 58,4%, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становив $0,79 \pm 0,01$ балів. Індекс на 39,2% нижчий в основній підгрупі ($\#p < 0,05$). Індекс СРІ в 1 підгрупі знизився на 56%, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становив $0,81 \pm 0,03$ бали. В 2 підгрупі знизився на 42,6%, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становив $1,05 \pm 0,02$ бали. Індекс на 22,9% нижчий в основній підгрупі ($\#p < 0,05$).

Динаміка зміни індексу ОНІ-S визначає однаковий результат, незалежно від способу лікування. а АРІ, РМА, РВІ та СРІ – більш позитивний клінічний ефект в основній підгрупі на 18,1% та 31,4%, 39,2% та 22,9%, відповідно, що свідчить про перевагу схеми корекції гіпоксії на стан тканин пародонта, зокрема, ліквідацію запалення, кровоточивості та зменшення глибини карманів.

Показник проби Кулаженко через 1 місяць в 1 підгрупі підвищився в 3,4 рази, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становив $54,5 \pm 1,3$ сек. В 2 підгрупі – в 2,5 разів, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становив $40,4 \pm 1,1$ сек. Показники на 35% вище в основній підгрупі ($\#p < 0,05$). Індекс ІПК в 1 підгрупі збільшився в 3,1 рази, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становив $66,0 \pm 5,2\%$, що відповідало хорошому компенсованому стану. В 2 підгрупі – в 2,2 рази, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становив $47,3 \pm 5,9\%$, що відповідало задовільному стану. ІПК на 39,5% вищий в основній підгрупі ($\#p < 0,05$).

Результати досліджень судинних маркерів та маркеру гіпоксії у хворих на ГП I ступеня в динаміці лікування наведено в таблиці 6.19.

Рівень експресії HIF1 α в 1 підгрупі знизився в 3,6 рази, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив $0,428(0,368-0,487)$, що відповідало підвищеному в 6,9 разів рівню, порівняно до групи IV ($*p < 0,05$). В 2 підгрупі знизився лише в 1,4 рази, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив $1,104(1,003-1,257)$, що відповідало дуже підвищеному в 17,8 разів рівню, порівняно з групою IV ($*p < 0,05$). Рівень експресії між підгрупами статистично значимо відрізняється ($\#p < 0,05$). Це означає, що в основній підгрупі рівень експресії HIF1 α , хоч і не зміг нормалізуватись, але мав до цього більшу

Таблиця 6.19

Особливості судинних маркерів та маркеру гіпоксії у хворих на ГП I ступеня в найближчі терміни спостереження, залежно від способу лікування, Me(Q_I-Q_{III})

Гени	Під групи	До лікування Me(Q _I -Q _{III})	Після лікування Me(Q _I -Q _{III})
HIF1 α , NE	1	1,537(1,318-1,823)	0,428(0,368-0,487) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
	2	1,518(1,273-1,634)	1,104(1,003-1,257) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
HIF1 α , %	1	76,7(74,6-80,4)	33,9(32,1-36,3) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
	2	75,8(71,9-80,0)	51,1(50,3-55,2) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
VEGFA, NE	1	0,477(0,339-0,498)	0,857(0,724-0,917) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
	2	0,451(0,429-0,660)	1,010(0,932-1,459) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
VEGFA, %	1	23,3(19,6-25,4)	66,1(63,7-69,7) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
	2	24,2(20,0-28,1)	48,9(44,8-49,7) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
VEGFA/ HIF1 α	1	0,304(0,244-0,341)	1,952(1,756-2,115) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
	2	0,319(0,250-0,391)	0,956(0,810-0,988) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
NOS3, %	1	80,0	25,0 @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05
	2	81,8	54,5 @ <i>p</i> >0,05

Примітки: @*p* – показник вірогідності відмінностей порівняно з вихідними даними; #*p* – показник вірогідності відмінностей між підгрупами; **p* – показник вірогідності відмінностей порівняно з групою порівняння.

тенденцію, та був значно нижчим, ніж в контрольній підгрупі. Можна припустити, що для повної нормалізації рівня потрібен дещо більший термін спостереження. Рівень експресії VEGFA в 1 підгрупі підвищився в 1,8 разів, порівняно з вихідними даними ($^{\text{a}}p < 0,05$), становив 0,857(0,724-0,917), що в 5,8 разів вище, порівняно з групою IV ($*p < 0,05$). В 2 підгрупі збільшився в 2,2 рази, порівняно з вихідними даними ($^{\text{a}}p < 0,05$), становив 1,010(0,932-1,459), що в 6,9 разів вище, порівняно з групою IV ($*p < 0,05$). Рівень між підгрупами статистично значимо відрізняється ($\#p < 0,05$). Отримані дані зміни рівня експресії VEGFA в результаті лікування в даній групі хворих з ГП I ступеня аналогічні групі з ГП початкового ступеня, чим підтверджується наше припущення, що фактор VEGFA необхідно розглядати, як важливого представника компенсаторно-приспосувальних реакцій на етапах відновлення якісного кровопостачання.

Показник VEGFA/HIF1 α в 1 підгрупі підвищився в 6,4 рази, порівняно з вихідними даними ($^{\text{a}}p < 0,05$), становив 1,952(1,756-2,115), що лише на 17% нижче, порівняно з групою IV ($*p < 0,05$). В 2 підгрупі – в 3 рази, порівняно з вихідними даними ($^{\text{a}}p < 0,05$), становив 0,956(0,810-0,988), що в 2,5 рази нижче, порівняно з групою IV ($*p < 0,05$). Показник між підгрупами значимо відрізняється ($\#p < 0,05$).

Відсотковий вміст HIF1 α та VEGFA характеризуються спільною тенденцією змін, незалежно від способу лікування: HIF1 α знижується, а VEGFA збільшується. Відсотковий вміст HIF1 α в 1 підгрупі знизився на 55,8%, порівняно до вихідних даних ($^{\text{a}}p < 0,05$), становив 33,9(32,1-36,3)%, що лише на 14% вище, порівняно з групою IV ($*p < 0,05$). В 2 підгрупі – на 32,5%, порівняно з вихідними даними ($^{\text{a}}p < 0,05$), становив 51,1(50,3-55,2)%, що на 72% вище, порівняно з групою IV ($*p < 0,05$). HIF1 α в основній підгрупі мав сильну тенденцію до нормалізації. Досить схожу тенденцію, але протилежно направлену, простежуємо в динаміці змін відсоткового вмісту VEGFA. В 1 підгрупі підвищився в 2,8 рази, порівняно з вихідними даними ($^{\text{a}}p < 0,05$), становив 66,1(63,7-69,7)%, що лише на 6% нижче, порівняно з групою IV ($*p < 0,05$). В 2 підгрупі – лише в 2 рази, порівняно з вихідними даними ($^{\text{a}}p < 0,05$), становив 48,9(44,8-49,7)%, що на 30,4% нижче, порівняно з групою IV ($*p < 0,05$). VEGFA в основній підгрупі мав сильну

тенденцію до нормалізації. Рівень відсоткового вмісту HIF1 α та VEGFA між підгрупами статистично значимо відрізняється ($\#p<0,05$). Підвищений рівень експресії NOS3 в 1 підгрупі визначено у 25,0% хворих (5 із 20), що на 68,8% нижче, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p<0,05$). В 2 підгрупі – у 54,5% хворих (6 із 11), що на 33,3% нижче, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p>0,05$). Показник між підгрупами статистично значимо відрізняється ($\#p<0,05$).

Оскільки запалення, судинні порушення та гіпоксія тісно пов'язані з характером метаболічних процесів, то відмічаємо такі зміни рівня експресії маркерів різних шляхів метаболізму у хворих на ГП I ступеня в динаміці лікування: підвищення SDHA та зниження PGK і LDHA (таблиця 6.20).

Рівень експресії PGK1 в 1 підгрупі знизився в 1,8 рази, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p<0,05$), становив 0,607(0,462-0,764), що лише в 1,5 рази вище, порівняно з групою IV ($*p<0,05$). В 2 підгрупі знизився в 1,4 рази, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p<0,05$), становив 0,883(0,772-1,115), що в 2,2 рази вище, порівняно з групою IV ($*p<0,05$). Простежується більш виражена тенденція до нормалізації PGK1 в основній підгрупі.

Рівень експресії SDHA в 1 підгрупі збільшився в 1,7 разів, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p<0,05$), становив 0,469(0,409-0,613), що в 1,8 разів вище, порівняно з групою IV ($*p<0,05$). В 2 підгрупі збільшився в 1,2 рази, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p<0,05$), становив 0,387(0,297-0,469), що в 1,4 рази вище, порівняно з групою IV ($*p<0,05$).

Рівень експресії LDHA в 1 підгрупі знижується аж в 8,6 разів, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p<0,05$), становить 0,849(0,794-1,138), що лише в 1,7 разів вище, порівняно з групою IV ($*p<0,05$). В 2 підгрупі знижується лише в 2,5 рази, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p<0,05$), становить 3,164(1,941-3,963), що значно вище в 6,5 рази, порівняно з групою IV ($*p<0,05$). Видно більш виражену тенденцію до нормалізації в основній підгрупі. Рівень експресії PGK1, SDHA та LDHA між підгрупами статистично значимо відрізняється ($\#p<0,05$).

Показник (PGK1+SDHA)/LDHA в 1 підгрупі збільшився в 5,9 разів, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p<0,05$), становив 1,130(1,086-1,198), що лише на

Таблиця 6.20

Особливості енергетично-метаболических процесів у хворих на ГП I ступеня у найближчі терміни спостереження, залежно від способу лікування, Me(Q_I-Q_{III})

Гени	Під групи	До лікування Me(Q _I -Q _{III})	Після лікування Me(Q _I -Q _{III})
PGK1, NE	1	1,073(1,007-1,180)	0,607(0,462-0,764) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
	2	1,270(0,924-1,888)	0,883(0,772-1,115) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
PGK1, %	1	12,5(10,6-14,1)	30,0(27,6-32,8) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
	2	13,4(11,2-14,3)	26,6(19,6-29,4) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
SDHA, NE	1	0,284(0,239-0,343)	0,469(0,409-0,613) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
	2	0,319(0,208-0,396)	0,387(0,297-0,469) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
SDHA, %	1	2,9(2,6-3,9)	24,5(21,4-26,2) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05
	2	3,2(2,2-4,7)	9,7(6,3-12,3) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
LDHA, NE	1	7,318(6,152-10,821)	0,849(0,794-1,138) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
	2	8,003(5,603-11,699)	3,164(1,941-3,963) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
LDHA, %	1	84,0(82,5-87,7)	46,9(45,5-47,9) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
	2	84,5(81,9-85,3)	67,8(58,7-73,0) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
(PGK1+SDHA) / LDHA	1	0,190(0,140-0,212)	1,130(1,086-1,198) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
	2	0,184(0,173-0,222)	0,475(0,371-0,705) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05

Примітки:

@*p* – показник вірогідності відмінностей порівняно з вихідними даними;

#*p* – показник вірогідності відмінностей між підгрупами;

**p* – показник вірогідності відмінностей порівняно з групою порівняння.

18% нижче, порівняно з групою IV (* $p < 0,05$). В 2 підгрупі – лише в 2,6 рази, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив 0,475(0,371-0,705), що значно нижче в 2,9 рази, порівняно з групою IV (* $p < 0,05$). Показник вищий в 2,4 рази в основній підгрупі ($\#p < 0,05$).

Відсотковий вміст PGK1 в 1 підгрупі збільшився в 2,4 рази, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив 30,0(27,0-32,8)%, що лише на 13,5% нижче, порівняно з групою IV (* $p < 0,05$). В 2 підгрупі – в 2 рази, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив 26,6(19,6-29,4)%, що на 23,3% нижче, порівняно з групою IV (* $p < 0,05$). Відсотковий вміст SDHA в 1 підгрупі підвищився в 8,4 рази, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив 24,5(21,4-26,2)%, що відповідало нормалізації, порівняно з групою IV (* $p > 0,05$). В 2 підгрупі підвищився лише в 3 рази, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив 9,7(6,3-12,3)%, що значно на 58,4% нижче, порівняно з групою IV (* $p < 0,05$). Відсотковий вміст LDHA в 1 підгрупі знизився на 44,2%, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив 46,9(45,5-47,9)%, що лише на 11% вище, порівняно з групою IV (* $p < 0,05$). В 2 підгрупі знизився на 19,8%, порівняно з вихідними даними ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив 67,8(58,7-73,0)%, що значно вище на 61,4%, порівняно з групою IV (* $p < 0,05$). Відсотковий вміст PGK1, SDHA та LDHA між підгрупами статистично значимо відрізняється ($\#p < 0,05$).

Індекс компенсації гіпоксії HCl становить в 1 підгрупі 3,081(2,863-3,414), що відповідає високому рівню компенсації гіпоксії, а в 2 підгрупі – 1,591(1,250-1,789), що відповідає низькому рівню.

Така динаміка змін молекулярно-генетичних маркерів після проведення лікування демонструє перевагу застосування схеми корекції гіпоксії за рахунок більш вираженої ліквідації гіпоксії, нормалізації кровообігу та налагодження максимально енергетично вигідного аеробного шляху біологічного окислення.

Динаміка молекулярних змін маркеру гіпоксії та судинних маркерів мала спільну направленість, але різний ступінь вираженості, залежно від способу лікування (рисунок 6.9). Після лікування, незалежно від способу, відбувається підвищення відсоткового вмісту PGK1, SDHA і зниження LDHA (рисунок 6.10).

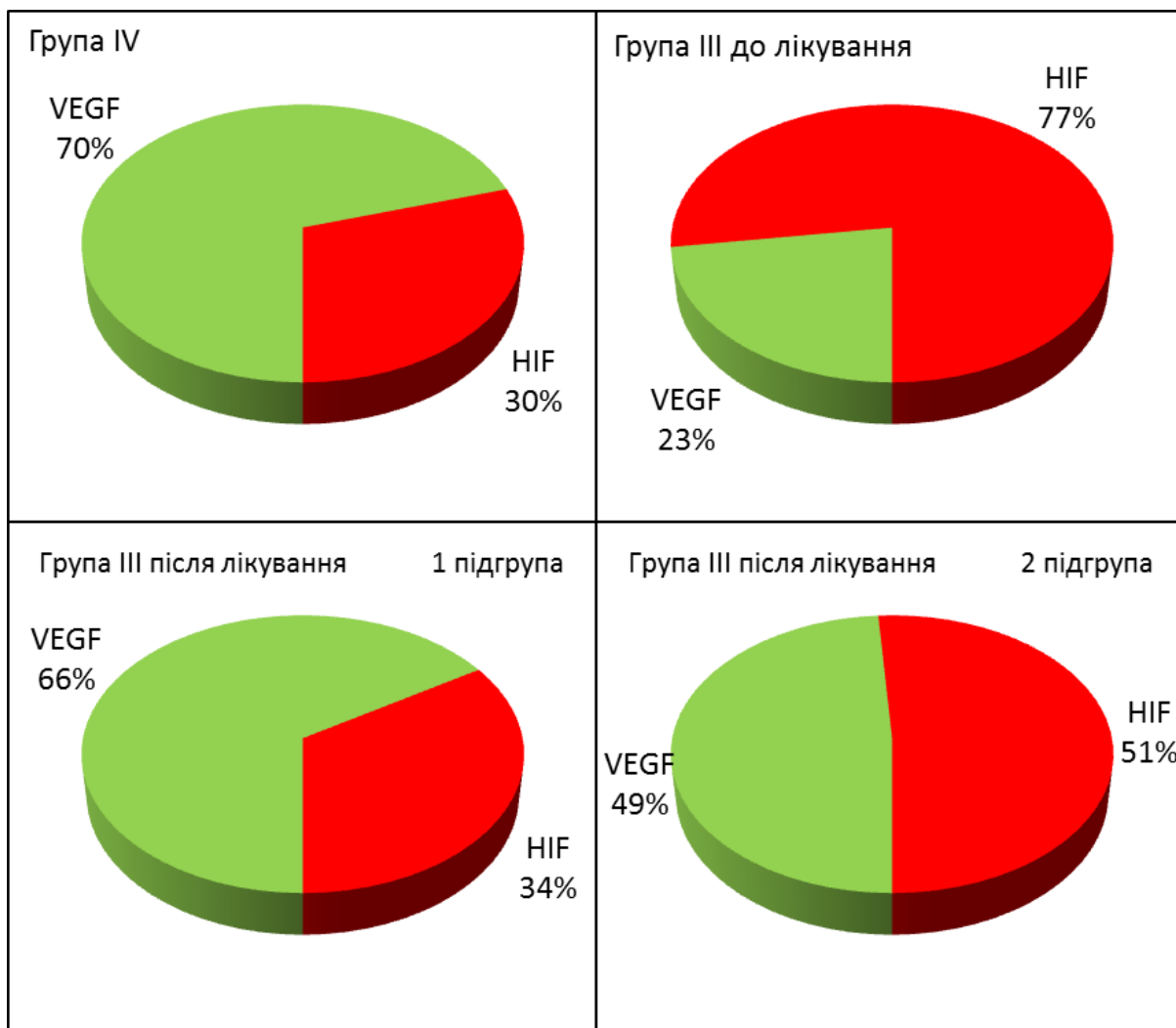


Рисунок 6.9

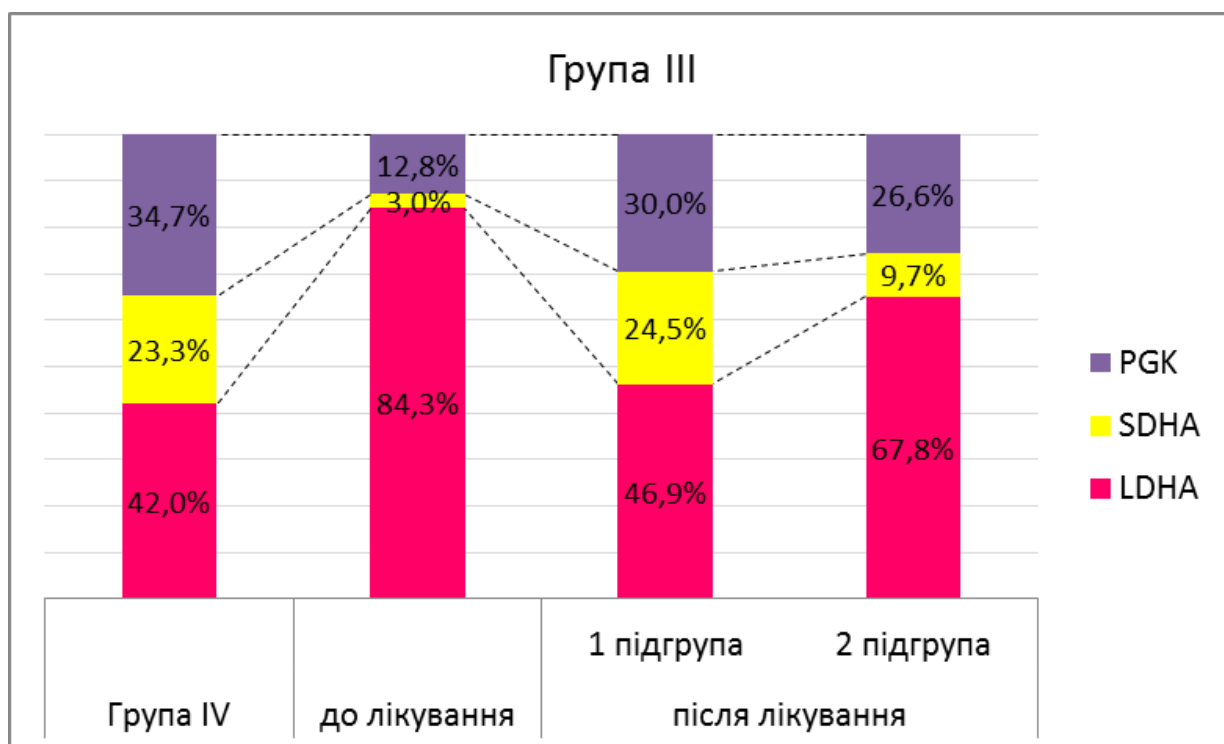


Рисунок 6.10

Зміни молекулярно-генетичних маркерів в тканинах пародонта підтверджується певними особливостями змін маркерів прооксидантно-антиоксидантної системи та метаболічно-енергетичних процесів в ротовій рідині в динаміці комплексного лікування (таблиця 6.21).

Вміст МДА через 1 місяць в 1 підгрупі знизився на 72,4%, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становив 0,20(0,19-0,23) мкмоль/л. В 2 підгрупі – на 56,3%, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становив 0,31(0,28-0,42) мкмоль/л. Вміст МДА в основній підгрупі на 35% нижче ($\#p < 0,05$). Активність каталази в 1 підгрупі збільшилась в 2,3 рази, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становила 0,27(0,25-0,29) мкат/л. В 2 підгрупі – в 1,75 рази, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становила 0,21(0,20-0,23) мкат/л. Активність каталази в основній підгрупі на 28% вище ($\#p < 0,05$). Індекс АПІ в 1 підгрупі збільшився в 8,3 рази, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становив 13,15(12,58-13,94). В 2 підгрупі – в 4,3 рази, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становив 7,14(5,23-7,24). Індекс в основній підгрупі в 1,8 разів вищий ($\#p < 0,05$).

Такі дані означають більш інтенсивне зниження ПОЛ та оксидативного стресу, переважання активності АОС захисту над ПОС в основній підгрупі хворих, що виявляє суттєву перевагу застосування схеми корекції гіпоксії в комплексному лікуванні хворих на ГП I ступеня, порівняно зі стандартним.

Вміст лактату в 1 підгрупі зменшився на 53,8%, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становив 0,36(0,34-0,38) ммоль/мл, що відповідало нормалізації, порівняно з групою IV ($*p > 0,05$). В 2 підгрупі – на 35%, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становив 0,50(0,46-0,63) ммоль/мл, що на 51,5% вище, порівняно з групою IV ($*p < 0,05$). Вміст лактату в 1 підгрупі на 28% нижче ($\#p < 0,05$). Вміст пірувату в 1 підгрупі збільшився в 2,1 рази, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив 0,036(0,034-0,037) ммоль/мл, що 16% вище, порівняно з групою IV ($*p < 0,05$). В 2 підгрупі підвищився аж в 2,6 разів, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), в середньому становив 0,045(0,044-0,050) ммоль/мл, що на 45% вище, порівняно з групою IV ($*p < 0,05$).

Таблиця 6.21

Стан прооксидантно-антиоксидантної системи та характер метаболізму у хворих на ГП I ступеня у найближчі терміни спостереження, залежно від способу лікування, Me(Q_I-Q_{III})

Показник	Підгрупа	До лікування	Після лікування	Через 1 місяць
МДА, мкмоль/л	1	0,725(0,680-0,815)	0,39(0,38-0,40) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	0,20(0,19-0,23) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
	2	0,710(0,620-0,770)	0,50(0,45-0,53) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	0,31(0,28-0,42) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
Каталаза мкат/л	1	0,120(0,100-0,130)	0,17(0,17-0,20) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> >0,05; * <i>p</i> >0,05	0,27(0,25-0,29) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
	2	0,120(0,100-0,130)	0,16(0,15-0,18) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	0,21(0,20-0,23) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05
АПІ	1	1,577(1,417-1,714)	4,55(4,45-4,75) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	13,15(12,58-13,94) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
	2	1,646(1,429-2,00)	3,46(3,21-3,55) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	7,14(5,23-7,24) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05
Лактат, ммоль/мл	1	0,780(0,740-0,875)	0,59(0,56-0,62) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	0,36(0,34-0,38) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05
	2	0,770(0,740-0,880)	0,69(0,62-0,76) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	0,50(0,46-0,63) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
Піруват, ммоль/мл	1	0,017(0,016-0,019)	0,027(0,027-0,029) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> >0,05; * <i>p</i> >0,05	0,036(0,034-0,037) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
	2	0,017(0,016-0,019)	0,025(0,024-0,030) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05	0,045(0,044-0,050) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
П/Л	1	0,022(0,021-0,022)	0,047(0,046-0,047) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	0,097(0,097-0,103) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
	2	0,021(0,021-0,022)	0,038(0,036-0,039) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	0,089(0,079-0,096) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05

Примітки:

@*p* – показник вірогідності відмінностей порівняно з вихідними даними;

#*p* – показник вірогідності відмінностей між підгрупами;

**p* – показник вірогідності відмінностей порівняно з групою порівняння.

Індекс ПЛ в 1 підгрупі збільшився в 4,4 рази, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив 0,097(0,097-0,103), що навіть на 3% вище, порівняно з групою IV ($^*p < 0,05$). В 2 підгрупі підвищився в 4,2 рази, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив 0,089(0,079-0,0956), що на 5% нижче, порівняно з групою IV ($^*p < 0,05$). Індекс в основній підгрупі на 9% вищий ($\#p < 0,05$).

Динаміка змін маркерів підкреслює дуже якісні метаболічні зміни в основній підгрупі. А в контрольній підгрупі відмічаємо не досягнення нормалізації вмісту лактату та ПЛ індексу, навіть за рахунок дещо компенсаторно підвищеного рівня пірувату. Це підтверджує явну перевагу застосування схеми корекції гіпоксії в лікуванні хворих на ГП I ступеня.

Статистичний аналіз в динаміці комплексного лікування хворих по підгрупах, залежно від способу лікування, встановив позитивно направлений кореляційний зв'язок високої сили між: концентрацією МДА та відсотковим вмістом HIF1 α ($r=0,73$ в 1 підгрупі, $r=0,72$ в 2 підгрупі, $p < 0,05$); вмістом лактату та відсотковим вмістом LDHA ($r=0,76$ в 1 підгрупі, $r=0,73$ в 2 підгрупі, $p < 0,05$); рівнем експресії HIF1 α та VEGF ($r=0,75$ в 1 підгрупі, $r=0,72$ в 2 підгрупі, $p < 0,05$) (рисунок 6.11, 6.12).

Висновки до розділу

1. Оцінка клінічної ефективності свідчить, що в основних підгрупах всіх груп встановлені більш ранні терміни ліквідації запалення та більший відсоток хворих зі станом "нормалізації": 95%, 96% та 90%, на противагу хворим контрольної підгрупи – 73%, 71% та 64%, відповідно. Тобто, ефективність лікування за схемою корекції гіпоксії на 25% вища, порівняно до стандартної. Встановлено покращення рівня гігієни в обох підгрупах всіх груп, але показники на 15-20% кращі в основних підгрупах. Рівень індексу РМА та кровоточивості значно знизилась в обох підгрупах всіх груп, але показники РМА на 25-31% та РВІ на 35-40% нижчі в основних підгрупах ($\#p < 0,05$).

2. Визначено позитивні зміни функціонального стану судин пародонта в обох підгрупах всіх груп, але показники на 15-40% вищі в основних підгрупах ($\#p < 0,05$).

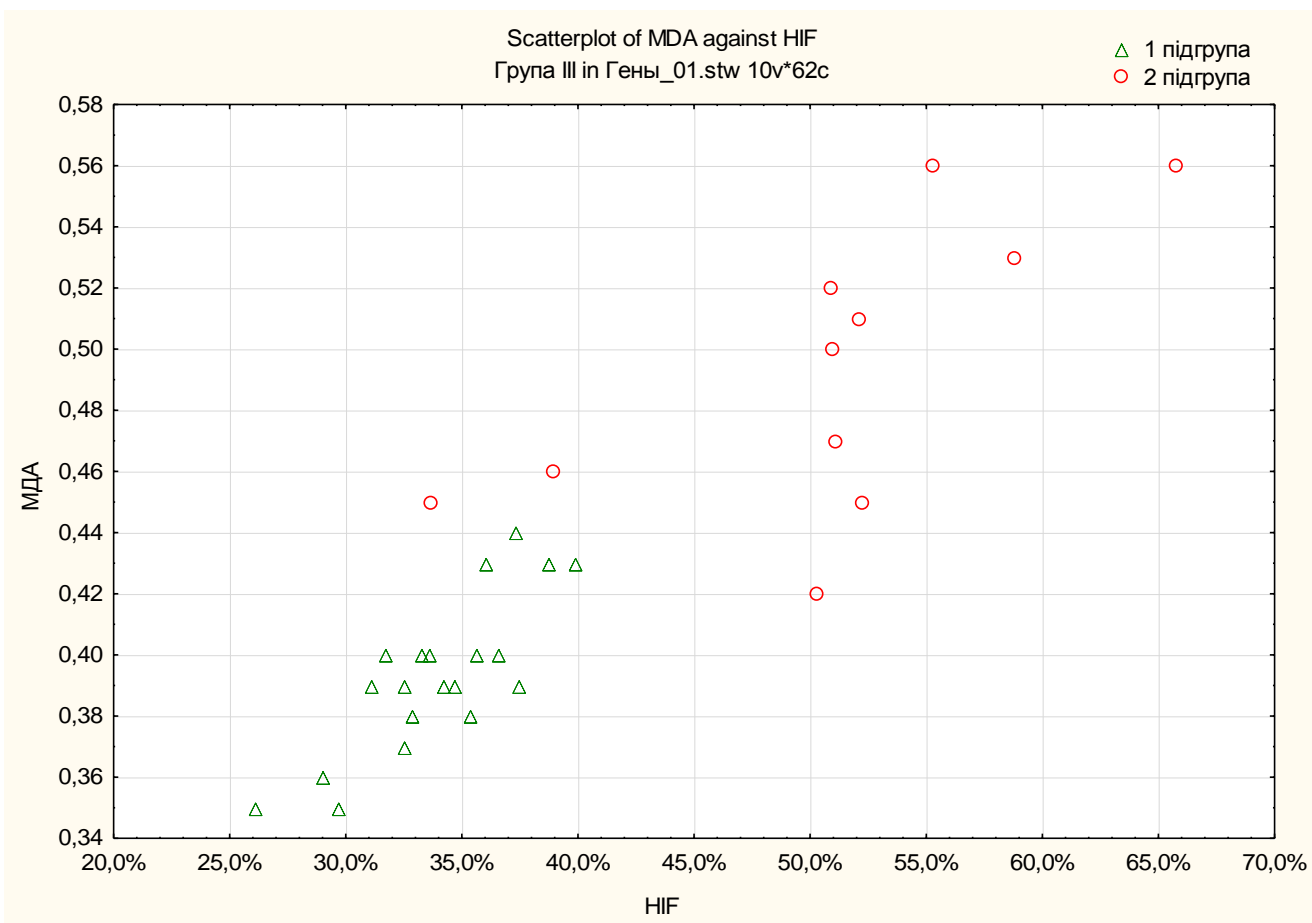


Рисунок 6.11



Рисунок 6.12

3. Встановлено позитивні зміни біохімічних показників прооксидантно-антиоксидантної системи: зниження ВРО, ПОЛ та підвищення активності АОС. Рівень МДА нормалізувався в обох підгрупах I, II груп та в основній підгрупі III групи. Активність каталази та АПІ нормалізувалась в обох підгрупах I, II та III групах, але показники в основних підгрупах на 20-30% за активністю каталази та на 55-60% за АПІ вищі ($\#p<0,05$).

4. За результатами молекулярно-генетичних досліджень встановлено, що рівень експресії HIF1 α після лікування на 35-61% в основних підгрупах нижчий ($\#p<0,05$). У хворих обох підгруп I та II груп та основної підгрупи III групи став переважати відсотковий вміст VEGFA над HIF1 α ; в контрольній підгрупі III групи залишився переважати HIF1 α над VEGFA, хоча не значно. Рівень підвищеної експресії NOS3 знижується в основних підгрупах на 70-80%, в контрольних лише на 30-33% ($^{\text{a}}p<0,05$). Рівень експресії LDHA після лікування на 26-73% в основних підгрупах нижчий ($\#p<0,05$).

5. Індекс компенсації гіпоксії HSI досяг високого рівня в основних підгрупах всіх груп, середнього рівня – в контрольних підгрупах I та II груп, в контрольній підгрупі III групи – низького рівня.

6. Визначено позитивні метаболічні зміни за біохімічними показниками в обох підгрупах I групи та основних підгрупах II та III груп, а в контрольних підгрупах II та III груп показники мали лише тенденцію до нормалізації. Зокрема, рівень лактату після лікування на 19-30% в основних підгрупах нижчий ($\#p<0,05$).

7. Статистичний аналіз встановив кореляційні зв'язки високої сили за критерієм Спірмена між: вмістом МДА та відсотковим вмістом HIF1 α , вмістом лактату та відсотковим вмістом LDHA, рівнем експресії HIF1 α та VEGFA.

Результати розділу висвітленні у наступних наукових публікаціях:

1. Борисенко А. В. Характер змін маркерів гіпоксично-метаболічного стану тканин пародонта в динаміці комплексного лікування хворих на хронічний катаральний гінгівіт та генералізований пародонтит / А. В. Борисенко, Т. М. Кучмеровська, І. Г. Васильєва, О. С. Галанта, І. А. Воловик // Современная стоматология. – 2017. – № 5(89). – С. 28-33.

РОЗДІЛ 7

ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ПАРОДОНТА

Оцінка ефективності лікування хворих на ХКГ та ГП початкового-I ступеня у віддалені терміни спостереження проводилась на підґрунті суб'єктивних та об'єктивних змін, клінічних, функціональних, рентгенологічних та біохімічних показників з урахуванням термінів загальної тривалості лікування, тривалості ремісій та стабілізації запального процесу в пародонті, частоти і характеру рецидивів.

7.1 Клінічні та лабораторні показники у хворих на хронічний катаральний гінгівіт

Ретельний аналіз отриманих даних показав, що "стабілізація" процесу через 2 роки відбулась у 71,4% хворих контрольної підгрупи та у 93,8% основної підгрупи; процес в тканинах пародонта залишився "без змін" у 28,6% хворих контрольної підгрупи та у 6,2% основної; поняттю "прогресування" не відповідав жоден хворий обох підгруп. Динаміка стану пародонта та клінічних проявів ХКГ у віддалені терміни спостереження, представлена в таблиці 7.1.

Таблиця 7.1

Клінічна ефективність лікування хворих на ХКГ у віддалені терміни
спостереження, залежно від способу лікування

Дослідна група I, підгрупа	Результати лікування						Разом	
	Стабілізація		Без змін		Прогресування			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Підгрупа 1	15	94	1	6	0	0	16	100
Підгрупа 2	5	71	2	29	0	0	7	100

Результати стану тканин пародонта в динаміці комплексного лікування у віддалені терміни спостереження наведено в таблиці 7.2.

Таблиця 7.2

Стан тканин пародонта у хворих на ЖКГ у віддалені терміни спостереження, залежно від способу лікування, $M \pm m$

Індекс	Під група	До лікування	Через 6 місяців	Через 12 місяців	Через 24 місяці
ОНІ-S, бали	1	1,72±0,06	0,63±0,05 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$	0,82±0,04 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$	0,85±0,03 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$
	2	1,73±0,07	0,86±0,04 @ $p < 0,05$	1,17±0,04 @ $p < 0,05$	1,21±0,03 @ $p < 0,05$
API, %	1	83,6±1,0	27,0±0,4 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$	41,1±0,3 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$	44,5±0,4 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$
	2	83,5±1,4	40,3±0,5 @ $p < 0,05$	53,1±0,5 @ $p < 0,05$	62,2±0,4 @ $p < 0,05$
РМА, %	1	27,3±1,1	9,9±0,32 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$	12,1±0,31 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$	13,3±0,31 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$
	2	27,6±1,5	14,8±0,79 @ $p < 0,05$	16,5±0,84 @ $p < 0,05$	20,2±0,89 @ $p < 0,05$
РВІ, бали	1	1,13±0,03	0,34±0,01 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$	0,39±0,01 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$	0,42±0,01 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$
	2	1,15±0,04	0,57±0,02 @ $p < 0,05$	0,61±0,02 @ $p < 0,05$	0,69±0,02 @ $p < 0,05$
СРІ, бали	1	0,82±0,03	0,26±0,02 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$	0,33±0,02 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$	0,39±0,03 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$
	2	0,83±0,04	0,41±0,03 @ $p < 0,05$	0,61±0,03 @ $p < 0,05$	0,68±0,04 @ $p < 0,05$

Примітки: @ p – показник вірогідності відмінностей порівняно з вихідними даними; # p – показник вірогідності відмінностей між підгрупами.

Індекс ОНІ-S через 24 місяці в 1 підгрупі підвищився на 66,7%, порівняно після лікування, але залишався на 50,6% нижчим, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p<0,05$), становив $0,85\pm 0,03$ балів, що відповідало задовільній гігієні. В 2 підгрупі – на 80,6%, порівняно після лікування, але залишався на 30% нижчим, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p<0,05$), становив $1,21\pm 0,03$ балів, що також відповідало задовільній гігієні. Індекс на 29,8% нижчий в 1 підгрупі ($\#p<0,05$). Індекс API в 1 підгрупі підвищився на 87,8%, порівняно після лікування, але залишався на 46,8% нижчим, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p<0,05$), становив $44,5\pm 0,4\%$, що відповідало нижній межі задовільного рівня. В 2 підгрупі – на 93,2%, порівняно після лікування, але залишався на 25,5% нижчим, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p<0,05$), становив $62,2\pm 0,4\%$, що відповідало задовільному рівню. API на 28,5% нижчий в 1 підгрупі ($\#p<0,05$). Індекс РМА в 1 підгрупі підвищився на 44,6%, порівняно після лікування, але залишався на 51,3% нижчим, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p<0,05$), становив $13,3\pm 0,31\%$, що відповідало легкому ступеню. В 2 підгрупі – на 65,6%, порівняно після лікування, але залишався на 26,8% нижчим, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p<0,05$), становив $20,2\pm 0,89\%$, що також відповідало легкому ступеню. РМА на 34,2% нижчий в 1 підгрупі ($\#p<0,05$). Індекс РВІ в 1 підгрупі підвищився на 31,3%, порівняно після лікування, але залишався на 62,8% нижчим, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p<0,05$), становив $0,42\pm 0,01$ балів. В 2 підгрупі – на 40,8%, порівняно після лікування, але залишався на 40% нижчим, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p<0,05$), становив $0,69\pm 0,02$ балів. РВІ на 39,1% нижчий в 1 підгрупі ($\#p<0,05$). Індекс СРІ в 1 підгрупі підвищився на 56%, порівняно після лікування, але залишався на 52,4% нижчим, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p<0,05$), становив $0,39\pm 0,03$ балів. В 2 підгрупі – в 2,1 рази, порівняно після лікування, але залишався на 18% нижчим, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p<0,05$), становив $0,68\pm 0,04$ бали. Індекс на 42,6% нижчий в 1 підгрупі ($\#p<0,05$). Дані відображають більш позитивний вплив способу корекції гіпоксії в комплексній терапії хворих.

Зміни функціонального стану судин пародонта та місцевого кровообігу в динаміці комплексного лікування наведені в таблиці 7.3.

Таблиця 7.3

Функціональний стан судин у хворих на ХКГ у віддалені терміни, $M \pm m$

Індекс	Під група	До лікування	Через 6 місяців	Через 12 місяців	Через 24 місяці
Проба Кулаженко, сек	1	27,2±0,7	63,0±1,1 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$	61,1±1,1 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$	60,1±1,1 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$
	2	27,1±1,0	49,2±1,1 @ $p < 0,05$	48,4±1,1 @ $p < 0,05$	48,1±1,0 @ $p < 0,05$
ІПК, %	1	31,0±2,6	77,5±5,7 @ $p < 0,05$; # $p > 0,05$	75,0±5,7 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$	72,5±5,7 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$
	2	31,8±4,0	63,6±7,4 @ $p < 0,05$	60,0±7,5 @ $p < 0,05$	60,0±7,5 @ $p < 0,05$

Примітки: @ p – показник вірогідності відмінностей порівняно з вихідними даними; # p – показник вірогідності відмінностей між підгрупами.

Показник проби Кулаженко в 1 підгрупі знизився на 8%, порівняно після лікування, але залишався в 2,2 разів вищим, порівняно до вихідного рівня (@ $p < 0,05$), становив 60,1±1,1 сек. В 2 підгрупі – на 7,7%, порівняно після лікування, але залишався в 1,78 разів вищим, порівняно до вихідного рівня (@ $p < 0,05$), становив 48,1±1,0 сек. Показник на 25% вищий в основній підгрупі (# $p < 0,05$). Індекс ІПК в 1 підгрупі знизився на 9,4%, порівняно після лікування, але залишався в 2,3 рази вищим, порівняно до вихідного рівня (@ $p < 0,05$), становив 72,5±5,7%, що відповідало хорошому компенсованому стану. В 2 підгрупі – на 10,8%, порівняно після лікування, але залишався в 1,89 разів вищим, порівняно до вихідного рівня (@ $p < 0,05$), становив 60,0±7,5%, що відповідало аналогічному стану. Індекс на 20,8% вищий в основній підгрупі (# $p < 0,05$).

Ефективність схеми корекції гіпоксії в комплексному лікуванні оцінювали у віддалені терміни спостереження за біохімічними показниками прооксидантно-антиоксидантної системи та характеру метаболізму (таблиця 7.4).

Вміст МДА через 24 місяці в 1 підгрупі підвищився на 21%, порівняно після лікування, але залишався на 48,9% нижчим, порівняно до вихідного рівня (@ $p < 0,05$), становив 0,23(0,21-0,24) мкмоль/л, що навіть на 17% нижче, порівняно з групою IV (* $p < 0,05$).

Таблиця 7.4

Особливості стану прооксидантно-антиоксидантної системи та характеру метаболізму у хворих на ХКГ у віддалені терміни спостереження, Me(Q_I-Q_{III})

Показник	Підгрупа	Через 6 місяців	Через 12 місяців	Через 24 місяці
МДА, мкмоль/ л	1	0,18(0,16-0,19) @ <i>p</i> <0,05;# <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	0,20(0,19-0,22) @ <i>p</i> <0,05;# <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	0,23(0,21-0,24) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
	2	0,29(0,26-0,30) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05	0,30(0,29-0,33) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	0,30(0,29-0,36) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
Каталаза мкат/л	1	0,29(0,28-0,31) @ <i>p</i> <0,05;# <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	0,29(0,26-0,29) @ <i>p</i> <0,05;# <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	0,26(0,23-0,28) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
	2	0,23(0,21-0,23) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	0,20(0,20-0,21) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05	0,19(0,19-0,20) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05
АПІ	1	16,39(16,05-16,87) @ <i>p</i> <0,05;# <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	13,74(13,02-14,24) @ <i>p</i> <0,05;# <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	11,22(10,65-11,87) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
	2	7,93(7,66-8,07) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	6,89(6,00-7,00) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05	6,55(5,27-6,66) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
Лактат, ммоль/ мл	1	0,30(0,26-0,32) @ <i>p</i> <0,05;# <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05	0,32(0,28-0,34) @ <i>p</i> <0,05;# <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05	0,34(0,30-0,36) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05
	2	0,40(0,38-0,42) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	0,40(0,39-0,44) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	0,42(0,40-0,45) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
Піруват, ммоль/ мл	1	0,029(0,026-0,032) @ <i>p</i> <0,05;# <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05	0,030(0,026-0,032) @ <i>p</i> <0,05;# <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05	0,031(0,028-0,033) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05
	2	0,035(0,035-0,037) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	0,035(0,034-0,038) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	0,033(0,032-0,034) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05
П/Л	1	0,097(0,095-0,103) @ <i>p</i> <0,05;# <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	0,094(0,092-0,094) @ <i>p</i> <0,05;# <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05	0,089(0,089-0,091) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
	2	0,088(0,088-0,090) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	0,087(0,084-0,088) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	0,076(0,072-0,083) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05

Примітки:

@*p* – показник вірогідності відмінностей порівняно з вихідними даними;

#*p* – показник вірогідності відмінностей між підгрупами;

**p* – показник вірогідності відмінностей порівняно з групою порівняння.

В 2 підгрупі – на 20%, порівняно після лікування, але залишався на 37,5% нижчим, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив 0,30(0,29-0,36) мкмоль/л, що на 7,1% вище, порівняно з групою IV ($*p < 0,05$). Рівень МДА на 23,3% нижчий в основній підгрупі ($\#p < 0,05$). Активність каталази в 1 підгрупі знизилась на 18,8%, порівняно після лікування, залишаючись на 73,3% вищою, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становила 0,26(0,23-0,28) мкат/л, що на 30% вище, порівняно з групою IV ($*p < 0,05$). В 2 підгрупі – на 26,9%, порівняно після лікування, залишаючись на 26,7% вищою, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становила 0,19(0,19-0,20) мкат/л, що відповідало нормалізації, порівняно з групою IV ($*p > 0,05$). Показник в основній підгрупі на 36,8% вище ($\#p < 0,05$). Індекс АПІ в 1 підгрупі знизився на 33,4%, порівняно після лікування, але залишався в 3,6 рази вищим, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив 11,22(10,65-11,87), що на 58,2% вище, порівняно з групою IV ($*p < 0,05$). В 2 підгрупі – на 36,9%, порівняно після лікування, залишаючись в 2,1 рази вищим, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив 6,55(5,27-6,66), що на 7% нижче, порівняно з групою IV ($*p < 0,05$). Індекс в основній підгрупі на 71,3% вищий ($\#p < 0,05$).

Рівень лактату в 1 підгрупі підвищився на 17,2%, порівняно після лікування, але залишався на 30,6% нижчим, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив 0,34(0,30-0,36) ммоль/мл, що відповідало нормалізації, порівняно з групою IV ($*p > 0,05$). В 2 підгрупі – на 7,7%, порівняно після лікування, але залишався на 16% нижчим, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив 0,42(0,40-0,45) ммоль/мл, що на 27,3% вище, порівняно з групою IV ($*p < 0,05$). Рівень лактату на 19% нижчий в основній підгрупі ($\#p < 0,05$). Рівень пірувату в 1 підгрупі знизився на 6,9%, порівняно після лікування, але залишалась на 29,2% вищим, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив 0,031(0,028-0,033) ммоль/мл, що відповідало нормалізації, порівняно з групою IV ($*p > 0,05$). В 2 підгрупі – на 5,7%, порівняно після лікування, але залишався на 37,5% вищим, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив 0,033(0,032-0,034) ммоль/мл, що також відповідало нормалізації, порівняно з групою IV ($*p > 0,05$). Індекс П/Л

в 1 підгрупі знизився на 11%, порівняно після лікування, але залишався на 85,4% вищим, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив 0,089(0,089-0,091), що на 5% нижче, порівняно з групою IV ($^*p < 0,05$). В 2 підгрупі – на 17,4%, порівняно після лікування, але залишався на 58,3% вищим, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив 0,076(0,072-0,083), що на 19,1% нижче, порівняно з групою IV ($^*p < 0,05$). Індекс в основній підгрупі на 17,1% вищий ($^{\#}p < 0,05$).

7.2 Клінічні та лабораторні показники у хворих на генералізований пародонтит початкового ступеня, хронічного перебігу

Ретельний аналіз отриманих даних у хворих на ГП початкового ступеня показав, що "стабілізація" процесу через 2 роки відбулась у 70% хворих контрольної підгрупи та у 94,4% основної підгрупи; процес в тканинах пародонта залишився "без змін" у 20% хворих контрольної підгрупи та у 5,6% основної; поняттю "прогресування" не відповідав жоден хворий основної підгрупи та 10% хворих контрольної. Динаміка клінічних проявів ГП початкового ступеня у віддалені терміни спостереження наведена в таблиці 7.5.

Таблиця 7.5

Клінічна ефективність лікування хворих на ГП початкового ступеня у віддалені терміни спостереження, залежно від способу лікування

Дослідна група II, підгрупа	Результати лікування						Разом	
	Стабілізація		Без змін		Прогресування			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Підгрупа 1	17	94	1	6	0	0	18	100
Підгрупа 2	7	70	2	20	1	10	10	100

Результати стану тканин пародонта у хворих на ГП початкового ступеня у віддалені терміни представлено в таблиці 7.6. Індекс ОНІ-S через 24 місяці в 1 підгрупі підвищився на 70,0%, порівняно після лікування, але залишався на 43,6% нижчим, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив $1,19 \pm 0,03$ балів, що відповідало задовільній гігієні. В 2 підгрупі – на 89,3%, порівняно після лікування, залишався на 23,9% нижчим, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$),

Таблиця 7.6

Стан тканин пародонта у хворих на ГП початкового ступеня у віддалені терміни спостереження, залежно від способу лікування, $M \pm m$

Індекс	Під група	До лікування	Через 6 місяців	Через 12 місяців	Через 24 місяці
ОHI-S, бали	1	2,11±0,02	0,74±0,02 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$	1,13±0,03 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$	1,19±0,03 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$
	2	2,09±0,03	1,18±0,03 @ $p < 0,05$	1,48±0,03 @ $p < 0,05$	1,59±0,02 @ $p < 0,05$
API, %	1	91,3±0,9	41,4±0,3 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$	49,2±0,4 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$	54,2±0,2 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$
	2	91,2±1,4	53,1±0,7 @ $p < 0,05$	64,1±0,5 @ $p < 0,05$	71,2±0,6 @ $p < 0,05$
РМА, %	1	32,9±1,0	13,4±0,33 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$	14,6±0,32 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$	15,8±0,33 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$
	2	32,5±1,4	17,9±0,59 @ $p < 0,05$	20,1±0,46 @ $p < 0,05$	23,8±0,7 @ $p < 0,05$
РВІ, бали	1	1,48±0,02	0,45±0,01 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$	0,51±0,01 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$	0,55±0,02 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$
	2	1,46±0,04	0,73±0,01 @ $p < 0,05$	0,87±0,02 @ $p < 0,05$	0,92±0,01 @ $p < 0,05$
СРІ, бали	1	1,53±0,04	0,64±0,04 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$	0,69±0,03 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$	0,72±0,03 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$
	2	1,55±0,05	1,11±0,04 @ $p < 0,05$	1,29±0,04 @ $p < 0,05$	1,43±0,03 @ $p < 0,05$

Примітки: @ p – показник вірогідності відмінностей порівняно з вихідними даними; # p – показник вірогідності відмінностей між підгрупами.

становив $1,59 \pm 0,02$ балів, що також відповідало задовільній гігієні. Індекс на 25,2% нижчий в основній підгрупі ($\#p < 0,05$). Індекс API в 1 підгрупі підвищився на 42,3%, порівняно після лікування, але залишався на 40,6% нижчим, порівняно до вихідного рівня ($^{\text{a}}p < 0,05$), становив $54,2 \pm 0,2\%$, що відповідало задовільному рівню. В 2 підгрупі – на 48%, порівняно після лікування, але залишався на 21,9% нижчим, порівняно до вихідного рівня ($^{\text{a}}p < 0,05$), становив $71,2 \pm 0,6\%$, що відповідало незадовільному рівню. API на 24% нижчий в основній підгрупі ($\#p < 0,05$). Індекс РМА в 1 підгрупі підвищився на 41,1%, порівняно після лікування, але залишався на 52% нижчим, порівняно до вихідного рівня ($^{\text{a}}p < 0,05$), становив $15,8 \pm 0,33\%$, що відповідало легкому ступеню. В 2 підгрупі – на 59,7%, порівняно після лікування, але залишався на 26,8% нижчим, порівняно до вихідного рівня ($^{\text{a}}p < 0,05$), становив $23,8 \pm 0,7\%$, що відповідало також легкому ступеню. РМА на 34% нижчий в основній підгрупі ($\#p < 0,05$). Індекс РВІ в 1 підгрупі підвищився на 41%, порівняно після лікування, але залишався на 62,8% нижчим, порівняно до вихідного рівня ($^{\text{a}}p < 0,05$), становив $0,55 \pm 0,02$ балів. В 2 підгрупі – на 50,8%, порівняно після лікування, але залишався на 37% нижчим, порівняно до вихідного рівня ($^{\text{a}}p < 0,05$), становив $0,92 \pm 0,01$ балів. РВІ на 40,2% нижчий в основній ($\#p < 0,05$). Індекс СРІ в 1 підгрупі підвищився на 18%, порівняно після лікування, але залишався на 52,9% нижчим, порівняно до вихідного рівня ($^{\text{a}}p < 0,05$), становив $0,72 \pm 0,03$ балів. В 2 підгрупі – на 53,8%, порівняно після лікування, але залишався на 7,7% нижчим, порівняно до вихідного рівня ($^{\text{a}}p < 0,05$), становив $1,43 \pm 0,03$ бали. Індекс на 49,7% нижчий в основній підгрупі ($\#p < 0,05$). Дані відображають більш позитивний вплив способу корекції гіпоксії в комплексній терапії хворих на ГП початкового ступеня.

Зміни функціонального стану судин пародонта та місцевого кровообігу наведено в таблиці 7.7. Показник проби Кулаженко в 1 підгрупі знизився на 9,2%, порівняно після лікування, але залишався в 2,6 рази вищим, порівняно до вихідного рівня ($^{\text{a}}p < 0,05$), становив $51,1 \pm 1,0$ сек. В 2 підгрупі – на 8,3%, порівняно після лікування, але залишався в 2,4 рази вищим, порівняно до вихідного рівня ($^{\text{a}}p < 0,05$), становив $45,3 \pm 1,1$ сек. Проба на 12,8% вища в 1 підгрупі ($\#p < 0,05$).

Таблиця 7.7

Функціональний стан судин у хворих на ГП початкового ступеня, $M \pm m$

Індекс	Під група	До лікування	Через 6 місяців	Через 12 місяців	Через 24 місяці
Проба Кулаженко, сек	1	19,3±0,6	54,2±1,0 [@] $p < 0,05$; [#] $p < 0,05$	53,0±1,0 [@] $p < 0,05$; [#] $p < 0,05$	51,1±1,0 [@] $p < 0,05$; [#] $p < 0,05$
	2	19,1±0,9	48,3±1,1 [@] $p < 0,05$	46,3±1,1 [@] $p < 0,05$	45,3±1,1 [@] $p < 0,05$
ІПК, %	1	25,8±2,4	69,6±4,8 [@] $p < 0,05$; [#] $p < 0,05$	68,8±4,7 [@] $p < 0,05$; [#] $p < 0,05$	66,2±4,7 [@] $p < 0,05$; [#] $p < 0,05$
	2	25,7±2,5	52,9±5,2 [@] $p < 0,05$	52,1±5,3 [@] $p < 0,05$	47,9±4,9 [@] $p < 0,05$

Примітки: [@] p – показник вірогідності відмінностей порівняно з вихідними даними; [#] p – показник вірогідності відмінностей між підгрупами.

Індекс ІПК в 1 підгрупі знизився на 9,9%, порівняно після лікування, але залишався в 2,6 рази вищим, порівняно до вихідного рівня ([@] $p < 0,05$), становив 66,2±4,7%, що відповідало хорошому компенсованому стану. В 2 підгрупі – на 19,2%, порівняно після лікування, але залишався в 1,86 разів вищим, порівняно до вихідного рівня ([@] $p < 0,05$), становив 47,9±4,9%, що відповідало задовільному стану кровообігу. ІПК на 38,2% вищий в основній підгрупі ([#] $p < 0,05$).

Ефективність схеми корекції гіпоксії оцінювали за біохімічними показниками прооксидантно-антиоксидантної системи та характеру метаболізму (таблиця 7.8). Рівень МДА через 24 місяці в 1 підгрупі підвищився на 26,3%, порівняно після лікування, але залишався на 60,7% нижчим, порівняно до вихідного рівня ([@] $p < 0,05$), становив 0,24(0,21-0,26) мкмоль/л, що навіть на 14,3% нижче, порівняно з групою IV (^{*} $p < 0,05$). В 2 підгрупі – на 15,4%, порівняно після лікування, залишався на 50,8% нижчим, порівняно до вихідного рівня ([@] $p < 0,05$), становив 0,30(0,29-0,41) мкмоль/л, що на 7,1% вище, порівняно з групою IV (^{*} $p < 0,05$). Рівень на 20% нижчий в основній підгрупі ([#] $p < 0,05$). Активність каталази в 1 підгрупі знизилась на 17,9%, порівняно після лікування, але залишалась на 76,9% вищою, порівняно до вихідного рівня ([@] $p < 0,05$), становила 0,23(0,22-0,27) мкат/л, що навіть на 15% вище, порівняно з групою IV (^{*} $p < 0,05$).

Таблиця 7.8

Особливості стану прооксидантно-антиоксидантної системи та характеру метаболізму у хворих на ГП початкового ступеня у віддалені терміни спостереження, Me(Q_I-Q_{III})

Показник	Підгрупа	Через 6 місяців	Через 12 місяців	Через 24 місяці
МДА, мкмоль/л	1	0,20(0,17-0,22) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	0,22(0,19-0,24) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	0,24(0,21-0,26) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
	2	0,29(0,27-0,36) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05	0,29(0,28-0,38) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	0,30(0,29-0,41) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
Каталаза мкат/л	1	0,29(0,25-0,30) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	0,25(0,23-0,28) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	0,23(0,22-0,27) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
	2	0,21(0,21-0,23) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	0,19(0,18-0,20) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05	0,18(0,18-0,19) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05
АПІ	1	14,33(13,64-14,76) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	11,70(10,83-12,10) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	10,39(10,00-10,50) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
	2	7,54(6,38-7,77) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05	6,42(5,00-6,55) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	6,10(4,61-6,20) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
Лактат, ммоль/мл	1	0,34(0,29-0,37) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05	0,35(0,30-0,38) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05	0,36(0,32-0,39) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05
	2	0,47(0,43-0,54) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	0,47(0,44-0,55) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	0,48(0,45-0,56) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
Піруват, ммоль/мл	1	0,033(0,030-0,036) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05	0,033(0,030-0,035) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05	0,032(0,029-0,035) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05
	2	0,041(0,037-0,047) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	0,038(0,037-0,039) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	0,036(0,035-0,037) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
П/Л	1	0,097(0,094-0,100) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	0,092(0,091-0,095) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05	0,089(0,088-0,090) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
	2	0,087(0,085-0,088) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	0,082(0,070-0,086) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	0,074(0,064-0,080) @ <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05

Примітки:

@*p* – показник вірогідності відмінностей порівняно з вихідними даними;

#*p* – показник вірогідності відмінностей між підгрупами;

**p* – показник вірогідності відмінностей порівняно з групою порівняння.

В 2 підгрупі знизилась на 25%, порівняно після лікування, але залишалась на 38,5% вищою, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становила 0,18(0,18-0,19) мкат/л, що відповідало нормалізації, порівняно з групою IV ($^*p > 0,05$). Активність каталази в основній підгрупі на 27,8% вище ($\#p < 0,05$). Індекс АПІ в 1 підгрупі знизився на 29,5%, порівняно після лікування, але залишався в 5,1 рази вищим, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив 10,39(10,00-10,50), що на 46,4% вище, порівняно з групою IV ($^*p < 0,05$). В 2 підгрупі – на 35,1%, порівняно після лікування, але залишався в 2,9 рази вищим, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив 6,10(4,61-6,20), що на 14% нижче, порівняно з групою IV ($^*p < 0,05$). АПІ в 1 підгрупі на 70,3% вищий ($\#p < 0,05$).

Рівень лактату в 1 підгрупі підвищився на 9,1%, порівняно після лікування, але залишався на 48,6% нижчим, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив 0,36(0,32-0,39) ммоль/мл, що відповідало нормалізації, порівняно з групою IV ($^*p > 0,05$). В 2 підгрупі – на 6,7%, порівняно після лікування, але залишався на 35,1% нижчим, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив 0,48(0,45-0,56) ммоль/мл, що на 45,5% вище, порівняно з групою IV ($^*p < 0,05$). Рівень на 25% нижчий в 1 підгрупі ($\#p < 0,05$). Рівень пірувату в 1 підгрупі через 2 роки мав значення, як в найближчі терміни після лікування, становив 0,032(0,029-0,035) ммоль/мл, що відповідало нормалізації, порівняно з групою IV ($^*p > 0,05$). В 2 підгрупі знизився на 14,3%, порівняно після лікування, але залишався на 63,6% вищим, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив 0,036(0,035-0,037) ммоль/мл, що на 16,1% вище, порівняно з групою IV ($^*p < 0,05$). Вміст на 11,1% нижчий в основній підгрупі ($\#p < 0,05$). Індекс П/Л в 1 підгрупі знизився на 8,2%, порівняно після лікування, але залишався в 3 рази вищим, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив 0,089(0,088-0,090), що лише на 5,3% нижче, порівняно з групою IV ($^*p < 0,05$). В 2 підгрупі – на 20,4%, порівняно після лікування, але залишався в 2,5 рази вищим, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив 0,074(0,064-0,080), що на 21,3% нижче, порівняно з групою IV ($^*p < 0,05$). Індекс в основній підгрупі на 20,3% вищий ($\#p < 0,05$). Результати біохімічних досліджень у віддалені терміни виявляють перевагу застосування способу корекції гіпоксії.

7.3 Клінічні та лабораторні показники у хворих на генералізований пародонтит I ступеня, хронічного перебігу

Ретельний аналіз отриманих даних у хворих на ГП I ступеня показав, що "стабілізація" процесу через 2 роки відбулась у 62,5% хворих контрольної підгрупи та у 88% основної підгрупи; процес в тканинах пародонта залишився "без змін" у 25% хворих контрольної підгрупи та у 11,8% основної; поняттю "прогресування" не відповідав жоден хворий основної підгрупи та 12,5% хворих контрольної підгрупи. Динаміка клінічних проявів ГП I ступеня в процесі лікування у віддалені терміни спостереження представлена в таблиці 7.9.

Таблиця 7.9

Клінічна ефективність лікування хворих на ГП I ступеня у віддалені терміни

Дослідна група III, підгрупа	Результати лікування						Разом	
	Стабілізація		Без змін		Прогресування			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Підгрупа 1	15	88	2	12	0	0	17	100
Підгрупа 2	5	63	2	25	1	13	8	100

Результати стану тканин пародонта у хворих на ГП I ступеня в динаміці комплексного лікування представлено в таблиці 7.10. Індекс ОНІ-S через 2 роки в 1 підгрупі підвищився на 64,8%, порівняно після лікування, але залишався на 46,7% нижчим, порівняно до вихідного рівня ($^{\text{a}}p < 0,05$), становив $1,45 \pm 0,05$ балів, що відповідало задовільній гігієні. В 2 підгрупі – на 89,5%, порівняно після лікування, залишався на 27,1% нижчим, порівняно до вихідного рівня ($^{\text{a}}p < 0,05$), становив $1,99 \pm 0,05$ балів, що відповідало незадовільній гігієні. Індекс на 27,1% нижчий в основній підгрупі ($\#p < 0,05$). Індекс АРІ в 1 підгрупі підвищився на 61,9%, порівняно після лікування, але залишався на 27% нижчим, порівняно до вихідного рівня ($^{\text{a}}p < 0,05$), становив $68,0 \pm 0,8\%$, що відповідало задовільному рівню. В 2 підгрупі – на 54,6%, порівняно після лікування, але залишався на 15,2% нижчим, порівняно до вихідного рівня ($^{\text{a}}p < 0,05$), становив $79,3 \pm 0,5\%$, що відповідало незадовільному рівню. АРІ на 14,2% нижчий в підгрупі 1 ($\#p < 0,05$).

Таблиця 7.10

Стан тканин пародонта у хворих на ГП I ступеня у віддалені терміни спостереження, залежно від способу лікування, $M \pm m$

Індекс	Під група	До лікування	Через 6 місяців	Через 12 місяців	Через 24 місяці
ОHI-S, бали	1	2,72±0,1	0,95±0,03 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$	1,22±0,05 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$	1,45±0,05 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$
	2	2,73±0,18	1,17±0,04 @ $p < 0,05$	1,87±0,08 @ $p < 0,05$	1,99±0,05 @ $p < 0,05$
API, %	1	93,2±1,0	45,1±0,6 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$	55,3±0,5 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$	68,0±0,8 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$
	2	93,5±1,3	59,2±0,7 @ $p < 0,05$	71,1±0,6 @ $p < 0,05$	79,3±0,5 @ $p < 0,05$
РМА, %	1	42,4±0,9	13,6±0,23 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$	17,6±0,25 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$	17,9±0,18 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$
	2	42,6±1,3	21,8±0,53 @ $p < 0,05$	26,7±0,35 @ $p < 0,05$	29,0±0,35 @ $p < 0,05$
РВІ, бали	1	1,91±0,03	0,50±0,01 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$	0,64±0,01 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$	0,69±0,01 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$
	2	1,90±0,04	0,86±0,01 @ $p < 0,05$	1,13±0,01 @ $p < 0,05$	1,17±0,01 @ $p < 0,05$
СРІ, бали	1	1,84±0,03	0,86±0,03 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$	0,91±0,03 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$	1,0±0,03 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$
	2	1,83±0,04	1,21±0,02 @ $p < 0,05$	1,27±0,03 @ $p < 0,05$	1,41±0,03 @ $p < 0,05$

Примітки: @ p – показник вірогідності відмінностей порівняно з вихідними даними; # p – показник вірогідності відмінностей між підгрупами.

Індекс РМА в 1 підгрупі підвищився на 40,9%, порівняно після лікування, але залишався на 57,8% нижчим, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив $17,9 \pm 0,18\%$, що відповідало легкому ступеня. В 2 підгрупі – на 56,8%, порівняно після лікування, але залишався на 31,9% нижчим, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив $29,0 \pm 0,35\%$, що відповідало нижній межі середнього ступеня запалення. РМА на 38,3% нижчий в основній підгрупі ($\#p < 0,05$). Індекс РВІ в 1 підгрупі підвищився на 43,8%, порівняно після лікування, але залишався на 63,9% нижчим, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив $0,69 \pm 0,01$ балів. В 2 підгрупі – на 48,1%, порівняно після лікування, але залишався на 38,4% нижчим, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив $1,17 \pm 0,01$ балів. РВІ на 41% нижчий в основній підгрупі ($\#p < 0,05$). Індекс СРІ в 1 підгрупі піднявся на 23,5%, порівняно після лікування, але залишався на 45,7% нижчим, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив $1,0 \pm 0,03$ балів. В 2 підгрупі – на 34,3%, порівняно після лікування, але залишався на 23% нижчим, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив $1,41 \pm 0,03$ бали. Індекс на 29,1% нижчий в 1 підгрупі ($\#p < 0,05$). Дані відображають більш позитивний вплив способу корекції гіпоксії в комплексній терапії хворих на ГП I ступеня.

Зміни функціонального стану судин пародонта та місцевого кровообігу в динаміці комплексного лікування наведено в таблиці 7.11.

Показник проби Кулаженко в 1 підгрупі знизився на 8,3%, порівняно після лікування, але залишався в 3,1 рази вищим, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив $50,0 \pm 1,0$ сек. В 2 підгрупі – на 10,4%, порівняно після лікування, але залишався в 2,2 рази вищим, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив $36,2 \pm 1,0$ сек. Показник на 38,1% вищий в основній підгрупі ($\#p < 0,05$). Індекс ПІК в 1 підгрупі знизився на 9,8%, порівняно після лікування, але залишався в 2,8 рази вищим, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив $59,5 \pm 4,8\%$, що відповідало пограничній межі компенсованого стану кровообігу. В 2 підгрупі – на 15,4%, порівняно після лікування, але залишався в 1,8 разів вищим, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив $40,0 \pm 4,0\%$, що відповідало задовільному стану кровообігу. Індекс на 48,8% вищий в 1 підгрупі ($\#p < 0,05$).

Таблиця 7.11

Функціональний стан судин у хворих на ГП I ступеня у віддалені терміни, $M \pm m$

Індекс	Під група	До лікування	Через 6 місяців	Через 12 місяців	Через 24 місяці
Проба Кулаженко, сек	1	16,2±0,7	52,2±1,2 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$	51,0±1,1 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$	50,0±1,0 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$
	2	16,4±1,0	39,0±1,1 @ $p < 0,05$	38,1±1,0 @ $p < 0,05$	36,2±1,0 @ $p < 0,05$
ІПК, %	1	21,5±2,0	61,5±5,4 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$	60,5±5,2 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$	59,5±4,8 @ $p < 0,05$; # $p < 0,05$
	2	21,8±3,8	46,4±6,1 @ $p < 0,05$	41,8±5,2 @ $p < 0,05$	40,0±4,0 @ $p < 0,05$

Примітки: @ p – показник вірогідності відмінностей порівняно з вихідними даними; # p – показник вірогідності відмінностей між підгрупами.

Ефективність схеми корекції гіпоксії в комплексному лікуванні оцінювали у віддалені терміни спостереження за біохімічними показниками прооксидантно-антиоксидантної системи та характеру метаболізму (таблиця 7.12).

Рівень МДА через 2 роки в 1 підгрупі підвищився на 20%, порівняно після лікування, але залишався на 67% нижчим, порівняно до вихідного рівня (@ $p < 0,05$), становив 0,24(0,23-0,27) мкмоль/л, що відповідало нормалізації, порівняно з групою IV (* $p > 0,05$). В 2 підгрупі – на 32,3%, порівняно після лікування, але залишався на 42,3% нижчим, порівняно до вихідного рівня (@ $p < 0,05$), становив 0,41(0,30-0,46) мкмоль/л, що на 46,4% вище, порівняно з групою IV (* $p < 0,05$). Рівень МДА на 41,5% нижчий в основній підгрупі (# $p < 0,05$).

Активність каталази в 1 підгрупі знизилась на 22,2%, порівняно після лікування, але залишалась на 75% вищою, порівняно до вихідного рівня (@ $p < 0,05$), становила 0,21(0,20-0,21) мкат/л, що відповідало нормалізації, порівняно з групою IV (* $p > 0,05$). В 2 підгрупі – на 28,6%, порівняно після лікування, але залишалась на 25% вищою, порівняно до вихідного рівня (@ $p < 0,05$), становила 0,15(0,15-0,16) мкат/л, що відповідало нормалізації, порівняно з групою IV (* $p > 0,05$). Показник в основній підгрупі на 40% вище (# $p < 0,05$).

Таблиця 7.12

Особливості стану прооксидантно-антиоксидантної системи та характеру метаболізму у хворих на ГП I ступеня у віддалені терміни спостереження,

Me(Q_I-Q_{III})

Показник	Підгрупа	Через 6 місяців	Через 12 місяців	Через 24 місяці
МДА, мкмоль/ л	1	0,20(0,19-0,25) @ <i>p</i> <0,05;# <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	0,22(0,21-0,26) @ <i>p</i> <0,05;# <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	0,24(0,23-0,27) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05
	2	0,36(0,29-0,44) @ <i>p</i> <0,05;* <i>p</i> <0,05	0,38(0,30-0,44) @ <i>p</i> <0,05;* <i>p</i> <0,05	0,41(0,30-0,46) @ <i>p</i> <0,05;* <i>p</i> <0,05
Каталаза мкат/л	1	0,27(0,24-0,29) @ <i>p</i> <0,05;# <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	0,24(0,23-0,24) @ <i>p</i> <0,05;# <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	0,21(0,20-0,21) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05
	2	0,18(0,17-0,18) @ <i>p</i> <0,05;* <i>p</i> <0,05	0,17(0,16-0,17) @ <i>p</i> <0,05;* <i>p</i> <0,05	0,15(0,15-0,16) @ <i>p</i> <0,05;* <i>p</i> <0,05
АПІ	1	12,10(11,17-13,24) @ <i>p</i> <0,05;# <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	10,44(9,38-10,93) @ <i>p</i> <0,05;# <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	8,66(7,59-9,13) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
	2	5,27(4,31-6,20) @ <i>p</i> <0,05;* <i>p</i> <0,05	4,47(3,81-5,92) @ <i>p</i> <0,05;* <i>p</i> <0,05	3,90(3,40-5,00) @ <i>p</i> <0,05;* <i>p</i> <0,05
Лактат, ммоль/ мл	1	0,36(0,34-0,38) @ <i>p</i> <0,05;# <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05	0,38(0,35-0,38) @ <i>p</i> <0,05;# <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05	0,38(0,35-0,40) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
	2	0,52(0,46-0,63) @ <i>p</i> <0,05;* <i>p</i> <0,05	0,53(0,47-0,63) @ <i>p</i> <0,05;* <i>p</i> <0,05	0,54(0,47-0,64) @ <i>p</i> <0,05;* <i>p</i> <0,05
Піруват, ммоль/ мл	1	0,035(0,034-0,037) @ <i>p</i> <0,05;# <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	0,035(0,033-0,036) @ <i>p</i> <0,05;# <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05	0,034(0,032-0,035) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05
	2	0,044(0,040-0,049) @ <i>p</i> <0,05;* <i>p</i> <0,05	0,040(0,038-0,040) @ <i>p</i> <0,05;* <i>p</i> <0,05	0,038(0,036-0,039) @ <i>p</i> <0,05;* <i>p</i> <0,05
П/Л	1	0,097(0,095-0,097) @ <i>p</i> <0,05;# <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05	0,092(0,092-0,095) @ <i>p</i> <0,05;# <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> >0,05	0,089(0,086-0,091) @ <i>p</i> <0,05; # <i>p</i> <0,05; * <i>p</i> <0,05
	2	0,085(0,078-0,087) @ <i>p</i> <0,05;* <i>p</i> <0,05	0,075(0,063-0,081) @ <i>p</i> <0,05;* <i>p</i> <0,05	0,070(0,061-0,077) @ <i>p</i> <0,05;* <i>p</i> <0,05

Примітки:

@*p* – показник вірогідності відмінностей порівняно з вихідними даними;

#*p* – показник вірогідності відмінностей між підгрупами;

**p* – показник вірогідності відмінностей порівняно з групою порівняння.

Індекс АПІ в 1 підгрупі знизився на 34,1%, порівняно після лікування, але залишався в 5,5 рази вищим, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив 8,66(7,59-9,13), що навіть на 22% вище, порівняно з групою IV ($^*p < 0,05$). В 2 підгрупі – на 45,4%, порівняно після лікування, але залишався в 2,4 рази вищим, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив 3,90(3,40-5,00), що на 45% нижче, порівняно з групою IV ($^*p < 0,05$). Індекс в основній підгрупі в 2,2 рази вищий ($\#p < 0,05$).

Рівень лактату в 1 підгрупі підвищився на 5,6%, порівняно після лікування, але залишався на 51,3% нижчим, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив 0,38(0,35-0,40) ммоль/мл, що на 15% вище, порівняно з групою IV ($^*p < 0,05$). В 2 підгрупі – на 8%, порівняно після лікування, але залишався на 29,9% нижчим, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив 0,54(0,47-0,64) ммоль/мл, що на 63,6% вище, порівняно з групою IV ($^*p < 0,05$). Рівень на 29,6% нижчий в основній підгрупі ($\#p < 0,05$). Рівень пірувату в 1 підгрупі знизився на 5,6%, порівняно після лікування, але залишався в 2 рази вищим, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив 0,034(0,032-0,035) ммоль/мл, що відповідало нормалізації, порівняно з групою IV ($^*p > 0,05$). В 2 підгрупі – на 15,6%, порівняно після лікування, але залишався в 2,2 рази вищим, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив 0,038(0,036-0,039) ммоль/мл, що на 22,6% вище, порівняно з групою IV ($^*p < 0,05$). Вміст на 10,5% нижчий в основній підгрупі ($\#p < 0,05$). Індекс П/Л в 1 підгрупі знизився на 8,2%, порівняно після лікування, але залишався в 4 рази вищим, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив 0,089(0,086-0,091), що лише на 5,3% нижче, порівняно з групою IV ($^*p < 0,05$). В 2 підгрупі – на 21,3%, порівняно після лікування, але залишався в 3,3 рази вищим, порівняно до вихідного рівня ($^{\textcircled{a}}p < 0,05$), становив 0,070(0,061-0,077), що на 25,5% нижче, порівняно з групою IV ($^*p < 0,05$). Індекс в 1 підгрупі на 27,1% вищий ($\#p < 0,05$).

Результати біохімічних досліджень стану прооксидантно-антиоксидантних систем захисту та метаболічних маркерів у віддалені терміни виявляють перевагу застосування способу корекції гіпоксії в комплексному лікуванні хворих на ГП І ступеня, порівняно зі стандартним.

Приклад 1. Пацієнт Г., 20 років, чоловіча стать, звернувся зі скаргами на періодично виникаючу кровоточивість ясен під час чищення зубів та неприємні відчуття в яснах.

Об'єктивно: дифузна застійна гіперемія ясен; незначна набряклість ясеневих сосочків, які набули вигляду куполоподібної притупленості; ясна не щільно охоплювали шийки зубів. При пародонтальному зондуванні визначались ясеневі кармани, глибиною $1,1 \pm 0,45$ мм, дно знаходилось на рівні емалево-цементної межі; подекуди визначалась незначна кількість серозного ексудату. Клінічні показники: ОНІ-S=1,83б., АРІ=81,3%, РМА=27,8%, РВІ=1,03б.

Діагноз: хронічний катаральний гінгівіт, середнього ступеня тяжкості.

Рентгенологічно: збереження цілісності, але певна нечіткість контурів, кортикального шару верхівок перегородок, незначний остеопороз губчастої речовини міжкоміркових перегородок та незначне розширення періодонтальної щілини в пришийковій ділянці зубів (рисунок 7.1).



Рисунок 7.1 Рентгенограма фронтальної ділянки альвеолярних відростків нижньої щелепи хворого Г., 20 років. Стан до лікування.

Показники функціонального стану судин пародонта: проба Кулаженко=26с, ІПК=20%. За біохімічними показниками: індекс АПІ=2,94, індекс П/ЛІ=0,047.

За результатами молекулярно-генетичних досліджень відносного рівня мРНК генів встановлено Cq Mean: HIF1 α =23,37, VEGFA=27,34, NOS3=40,09, PGK1=21,36, SDHA=28,90, LDHA=25,95, GUSB=23,49 (Cq .Std.Dev.<0,001) (рисунок 7.2).

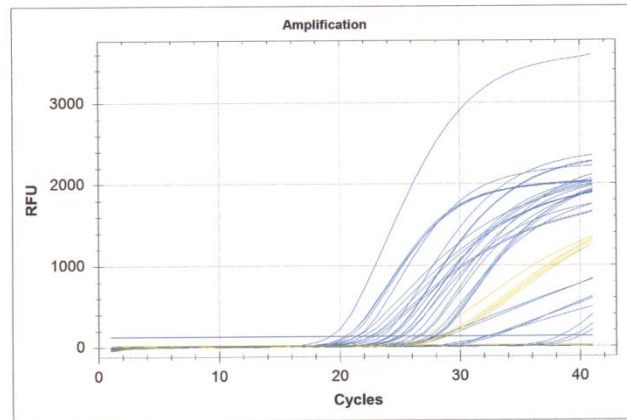


Рисунок 7.2 Графічне зображення ампліфікаційних циклів досліджуваних генів тканин пародонта хворого Г. за допомогою методу ПЦР зі зворотною транскрипцією. Стан до лікування.

Проведено комплексне лікування за розробленою схемою корекції гіпоксії.

Після лікування пацієнт скарг не пред'являє. Об'єктивно: колір, консистенція та форма ясен нормалізувались. Клінічні показники: ОНІ-S=0,56., АРІ=23,3%, РМА=27,8%, РВІ=0,276. Показники функціонального стану судин пародонта: проба Кулаженко=60с, ІПК відповідає фізіологічній нормі. За біохімічними показниками: індекс АПІ=17,6, індекс П/Л=0,1.

Результати молекулярно-генетичних досліджень відносного рівня мРНК генів встановлено Cq Mean: HIF1 α =32,31, VEGFA=34,23, NOS3=N/A, PGK1=27,24, SDHA=35,59, LDHA=25,49, GUSB=31,09 (Cq.Std.Dev.<0,001) (рисунок 7.3).

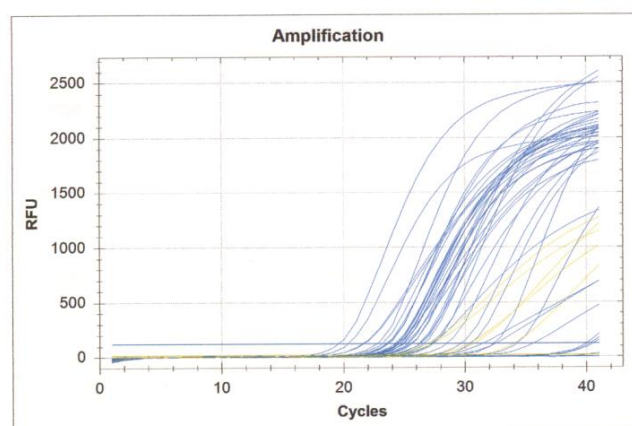


Рисунок 7.3 Графічне зображення ампліфікаційних циклів досліджуваних генів тканин пародонта хворого Г. за допомогою методу ПЦР зі зворотною транскрипцією. Стан після лікування.

Рентгенологічно: чіткий контур цілісного кортикального шару верхівок перегородок; ущільнення кісткової тканини; відсутній остеопороз (рисунок 7.4).



Рисунок 7.4 Рентгенограма фронтальної ділянки альвеолярних відростків нижньої щелепи хворого Г. Стан після лікування через 2 роки.

Обстеження хворого у віддалених термінах спостереження клінічними, рентгенологічними та лабораторними дослідженнями підтвердило високу ефективність проведеного комплексного лікування за схемою корекції гіпоксії.

Приклад 2. Пацієнт П., 23 роки, чоловіча стать, звернувся зі скаргами на періодично виникаючу кровоточивість ясен під час чищення зубів та ниючі больові відчуття в яснах (рисунок 7.5 (а, б)).



а)



б)

Рисунок 7.5 (а, б) Фотографія хворого П., 23 роки. Стан до лікування.

Об'єктивно: дифузна застійна гіперемія ясен; набряклість та пастозність ясен, ясеневі сосочки виступають із міжзубних проміжків, набуваючи куполоподібного вигляду з заокругленими вершинами, вільні ясна валикоподібно потовщені, маргінальний пародонт не щільно охоплює шийки зубів.

При пародонтальному зондуванні діагностувались пародонтальні кармани з порушенням цілісності зубо-ясенного прикріплення, глибиною до $1,3 \pm 0,55$ мм, подекуди визначалась незначна кількість серозного ексудату.

Клінічні показники: ОНІ-S=2,17б., АРІ=90,3%, РМА=33,3%, РВІ=1,45б.

Діагноз: генералізований пародонтит, початковий ступінь, хронічний перебіг.

Рентгенологічно: деструкція кортикального шару верхівок перегородок, незначний дифузний остеопороз губчастої речовини міжкоміркових перегородок; незначне розширення періодонтальної щілини в пришийковій ділянці зубів (рисунок 7.6, 7.7).

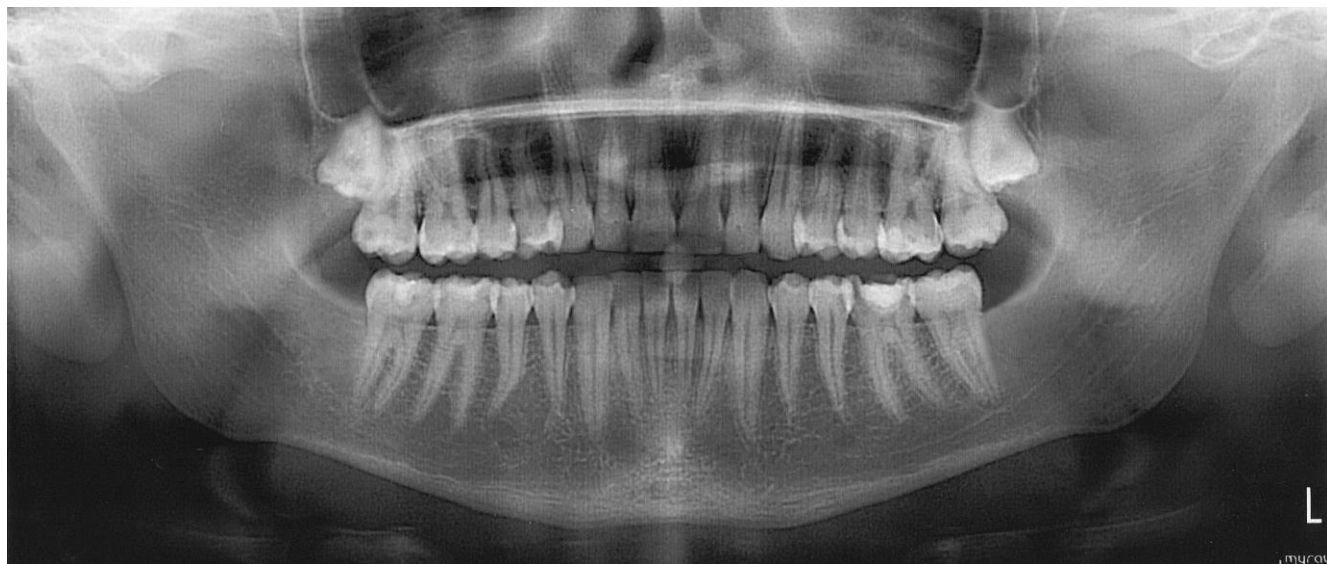


Рисунок 7.6 Ортопантомограма хворого П., 23 роки. Стан до лікування.

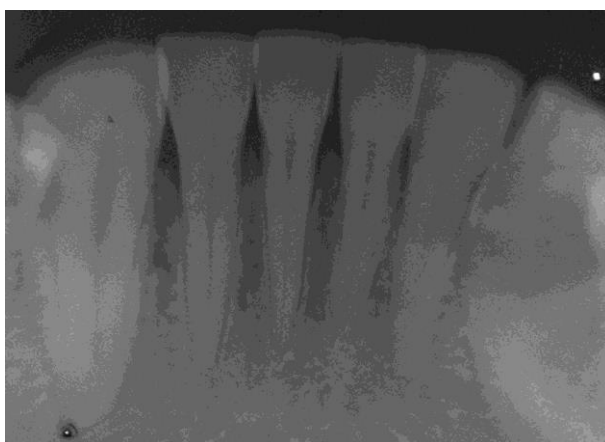


Рисунок 7.7 Рентгенограма фронтальної ділянки альвеолярних відростків нижньої щелепи хворого П., 23 роки. Стан до лікування.

Показники функціонального стану судин пародонта: проба Кулаженко=19с, ППК=20%. За біохімічними показниками: індекс АПІ=2,5, індекс П/Л=0,03.

Результати молекулярно-генетичних досліджень відносного рівня мРНК генів встановлено Cq Mean: HIF1 α =24,10, VEGFA=27,73, NOS3=N/A, PGK1=22,55, SDHA=32,38, LDHA=24,22, GUSB=25,04 (Cq.Std.Dev.<0,001) (рисунок 7.8).

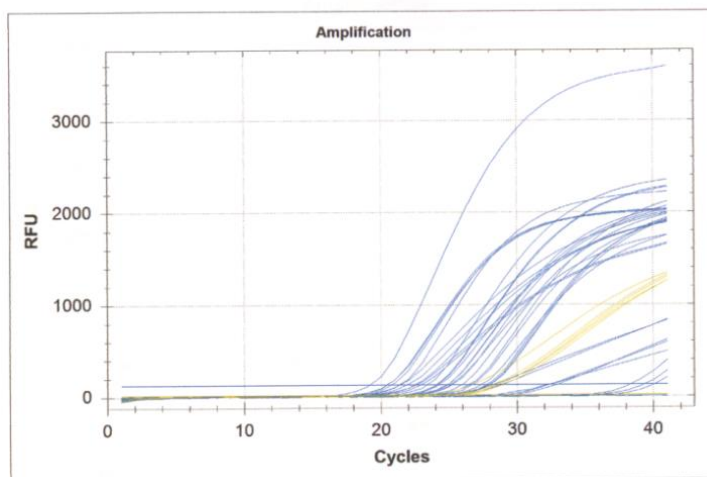


Рисунок 7.8 Графічне зображення ампліфікаційних циклів досліджуваних генів тканин пародонта хворого П. за допомогою методу ПЦР зі зворотною транскрипцією. Стан до лікування.

Проведено комплексне лікування хворого за розробленою схемою корекції гіпоксії із застосуванням озонотерапії та ФК "Цитогексизол".

Після лікування пацієнт скарг не пред'являє. Об'єктивно: колір, консистенція та форма ясен нормалізувались. Клінічні показники: ОНІ-S=0,676., АРІ=38,7%, РМА=11,8%, РВІ=0,396.

Показники функціонального стану судин пародонта: проба Кулаженко=55с, ППК відповідає фізіологічній нормі. За біохімічними показниками: індекс АПІ=12,8, індекс П/Л=0,097.

Результати молекулярно-генетичних досліджень відносного рівня мРНК генів встановлено Cq Mean: HIF1 α =23,26, VEGFA=25,49, NOS3=N/A, PGK1=19,38, SDHA=26,21, LDHA=19,52, GUSB=26,07 (Cq.Std.Dev.<0,001) (рисунок 7.9).

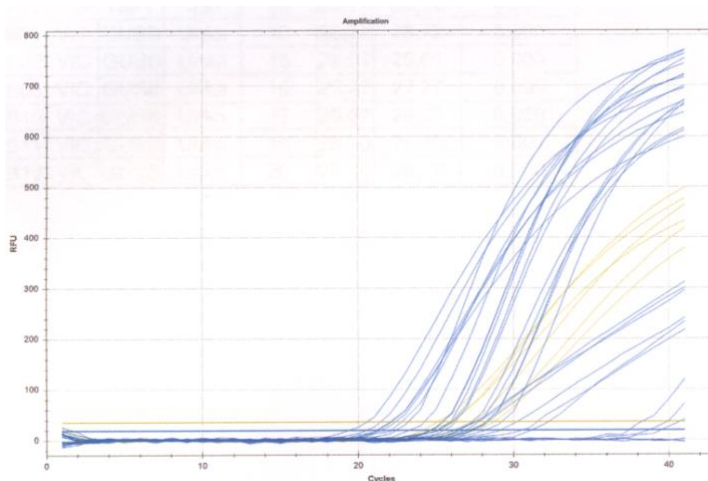


Рисунок 7.9 Графічне зображення ампліфікаційних циклів досліджуваних генів тканин пародонта хворого П. за допомогою методу ПЦР зі зворотною транскрипцією. Стан після лікування.

Рентгенологічно: кортикальний шар верхівок міжзубних перегородок став щільним; відмічається ущільнення кісткової тканини; відсутній остеопороз (рисунок 7.10, 7.11).



Рисунок 7.10 Ортопантомограма хворого П. Стан після лікування через 2 роки.



Рисунок 7.11 Рентгенограма фронтальної ділянки альвеолярних відростків нижньої щелепи хворого П. Стан після лікування через 2 роки.

Обстеження хворого у віддалених термінах спостереження клінічними, рентгенологічними та лабораторними дослідженнями підтвердило високу ефективність проведеного лікування за схемою корекції гіпоксії (рисунок 7.12).



Рисунок 7.12 Фотографія хворого П. Стан після лікування через 2 роки.

Висновки до розділу

1. При проведенні порівняльної оцінки клінічної ефективності лікування у віддалених термінах встановлено "стабілізацію" процесу в групах I, II та III основних підгруп у 94%, 94%, 88% хворих, на противагу контрольним підгрупам – 71%, 70%, 63% хворих, відповідно. Тобто, перевага застосування схеми корекції гіпоксії в комплексному лікуванні хворих всіх груп становить майже 25%, порівняно до стандартного способу. Встановлено покращення гігієнічного стану: ОНІ-S нижчий в основних підгрупах I, II та III груп на 30%, 25% та 27%,

порівняно між підгрупами ($\#p<0,05$), відповідно. Визначено значне зменшення рівня запалення, кровоточивості ясен, зменшення глибини карманів: індекс РМА нижчий в основних підгрупах I, II та III груп на 34%, 34% та 38%; індекс РВІ – на 39%, 40% та 41%; індекс СРІ – на 42%, 49% та 29%, порівняно між підгрупами ($\#p<0,05$), відповідно.

2. При проведенні порівняльної ефективності способів лікування за функціональними показниками: проба Кулаженко вища в основних підгрупах I, II та III груп на 25%, 13% та 38%; а індекс ІПК – 21%, 38% та 49%, порівняно між підгрупами ($\#p<0,05$), відповідно.

3. За віддаленими результатами встановлено позитивні зміни у зниженні ВРО та ПОЛ, підвищенні активності АОС у хворих. При проведенні порівняльної ефективності способів лікування за біохімічними показниками: рівень МДА нижчий в основних підгрупах I, II та III груп на 23%, 20% та 41%; а активність каталази вища на 37%, 28% та 40%, порівняно між підгрупами ($\#p<0,05$), відповідно.

4. Встановлено позитивний характер метаболічних перебудов із переходом на більш енергетично вигідний аеробний шлях біологічного окислення в динаміці комплексного лікування за біохімічними показниками. При цьому, рівень лактату нижчий в основних підгрупах I, II та III груп на 19%, 25% та 30%; а П/Л індекс вищий на 17%, 20% та 27%, порівняно між підгрупами ($\#p<0,05$), відповідно.

5. Отримані результати дають підставу вважати розроблений нами спосіб корекції гіпоксії більш ефективним, порівняно до загальноприйнятого, та рекомендувати його до застосування в комплексному лікуванні хворих із захворюваннями пародонта.

Результати розділу висвітленні у наступних наукових публікаціях автора:

Борисенко А. В. Характер змін прооксидантно-антиоксидантних та метаболічних маркерів в динаміці комплексного лікування хворих на хронічний катаральний гінгівіт та генералізований пародонтит / А. В. Борисенко, Т. М. Кучмеровська, І. А. Воловик // Современная стоматология. – 2018. – № 1(90). – С. 58-62.

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Аналіз наукових джерел вказує, що незважаючи на успіхи лікування стоматологічних захворювань, проблема захворювань пародонта є однією з найважливіших у сучасній стоматології та спонукає до необхідності розробки нових, оптимізованих методів лікування та профілактики [1, 21].

Дисертаційна робота присвячена вирішенню актуального питання стоматології – підвищення ефективності комплексного лікування хворих молодого віку із захворюваннями пародонта шляхом клініко-експериментального обґрунтування та розробки методу корекції гіпоксії у тканинах пародонта на основі використання озонотерапії та фармакологічної композиції.

В сучасній науковій літературі все більшої уваги в патогенезі розвитку запальних та дистрофічно-запальних захворювань пародонта приділяють місцевій гіпоксії та судинним порушенням [177, 193, 196, 199, 219].

Стан повноцінного кисневого забезпечення тканин відіграє одну з головних ролей в розвитку захворювань пародонта, характеру і динаміки їх перебігу, а також є важливою передумовою успішного лікування. Адже можливість якісної фізіологічної реалізації захисних механізмів всіх клітинних елементів пародонта визначається переважно кисень-залежними біохімічними процесами. Під впливом пародонтопатогенної флори запускаються запальні реакції, порушується стан судин мікроциркуляторного русла з розвитком дисфункції ендотелію судин та гемодинамічних порушень в тканинах [114, 154]. При цьому, гіпоксичні зміни супроводжуються інтенсифікацією процесів ВРО ліпідів та білків мембранних структур клітин, що призводить до поступового виснаження антиоксидантної системи захисту та зосередження великої кількості активних форм кисню, вільних радикалів та токсичних продуктів порушеного метаболізму [48, 109]. Ці фактори знижують захисні функції та резервні сили тканин пародонта, що робить їх більш вразливими до дії пародонтопатогенних факторів різного генезу.

Важливою передумовою успішного лікування захворювань пародонта є глибинне розуміння мультифакторності етіологічних та патогенетичних механізмів, що призводять до їх розвитку.

З кожним роком в пародонтологічну практику в комплекс лікувальних заходів вводяться багато нових методів і технологій [9, 14, 30, 41, 47, 83, 88, 132]. Однак, багато із запропонованих підходів мають очевидні недоліки і ряд небажаних побічних ефектів [12]. Поряд з цим, все актуальнішою стає проблема традиційної медицини щодо зниження чутливості мікроорганізмів до антибіотиків, формування їх резистентності, а також підвищення алергізації людей до різних фармакологічних препаратів [52, 57].

Найчастіше для лікування захворювань пародонта застосовують такі фармакологічні препарати, як антибактеріальні та протизапальні [56, 65, 68, 124, 125, 138, 164]. Сучасні антимікробні препарати різного спектру дії є одними із основних та досить ефективних засобів. Але, необхідно зазначити, що більшість із них, залежно від концентрації та часу експозиції, чинять певну цитотоксичну дію на клітини тканин пародонта і слизової оболонки ротової порожнини [54, 81]. Отже, постає потреба в застосуванні фармакологічних препаратів, які б не тільки якісно впливали на основні етіопатогенетичні ланки захворювання, але й призводили до повноцінного відновлення структури клітинних елементів тканин пародонта, ліквідації явищ гіпоксії, нормалізації всіх окисно-відновних біохімічних реакцій та метаболічно-енергетичних функцій.

Вищезазначене свідчить, що в лікуванні захворювань пародонта особливої уваги заслуговують препарати з антигіпоксичними, антиоксидантними та метаболічними властивостями [73, 76, 97, 116]. Поряд з цим, значний інтерес становлять фізіотерапевтичні методи лікування, зокрема озонотерапія, що характеризується досить широким спектром лікувальних ефектів [38, 59, 145].

Однак, дослідження цих напрямків досить суперечливі, а застосовувані методи корекції гіпоксії в лікуванні хворих недостатньо аргументовані і не завжди супроводжуються позитивним клінічним ефектом.

В даній дисертаційній роботі проведено визначення ефективності запропонованої схеми корекції гіпоксії, що включала застосування місцевої озонотерапії та розробленої фармакологічної композиції "Цитогексизол" [104, 105].

Враховуючи мету роботи та обсяг запланованих завдань, проведено клінічні, функціональні, лабораторні (біохімічні), молекулярно-генетичні, рентгенологічні, експериментальні цитологічні, експериментальні біохімічні дослідження та статистичний аналіз.

Методами експериментальних досліджень на цитотоксичність на культурі епітеліальних клітин *in vitro* у звичайних умовах встановлено: значний цитотоксичний вплив досліджуваних протимікробних препаратів Хлоргексидину і Метронідазолу в високих концентраціях на життєздатність клітин; антигіпоксичний препарат Цитофлавін є абсолютно нетоксичним і має виражену цитопротекторну дію в різних концентраціях та часі експозиції; обґрунтовано вибір оптимальних концентрацій протимікробного, протипротозойного, антигіпоксичного препаратів та їх співвідношень у новій запропонованій ФК "Цитогексизол", а також оптимального часу експозиції [17, 26, 121].

Методами експериментальних досліджень на цитотоксичність на культурі епітеліальних клітин *in vitro* за умов створення кобальт-індукованої гіпоксії встановлено, що розроблена ФК "Цитогексизол" має значні антигіпоксичні, цитопротекторні та відновлювальні властивості [18, 26, 120].

Експериментальні дослідження *in vivo* з визначення ефективності ФК "Цитогексизол", а також у порівнянні з відомим цитопротектором "Квертуліном", на лабораторних тваринах за умов експериментальної гіпоксії за біохімічними показниками тканин ясен демонструють наявність: незначних протизапальних властивостей у обох препаратів; значних антимікробних властивостей; значних антиоксидантних властивостей обох препаратів, але більших у ФК та більш позитивного метаболічного впливу ФК [24, 25, 108, 226].

Отримані результати експериментальних *in vitro* та *in vivo* досліджень ФК "Цитогексизол" демонструють значні антигіпоксичні, антиоксидантні, цитопротекторні, а також антимікробні та метаболічні властивості на тканини пародонта в умовах експериментальної гіпоксії. При її застосуванні практично нормалізується функціональний стан пародонта, що свідчить про позитивний пародонтопротекторний вплив.

У стоматологічному центрі НМУ імені О.О. Богомольця обстежено 109 пацієнтів молодого віку, серед них 47 (43,1%) чоловіків та 62 (56,9%) жінки. Обстежених було розподілено на клінічні групи за діагнозом: групу I склав 31 (28,4%) хворий із ХКГ; групу II – 40 (36,7%) хворих із ГП початкового ступеня, хронічного перебігу; групу III – 31 (28,4%) хворий із ГП I ступеня, хронічного перебігу; групу IV – 7 (6,5%) осіб з клінічно здоровим пародонтом. Кожну групу хворих, залежно від лікувальної схеми, рандомізовано розділено на основну (66 хворих) та контрольну (36 хворих) підгрупи. При цьому, інтенсивність ураження тканин пародонта у пацієнтів обох підгруп відповідного діагнозу статистично значимо не відрізнялися між собою до початку проведення лікування ($p > 0,5$).

Усім пацієнтам проведено комплексне обстеження за загальноприйнятою схемою, згідно "Протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності "Стоматологія терапевтична", МОЗ України" (2004). Ретельно вивчали скарги хворих стосовно ураження пародонта. Обстежували ротову порожнину, особливу увагу приділяли вивченню стану ясен: колір, консистенція, форма ясеневих сосочків, рельєф ясеневого краю, щільність прилягання, збереження цілісності зубоясеневого з'єднання, наявність та глибину ясенних чи пародонтальних кишень, рівень втрати клінічного прикріплення, характер і величину рецесії ясен. Ступінь кровоточивості ясен оцінювали за індексом РВІ, запальний процес в яснах оцінювали за допомогою індексу РМА, визначили пародонтальний індекс СРІ-ВООЗ. Для виявлення зубного нальоту використовували діагностичні барвники. Оцінювали рівень гігієни ротової порожнини індексом ОНІ-S та АРІ. Рівень інтенсивності карієсу зубів – індексом КПВ, визначали показник $КП_{a+пр.поверхонь}$. Проводили оцінку функціонального стану судин пародонта пробою за В. І. Кулаженком та індексом ІПК. Стан кісткової тканини альвеолярного відростка вивчали шляхом проведення рентгенологічного обстеження.

За біохімічними дослідженнями ротової рідини визначено: вміст МДА, активність каталази, індекс АПІ. Ферментативним методом визначено вміст лактату та пірувату, П/Л індекс.

Молекулярно-генетичними дослідженнями визначено рівень нормалізованої експресії генів HIF1 α , VEGFA, NOS3, PGK1, SDHA, LDHA у зразках тканин пародонта за допомогою методу ПЛР зі зворотною транскрипцією в режимі реального часу. Запропоновано та розраховано індекс компенсації гіпоксії HCl.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили за допомогою персонального комп'ютера із застосуванням прикладних програм Microsoft Excel 2010, StatSoft Statistica 10, IBM SPSS STATISTICS Base v 22., MedCalc. Для вибірок оцінювалась відповідність емпіричних розподілів нормальному закону (розподілення Гауса) за критеріями Колмогорова-Смірнова та Шапіро-Уїлка, що покладено в основу вибору статистичного критерію: t-критерій Ст'юдента, t-критерій Ст'юдента з поправкою Бонфероні; дисперсійний аналіз (ANOVA), U-критерій Манна-Уїтні, критерій Крускала-Уоліса, критерій Вілкоксона, дисперсійний аналіз за критерієм Фрідмана, критерій Фішера та χ^2 МакНемара, коефіцієнт кореляції Спірмена.

Отримані дані клінічних досліджень у хворих характеризуються: індекс КПа_{пр.поверхонь} в I групі становить 57%, в II – 66%, в III – 75%. При прогресуванні захворювань пародонта відмічаємо погіршення індексів гігієни, РМА та кровоточивості. Індекс ОНІ-S в I та II групі відповідає незадовільній гігієні, в III – поганій гігієні. Індекс АРІ в трьох групах відповідає незадовільній інтердентальній гігієні. Індекс ОНІ-S збільшується між I та II, II та III групами на 22% та 30%, відповідно. Індекс РМА в трьох групах відповідає середньому ступеню запалення та підвищується між I та II, II та III групами на 19,7% та 29,6%, індекс РВІ – на 29,8% та 29,1%, індекс СРІ – на 87,8% та 19,5%, відповідно.

За результатами функціональних досліджень визначаємо зниження показника проби Кулаженко між I та II, II та III групами на 29,2% та 15,1%, за індексом ІПК – на 16,1% та 15,4%, відповідно.

За даними біохімічних досліджень прооксидантно-антиоксидантної системи у хворих визначено: поступове підвищення рівня МДА між I та II, II та III групами на 29,8% та 18%, зниження активності каталази на 13,3% та 7,7%, зниження індексу АПІ на 34,3% та 22,3%, відповідно. Біохімічні показники

демонструють інтенсифікацію ВРО та ПОЛ на фоні виснаження АОС захисту в пародонті при прогресуванні захворювань, а також підкреслюють значний стрибок показників майже в 2 рази за рівнем МДА та активністю каталази саме між I та II групами, ніж між II та III групами.

Данні цих обстежень дають підставу припускати, що в результаті порушення динамічної рівноваги між ПОС та АОС, в сторону переважання першої, відбувається накопичення токсичних недоокислених продуктів ПОЛ та збільшення рівня АФК. Ці хімічні агенти, на фоні зниження кисневого забезпечення тканин пародонта, також можуть виступати, як індуктори активації експресії транскрипційного фактору HIF1 α та VEGF в умовах запалення та гіпоксії. Процеси запалення та гіпоксії безпосередньо відображаються на зміні енергетики та метаболізму його клітин на молекулярному рівні. Так, на думку Н. А. Колесової (1985), явища гіпоксії в тканинах пародонта спостерігаються вже на доклінічній стадії пародонтиту, посилюючись з розвитком захворювання, на противагу поглядам Н. В. Жижиної та О. О. Прохончукова (1981), які вважали, що явища гіпоксії при пародонтиті проявляються на більш пізніх етапах розвитку [42, 61].

За результатами молекулярно-генетичних досліджень судинні маркери, маркер гіпоксії та різних шляхів метаболізму демонструють досить складні механізми адаптаційних реакцій до запалення та гіпоксії на клітинному рівні при різних формах захворювань пародонта.

У хворих на ХКГ, порівняно до групи порівняння: рівень нормалізованої експресії HIF1 α підвищився в 1,4 рази, VEGFA знизився в 2,8 разів, переважає експресія HIF1 α над VEGFA, показник VEGFA/HIF1 α знизився в 3,9 разів, ендотеліальна NOS3 експресується у 54,8% хворих, рівень PGK1 знизився в 1,3 рази, SDHA знизився в 2,9 разів, а рівень LDHA підвищився в 1,2 рази, показник (PGK1+SDHA)/LDHA знизився в 2 рази. Відсоткові взаємовідносини маркерів змінюються: підвищуються HIF1 α та LDHA, знижуються VEGFA, PGK1 та SDHA. Індекс HSI відповідає низькому рівню.

У хворих на ГП початкового ступеня, порівняно до групи порівняння: рівень нормалізованої експресії HIF1 α підвищився в 6 разів, VEGFA статистично значимо не відрізняється, переважає експресія HIF1 α над VEGFA, показник VEGFA/HIF1 α знизився в 5,4 разів, NOS3 експресується у 65% хворих, рівень PGK1 підвищився в 1,2 рази, SDHA статистично значимо не відрізняється, рівень LDHA підвищився в 7,8 разів, показник (PGK1+SDHA)/LDHA знизився в 6,5 разів. Відсоткові взаємовідносини маркерів змінюються наступним чином: підвищуються HIF1 α та LDHA, знижуються VEGFA, PGK1 та SDHA. Індекс HCI відповідає дуже низькому рівню.

У хворих на ГП I ступеня, порівняно до групи порівняння: рівень нормалізованої експресії HIF1 α підвищився в 24,6 разів, VEGFA підвищився в 3,2 рази, переважає експресія HIF1 α над VEGFA, показник VEGFA/HIF1 α знизився в 7,7 разів, NOS3 експресується у 80,6% хворих, рівень PGK1 підвищився в 2,7 рази, SDHA статистично значимо не відрізняється, рівень LDHA підвищився в 15 разів, (PGK1+SDHA)/LDHA знижується в 7,4 разів. Відсоткові взаємовідносини змінюються наступним чином: підвищуються HIF1 α та LDHA, знижуються VEGFA, PGK1 та SDHA. Індекс HCI відповідає дуже низькому рівню.

Отримані результати молекулярно-генетичних досліджень за характером змін певним чином узгоджуються з гістохімічними дослідженнями тканин пародонта Н. В. Колесової (2001), в яких показано, що у нормі відсоткове співвідношення процесів дихання та гліколізу у гермінативних клітинах епітелію ясен становить 54,3% і 45,7% відповідно, а при розвитку генералізованого пародонтиту початкового-I, II та III ступеня співвідношення процесів дихання та гліколізу змінюється на користь переважання останнього: 43,2% до 56,8%, 37,5% та 62,5% та 38,5% та 61,5%, відповідно. Вона вважає, що ці дані свідчать про розвиток у тканинах пародонта гіпоксії, яка є одним з пускових механізмів розвитку каскаду реакцій ПОЛ, яке зумовлює розвиток альтеративних процесів та клінічних проявів генералізованого пародонтиту [62].

Зміни молекулярно-генетичних маркерів підтверджується і певними особливостями змін біохімічних маркерів окисно-відновних та метаболічно-

енергетичних процесів у ротовій рідині при різних формах захворювань пародонта. Отже, молочна кислота у хворих із прогресуванням захворювання поступового підвищувалась, на відміну від піровиноградної кислоти, яка поступово знижувалась: вміст лактату збільшується між I та II, II та III групами на 46% та 9%, вміст пірувату між I та II, II та III групами знижується на 8 та 23%, П/Л індекс знижується між I та II, II та III групами на 37,5% та 26,7%, відповідно. Це свідчить про більшу метаболічну напругу за показником лактату та П/Л індексом між I та II групами, а за показником пірувату – більша напруга між II та III.

Можна сказати, що отримані нами дані узгоджуються з дослідженнями ряду авторів, зокрема з думкою Г. Ф. Білоклицької (1996), що ступінь тяжкості та характер перебігу генералізованого пародонтиту корелює з вираженістю порушень процесів ВРО та балансом метаболітів системи піруват-лактат та циклу трикарбонових кислот в ротовій рідині хворих [4, 48].

Аналіз результатів досліджень показав, що за біохімічними показниками відбувається дисбаланс в системі ПОС та АОС в сторону підвищення ВРО, ПОЛ та поступового виснаження АОС захисту. Простежуються порушення метаболічних шляхів біологічного окислення в сторону зниження активності ферментів циклу Кребса, дихального ланцюгу, та переважання анаеробного гліколізу. За молекулярно-генетичними показниками – значно підвищується рівень експресії гіпоксія-індуцибельного фактору та його відсотковий вміст; незалежно від рівня експресії судинного ендотеліального фактору знижується його відсотковий вміст; підвищується частота виявлення експресії ендотеліальної NOS3; незалежно від рівня експресії PGK1 та SDHA відбувається значне зниження їх відсоткового вмісту; підвищується рівень експресії та відсотковий вміст лактатдегідрогенази.

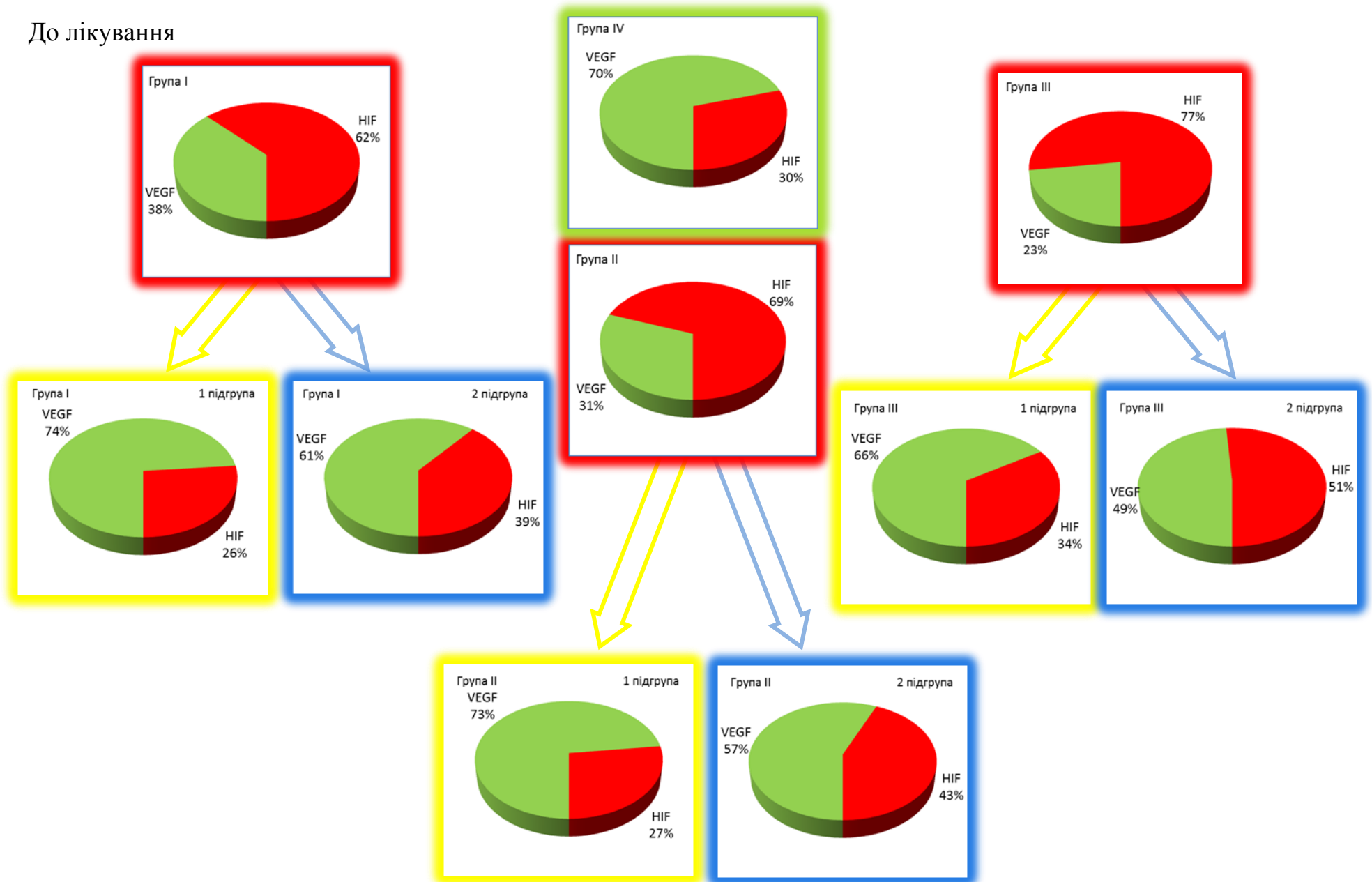
Оцінку ефективності комплексного лікування хворих на ХКГ та ГП початкового та I ступеня з використанням запропонованої схеми корекції гіпоксії, порівняно до стандартної схеми, проведено на підґрунті аналізу динаміки змін клінічних критеріїв, функціональних, біохімічних та молекулярно-генетичних досліджень. Загалом, результати досліджень встановили позитивний характер змін показників у хворих всіх груп в динаміці комплексного лікування. Зміни

мали спільні тенденції та однонаправлений характер, незалежно від способу лікування, але різний ступінь вираженості, залежно від способу лікування.

При проведенні порівняльної оцінки клінічної ефективності лікування в основних підгрупах всіх груп встановлено: більш ранні терміни ліквідації запалення; більший відсоток хворих зі станом "нормалізації"; кращі показники гігієнічного стану; більш низькі показники запалення та кровоточивості ясен; більш високі показники функціональних проб.

За результатами молекулярно-генетичних досліджень встановлено (рисунок 1) нормалізацію рівня експресії HIF1 α в тканинах пародонта у хворих I групи обох підгруп. В II та III групах рівень HIF1 α відразу після проведеного лікування не зміг нормалізуватись, але в основних підгрупах мав більш виражену тенденцію в 2 рази та 2,6 рази, відповідно. На нашу думку це може бути пов'язано з більш глибокими патогенетичними порушеннями у хворих на ГП, порівняно до хворих на ХКГ, що вимагає більшого часу на відновлення та нормалізацію структури і функцій. Встановлено важливу закономірність, що відразу після проведення лікування відбувається підвищення рівня експресії VEGF, незалежно від способу, що свідчить про виражені адаптаційні процеси, спрямовані на відновлення порушених функцій шляхом покращення кровообігу та оксигенації, а нормалізація рівня експресії, на нашу думку, відбувається в подальших термінах. Відсотковий вміст HIF1 α та VEGFA нормалізувався в основних підгрупах I та II груп; в контрольних підгрупах I, II груп та в основній підгрупі III групи має явну тенденцію. В контрольній підгрупі III групи показники стали кращими, але значно відрізнялись від норми. Рівень експресії NOS3 знижується в основних підгрупах на 70-80%, в контрольних лише на 30-33%. Встановлено нормалізацію (PGK1+SDHA)/LDHA в основних підгрупах I та II груп; мав явну тенденцію до нормалізації в основній підгрупі III групи та контрольній підгрупі I групи; в контрольних підгрупах II та III груп рівень підвищився, але значно відрізнявся від норми (рисунок 2). Індекс HSI досяг високого рівня в основних підгрупах всіх груп, середнього рівня – в контрольних підгрупах I та II груп, в контрольній підгрупі III групи – низького рівня (рисунок 3).

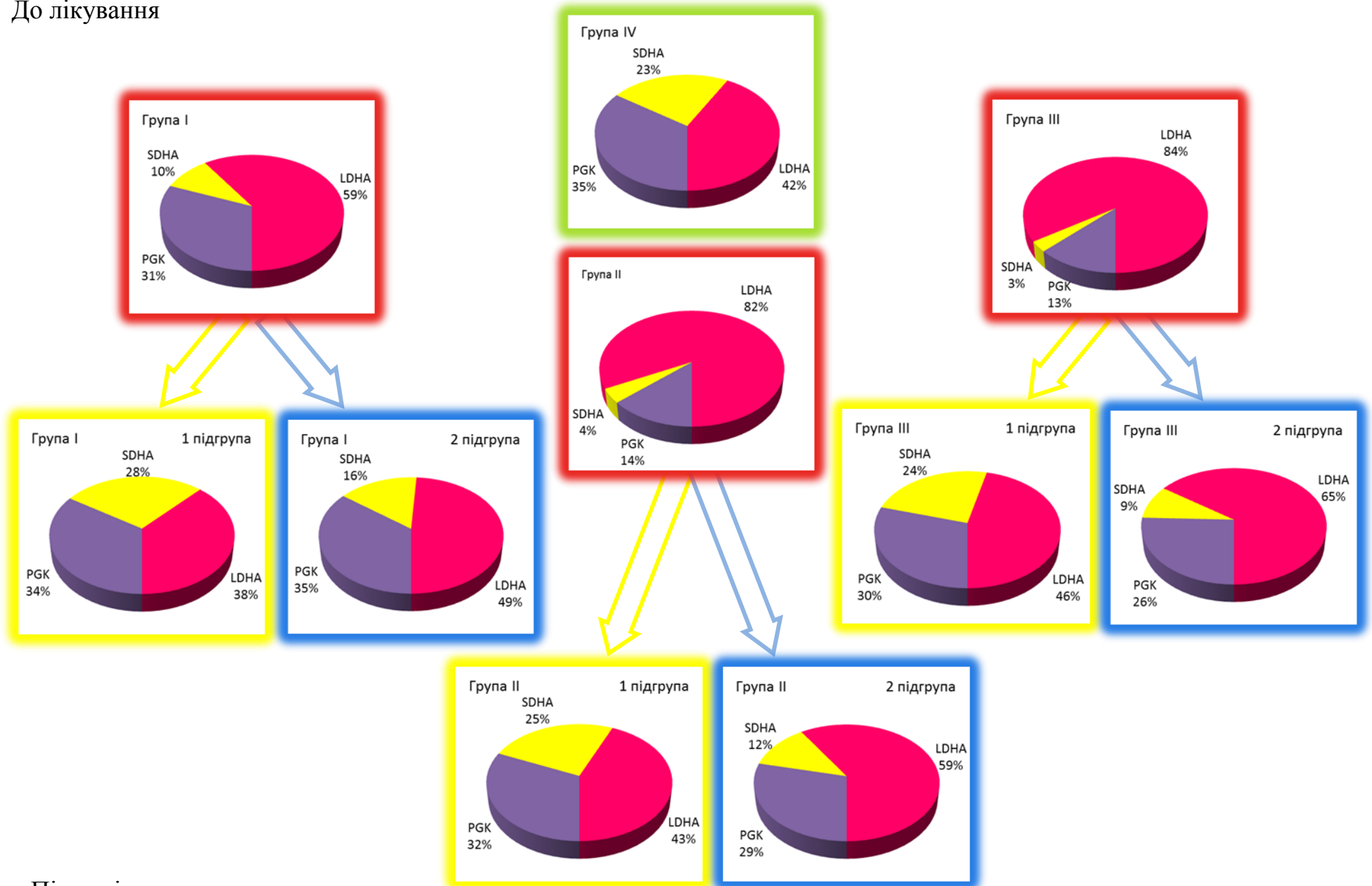
До лікування



Після лікування

Рисунок 1

До лікування



Після лікування

Рисунок 2

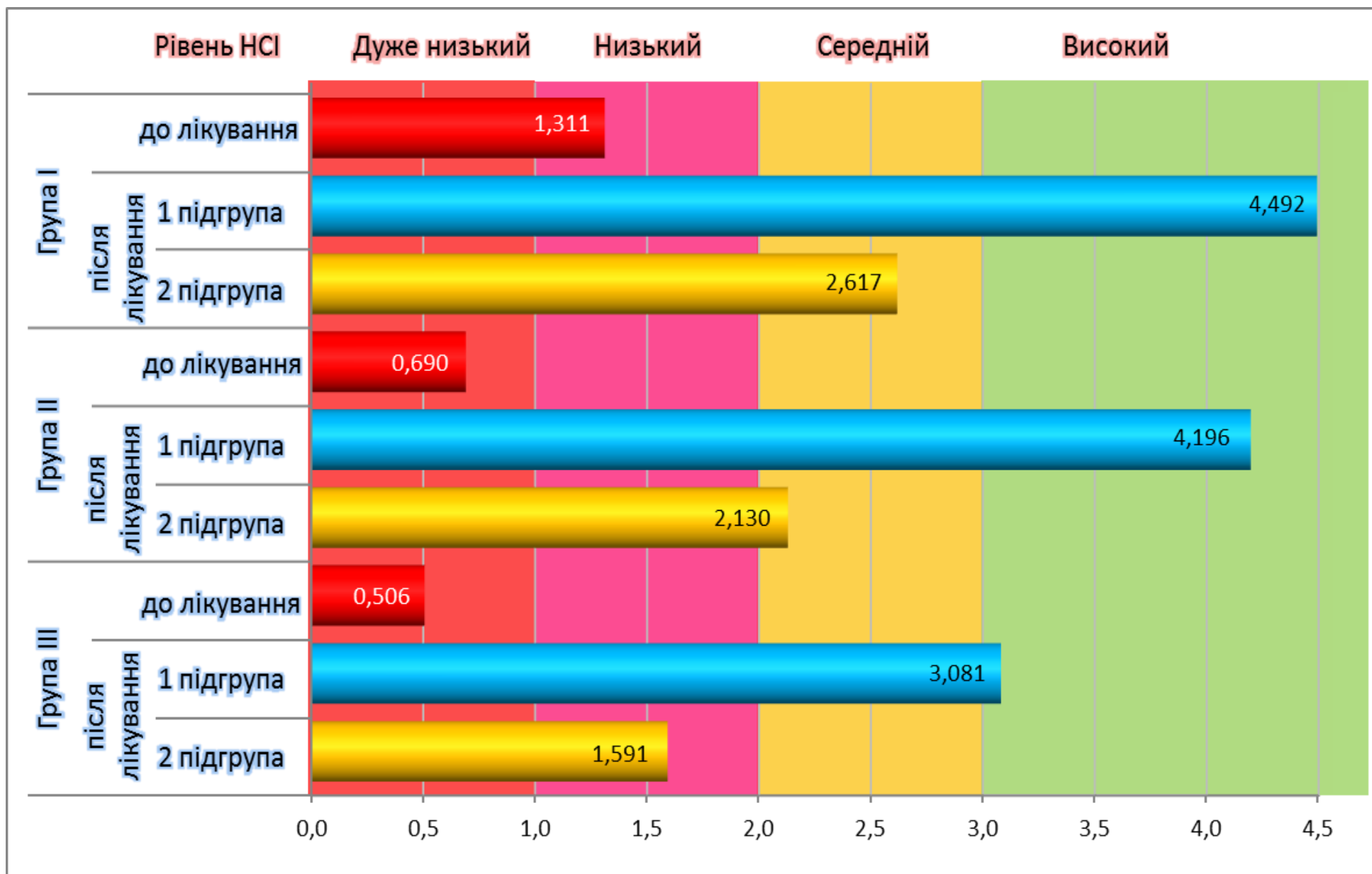


Рисунок 3

Аналізуючи дані, доцільно погодитись з поглядом Д.С.Саркісова (1984) та Н.В.Колесової (2001), що тривалість будь-якої хвороби, особливо хронічної, значно перевищує її наявні клінічні прояви у зв'язку з існуванням доклінічної і післяклінічної фази. І саме остання фаза характеризується розвитком на протязі ще певного часу після лікування повної нормалізації будови тканини [62, 119].

Встановлено позитивні зміни біохімічних показників прооксидантно-антиоксидантної системи: рівень МДА нормалізувався в обох підгрупах I, II груп та в основній підгрупі III групи; активність каталази та АПІ нормалізувалась в обох підгрупах I, II та III групах, але показники в основних підгрупах на 28-40% за активністю каталази та на 57-84% за АПІ вищі. Визначено дуже позитивні метаболічні зміни за біохімічними показниками в обох підгрупах I групи та основних підгрупах II та III груп, а в контрольних підгрупах II та III груп метаболічні маркери мали тенденцію до нормалізації.

Встановлено кореляційні взаємозв'язки між показниками клінічних, біохімічних та молекулярно-генетичних досліджень. Статистичний аналіз отриманих даних встановив сильний кореляційний зв'язок за критерієм Спірмена між рівнем МДА в ротовій рідині та відсотковим вмістом HIF1 α в тканинах пародонта; між вмістом лактату в ротовій рідині та відсотковим вмістом LDHA в тканинах пародонта; рівнем експресії HIF1 α та VEGFA; середньої та високої сили зв'язку між відсотковим вмістом HIF1 α , індексом КП_{а+пр.поверхонь} та індексом інтердентальної гігієни API.

Оцінка ефективності лікування хворих на ХКГ та ГП початкового-I ступеня у віддалені терміни спостереження проводилась на підґрунті клінічних, функціональних, рентгенологічних та біохімічних показників з урахуванням термінів загальної тривалості лікування, тривалості ремісій та стабілізації запального процесу в пародонті, частоти і характеру рецидивів.

Результати аналізу за клінічними та біохімічними показниками у віддалених термінах визначають явну позитивну динаміку, порівняно до вихідного рівня, при обох способах лікування. Але рівень змін у віддалені терміни, на відміну від найближчих, демонструє більш виражену залежність від способу лікування на користь схеми корекції гіпоксії.

При проведенні порівняльної оцінки клінічної ефективності лікування у віддалених термінах встановлено "стабілізацію" процесу в I, II та III групах основних підгруп у 94%, 94%, 88% хворих, відповідно, контрольних підгруп – у 71%, 70% , 63% хворих, відповідно.

Клінічна ефективність лікування хворих за запропонованою схемою (66 хворих) становить у найближчі та віддалені терміни 94% та 92%, тоді як за загальноприйнятою методикою (36 хворих) – 69% та 68%, відповідно.

Визначено кращі показники гігієнічного стану, більш низькі показники запалення та кровоточивості ясен в основних підгрупах, порівняно до контрольних. За оцінкою функціональних показників простежено більш значне підвищення стійкості капілярів та периферичного кровообігу в основних підгрупах. За результатами біохімічних досліджень встановлено позитивні зміни у зниженні ВРО та ПОЛ, підвищенні активності АОС у хворих основних підгруп всіх груп та контрольних підгруп I та II груп. За метаболічними показниками відмічаємо нормалізацію вмісту пірувату в обох підгрупах всіх груп; вміст лактату та П/Л індекс якісно нормалізувались тільки в основних підгрупах всіх груп.

Клінічна ефективність лікування хворих за запропонованою схемою (66 хворих) становить у найближчі та віддалені терміни 94 та 92%, тоді як за загальноприйнятою методикою (36 хворих) – 69% та 68%, відповідно.

Отже, віддалені результати лікування хворих свідчать про високу ефективність схеми корекції гіпоксії, що підтверджується подовженням термінів ремісії та тривалою стабілізацією запального та дистрофічно-запального процесу в пародонті.

Це дає підставу вважати запропоновану схему корекції гіпоксії більш ефективною та рекомендувати її до застосування в комплексному лікуванні хворих із захворюваннями пародонта. Дані, отримані в результаті проведених експериментальних та клініко-лабораторних досліджень, їх аналіз та співставлення у різні терміни динамічного спостереження у клініці дозволяють зробити ряд узагальнень та висновків. Основні з них наведено у висновках та практичних рекомендаціях дисертаційної роботи.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної науково-практичної задачі сучасної стоматології – підвищення ефективності комплексного лікування хворих молодого віку із захворюваннями пародонта шляхом клініко-експериментального обґрунтування та розробки методу корекції гіпоксії у тканинах пародонта на основі використання озонотерапії та фармакологічної композиції.

1. Встановлено особливості прояву гіпоксичних розладів, судинних порушень та метаболічних зрушень у хворих на хронічний катаральний гінгівіт та генералізований пародонтит початкового та I ступеня. Рівень експресії гіпоксія-індуцибельного фактору HIF1 α збільшується у хворих I групи із хронічним катаральним гінгівітом в 1,4 рази, II групи із генералізованим пародонтитом початкового ступеня – в 6 разів, III групи із генералізованим пародонтитом I ступеня – в 24,6 рази (* $p < 0,05$). При прогресуванні захворювання відсотковий вміст HIF1 α підвищується до 76% та значно переважає над судинним ендотеліальним фактором росту VEGFA. Частота підвищеної експресії ендотеліальної NO-синтази NOS3 зростає відповідно до прогресування захворювань пародонта: в I, II та III групах зустрічається в 54,8%, 65% та 80,6%, відповідно (* $p < 0,05$). Рівень нормалізованої експресії ферменту анаеробного гліколізу LDHA збільшується у хворих I групи в 1,2 рази, II – в 7,8 рази, III – в 15 разів (* $p < 0,05$).

2. Оцінка стану гіпоксії тканин пародонта за допомогою запропонованого індексу компенсації гіпоксії HSI показала, що у хворих I групи вона відповідає низькому рівню, II та III груп – дуже низькому рівню.

3. Встановлено середній та високий рівень коефіцієнту кореляції Спірмена між відсотковим вмістом гіпоксія-індуцибельного фактору в тканинах пародонта та клінічними індексами КП_{а+пр.поверхонь} в групах I, II та III зі значенням 0,70, 0,76, 0,71 ($p < 0,05$), відповідно; між HIF1 α в тканинах пародонта та API в групах I, II та III зі значенням 0,68, 0,70, 0,69 ($p < 0,05$), відповідно; між HIF1 α в тканинах

пародонта та біохімічним маркером оксидативного стресу МДА в групах I, II та III зі значенням 0,72, 0,79, 0,76 ($p < 0,05$), відповідно; між біохімічним показником лактатом в ротовій рідині та лактатдегідрогеназою в тканинах пародонта в групах I, II та III зі значенням 0,74, 0,81, 0,78 ($p < 0,05$), відповідно; між рівнем нормалізованої експресії HIF1 α та VEGFA в групах I, II та III зі значенням 0,70, 0,73, 0,72, відповідно ($p < 0,05$).

4. Обґрунтовано та розроблено нову фармакологічну композицію "Цитогексизол" для корекції гіпоксії в тканинах пародонта. Встановлено антигіпоксичні, цитопротекторні, антиоксидантні, протимікробні та метаболічні властивості композиції за умов експериментальної гіпоксії *in vitro* та *in vivo*.

5. Розроблено раціональну патогенетично спрямовану лікувальну схему корекції гіпоксії шляхом застосування озонотерапії та фармакологічної композиції "Цитогексизол" в комплексному лікуванні хворих на гінгівіт та генералізований пародонтит.

6. Висока ефективність запропонованої схеми корекції гіпоксії в комплексному лікуванні хворих на гінгівіт та генералізований пародонтит підтверджується позитивною динамікою клінічних, функціональних, біохімічних та молекулярно-генетичних показників у всіх групах обстежених. Зокрема, у хворих на генералізований пародонтит I ступеня рівень гігієни, індекс РМА, індекс кровоточивості, антиоксидантно-прооксидантний індекс, рівень експресії HIF1 α , LDHA та NOS3 кращі на 16%, 31%, 39%, 84%, 61%, 73% та 54%, відповідно, порівняно до стандартного методу лікування ($\#p < 0,05$).

7. Після проведеного лікування методом корекції гіпоксії індекс компенсації гіпоксії HSI став відповідати високому рівню компенсаторних реакцій на гіпоксію. На противагу, у хворих після застосування загальноприйнятих методів HSI також підвищився, але став відповідати у хворих на гінгівіт та ГП початкового ступеня – середньому рівню компенсації, а у хворих на ГП I ступеня – низькому рівню компенсації гіпоксії.

8. Проведене комплексне лікування запропонованим методом дозволило досягти тривалої клініко-рентгенологічної стабілізації патологічного процесу в тканинах пародонта при гінгівіті, генералізованому пародонтиті початкового та I ступеня у 94%, 94% та 88% хворих, відповідно.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для лікування хворих на хронічний катаральний гінгівіт та генералізований пародонтит початкового - I ступеня рекомендується включати в комплексну терапію запропоновану схему корекції гіпоксії. Це дає змогу в більш ранні терміни пригнітити запалення в тканинах пародонта та досягти стану "нормалізації" у більшого відсотка хворих у найближчі терміни спостереження, а також тривалої клініко-рентгенологічної стабілізації патологічного процесу в тканинах пародонта у віддалені терміни спостереження.

2. Для клінічного застосування запропонована фармакологічна композиція "Цитогексизол", яку готують *extempore*. Її склад: Хлоргексидин-КР (0,025% р-н), Метронідазол® (2,5 мг/мл), Цитофлавін® (амп), як 1:1:8, відповідно, на основі білої глини, до потрібної консистенції.

3. Методика комплексного лікування хворих із застосуванням схеми корекції гіпоксії, залежно від клінічної форми захворювань пародонта, представлена наступним чином.

Після проведення процедури професійної гігієни хворим на ХКГ призначають курс місцевої озонотерапії у вигляді ротових полоскань, ванночок та іригацій озонованою дистильованою водою з відправною барботажною концентрацією озону в озонокисневої суміші 1,5-7 мг/л по 400-450 мл тривалістю 5-10 хвилин один раз на добу. Курс лікування становить 3-7 процедур, залежно від вираженості запалення в тканинах пародонта.

Після проведення процедури професійної гігієни хворим на ГП призначають курс місцевої озонотерапії у вигляді ротових полоскань, ванночок та іригацій озонованою дистильованою водою з відправною барботажною концентрацією озону в озонокисневої суміші 1,5-7 мг/л по 400-450 мл тривалістю 5-10 хвилин один раз на добу, а також ФК "Цитогексизол", яку використовують для місцевого аплікаційного лікування у формі пасти на ясна та пародонтальні кармани, тривалістю аплікації 5-10 хвилин 1-2 рази на день. Курс лікування становить 3-10 процедур, залежно від вираженості запалення в тканинах пародонта.

4. Диференційований підхід щодо заходів та строків проведення підтримуючої терапії у хворих, залежно від клінічної форми захворювань пародонта, представлений наступним чином.

Хворим на ХКГ профілактичний курс озонотерапії із 3-7 процедур рекомендовано проводити один раз на рік.

Хворим на ГП початкового і I ступеня профілактичний курс із 3-10 процедур озонотерапії та 3-10 процедур одноразової аплікації на день ФК "Цитогексизол" рекомендовано проводити один раз у півроку.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Антоненко М. Ю. Наукове обґрунтування сучасної стратегії профілактики захворювань пародонта в Україні: автореф. дис. ... д-ра мед. наук Антоненко Марини Юріївни. – Полтава, 2012. – 41 с.
2. Базарнова М. А. Клиническое исследование крови / М. А. Базарнова, Т. Л. Сакун. – В кн.: Руководство по клинической лабораторной диагностике. – Ч. 2. – К.: Вища школа, 1982. – С. 35-52.
3. Безрукова И. В. Озонотерапия воспалительных заболеваний пародонта.// Пародонтология. – 2002. – №1. – С. 3-7.
4. Белоклицкая Г. Ф. Клинико-патогенетическое обоснование дифференцированной фармакотерапии генерализованного пародонтита: автореф. дисс. ... д. мед. наук: спец. 14.01.22 "Стоматология" / Г. Ф. Белоклицкая. – Киев, 1996. – 32 с.
5. Белоклицкая Г. Ф., Волинская Т. Б. Азбука ручного скейлинга. Пособие для врачей / Белоклицкая Г. Ф., Волинская Т. Б. – К. : КИТ, 2011. – 67 с.
6. Бизенкова М. К. Цитофлавин как препарат эффективной коррекции метаболических расстройств при гипоксии различного генеза. / М. К. Бизенкова, М.Г. Романцов, Г.А. Афанасьева и др. // Успехи совр. естествознания. – 2006. – № 4. – С. 28-29.
7. Бичкова М. С. Дія ліпофільних антиоксидантів у процесі перекисного окислення ліпопротеїнів низької густини *in vitro* / М.С. Бичкова, С.А. Щекатоліна, А.С. Контуш, С.В. Артьоменко // Одеський медичний журн. – 2002. – № 2(70).– С. 4-6.
8. Біда В. І. Вплив факторів ризику на довгострокові результати лікування пародонтиту / В. І. Біда, П. О. Гурин, Г. І. В'юн // ScienceRise: Medical Science.– 2016.– № 6(2).– С. 14-21.
9. Білоклицька Г. Ф. Оцінка клінічної ефективності модифікованої методики лікування запально-дистрофічних захворювань тканин пародонта з застосуванням ін'єкційної форми тромбоцитарної аутоплазми / Г. Ф. Білоклицька, О. В. Копчак //

Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2015. – Вип. 24(1). – С. 482-488.

10. Бобарикіна А.Ю. Експресія мРНК HIF-1a, HIF-2a та VHL у різних лініях клітин при гіпоксії / А. Ю. Бобарикіна, Д. О. Мінченко, І. Л. Опентанова та ін. // Український біохімічний журнал. – 2006. – №78(2). – С. 62-72.

11. Бойченко О. М. Перспективи використання антигіпоксантів метаболічної дії у стоматології/ О. М. Бойченко, К. С. Насанкіна, В. О. Костенко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА. – 2011. – Т. 11, Вип. 3(35). – С.145-150.

12. Борисенко А. В. Аналіз причин незадовільних результатів лікування генералізованого пародонтиту / А. В. Борисенко, Н. М. Ткачук, В. І. Сема, Ю. Є. Браун // Новини стоматології. – 2011. – № 2. – С. 80-85.

13. Борисенко А. В. Біохімічне обґрунтування комплексного лікування генералізованого пародонтиту науковцями кафедри терапевтичної стоматології Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця. / А. В. Борисенко // Стоматология: от науки к практике. – 2014. – № 1. – С. 12-20.

14. Борисенко А. В. Визначення антибактеріальної дії компонентів медикаментозної композиції з аргініном для лікування хворих із захворюваннями пародонта / А. В. Борисенко, О. С. Куваєв, Г. Л. Леснухіна, Г. В. Відерська // Вісник проблем біології і медицини. – 2016. – Вип. 2(3). – С. 306-311.

15. Борисенко А. В. Влияние применения кверцетина в комплексном лечении генерализованного пародонтита на показатели перекисного окисления липидов / А. В. Борисенко, А. Л. Чеснокова, Л. Ф. Осинская и др. // Проблемы медицины. – 1999. – №7-8. – С. 54-56.

16. Борисенко А. В. Использование витаминов А, Е, К в комплексном лечении пародонтоза: Автореф. дис... канд. мед.наук:14.01.22 / А. В. Борисенко; Нац. мед. ун-т им. А. А. Богомольца. – К., 1983. – 24 с.

17. Борисенко А. В. Обґрунтування використання нового засобу місцевої дії в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту (експериментальне дослідження) / А. В. Борисенко, Т. М. Кучмеровська, І. А. Воловик // Современная стоматология. – 2016. – № 2(81). – С. 116-119.

18. Борисенко А. В. Обґрунтування використання нового засобу місцевої дії в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту (експериментальне дослідження, частина 2) / А. В. Борисенко, Т. М. Кучмеровська, І. А. Воловик // Современная стоматология. – 2016. – № 3(82). – С. 32-35.

19. Борисенко А. В. Основні аспекти гіпоксично-метаболічного стану тканин порожнини рота при захворюваннях пародонту / А. В. Борисенко, Т. М. Кучмеровська, І. Г. Васильєва, О. С. Галанта, І. А. Воловик // Современная стоматология. – 2017. – № 3(87). – С. 32-35.

20. Борисенко А. В. Современные подходы в диагностике заболеваний пародонта у лиц молодого возраста / А. В. Борисенко, Л. Ф. Сидельникова, К. О. Мьялковский, И. А. Воловик // Fundamental and applied sciences today III / Материалы III международной научно-практической конференции. 22-23 мая 2014. – North Charleston, USA, 2014. – Том 3. – С. 52-55.

21. Борисенко А. В. Состояние стоматологического статуса у лиц молодого возраста в зависимости от наличия заболеваний пародонта / А. В. Борисенко, И. А. Воловик // Современная стоматология. – 2016. – № 1(80). – С. 28-34.

22. Борисенко А. В. Характер змін маркерів гіпоксично-метаболічного стану тканин пародонта в динаміці комплексного лікування хворих на хронічний катаральний гінгівіт та генералізований пародонтит / А. В. Борисенко, Т. М. Кучмеровська, І. Г. Васильєва, О. С. Галанта, І. А. Воловик // Современная стоматология. – 2017. – № 5(89). – С. 28-33.

23. Борисенко А. В. Характер змін прооксидантно-антиоксидантних та метаболічних маркерів в динаміці комплексного лікування хворих на хронічний катаральний гінгівіт та генералізований пародонтит / А. В. Борисенко, Т. М. Кучмеровська, І. А. Воловик // Современная стоматология. – 2018. – № 1(90). – С. 58-62.

24. Воловик І. А. Вплив дентальної пасти з цитофлавіном на стан пародонта у щурів з залізодефіцитною анемією / І. А. Воловик, А. В. Борисенко, А. П. Левицький // Інновації в стоматології. – 2016. – № 2(12). – С. 2-6.

25. Воловик І. А. Порівняльна пародонтопротекторна ефективність цитофлавіну і квертуліну у щурів з залізодефіцитною анемією / І. А. Воловик, А. В. Борисенко, А. П. Левицький // Вісник стоматології. – 2016. – № 3(96). – С. 2-6.

26. Воловик І. А. Фармакологічна композиція місцевої дії для корекції тканинної гіпоксії при комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит (експериментальне дослідження) / І. А. Воловик // Современная стоматология. – 2016. – № 5(84). – С. 86-89.

27. Волчегорский Н. А. Сравнительный анализ эффективности местного применения производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты в лечении хронического пародонтита / И. А. Волчегорский, Н. В. Корнилова, И. А. Бутюгин // Пародонтология. – 2010. – №4 – С. 55-60.

28. Гаврилов В. Б. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой / В. Б. Гаврилов, А. П. Гаврилова, Л.М. Мажуль // Вопр. мед. химии. – 1987. – Т. 33, № 1. – С. 118-122.

29. Ганичев В. В. Озон в современной стоматологии / В. В. Ганичев, Л. Д. Тондий, Ю.К. Сикало // Современная стоматология.– 2010. – № 3. – С. 26-27.

30. Герелюк В. І. Закритий кюретаж пародонтальної кишені та нехірургічна пародонтальна терапія як основи базової терапії патології пародонту / В. І. Герелюк, Т. І. Матвійків, М. М. Ільків // Современная стоматология. – 2017. – № 3. – С. 28-31.

31. Гирич С. В. Модификация метода определения активности каталазы в биологических субстратах // Лаб. диагностика. – 1999. – №4. – С. 45-46.

32. Горбачов В. І., Ковальов В. В. Нарушения нитроксидагической системы при травматическом повреждении головного мозга. Монография: РИО ИГИУВа, 2006. – 158 с.

33. Грохольский А. П. Назубные отложения: их влияние на зубы, околозубный ткани и организм / А. П. Грохольский, Н. А. Кодола, Т. Д. Центило. – К.:Здоровья, – 2000. – 160 с.

34. Данилевский Н. Ф. Систематика болезней пародонта // Вісник стоматології. – 1994. – № 1. – С. 17-21.
35. Данилевский Н. Ф. Структурно-метаболические основы развития клинических проявлений пародонтоза / Н. Ф. Данилевский, Н. А. Колесова // Стоматология. – 1980. – № 6. – С. 4-7.
36. Данилевський М. Ф. Терапевтична стоматологія. Том 3. Захворювання пародонта / М. Ф. Данилевський, А. В. Борисенко, А. М. Політун та ін. – К.: Медицина, 2008. – 616 с.
37. Денисюк О. М. Застосування бурштинової кислоти для посилення протигіпоксичного ефекту антигіпоксантив // Медична та клінічна хімія. – 2014. – Т. 16. – № 4. – С. 97.
38. Деньга О. В. Цитофотометрическая оценка эффективности озонотерапии в комплексном лечении больных генерализованным пародонтитом / О. В. Деньга, Ю. Г. Чумакова, А. А. Вишневская // Вісник стоматології. – 2012. – № 4. – С. 37-41.
39. Довганич О. В. Синглетно-киснева терапія у комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит / О. В. Довганич, В. І. Герелюк // Галицький лікарський вісник. – 2015. – Т. 22. – № 1. – С. 25-28.
40. Донець Д. Г. Озонотерапія в клініці внутрішніх хвороб // Фармакологія та лікар. токсикологія. – 2009. – № 2. – С. 9-14.
41. Дубина В. О. Клініко-патогенетичні підходи до нових способів лікування генералізованого пародонтиту / В. О. Дубина, П. М. Скрипников, Ю. І. Силенко, Г. М. Силенко, С. О. Чинчикова // Український стоматологічний альманах. – 2014. – № 4. – С. 66-69.
42. Жижина Н. В. Инициальная роль функциональных изменений сосудов пародонта в патогенезе пародонтоза / Н. В. Жижина, О. О. Прохончуков // Стоматология. – 1981. – № 4. – С. 81-86.
43. Зайко М. Н. Патологія: підручник / М. Н. Зайко, Ю. В. Биць, Г. М. Бутенко та ін.; за ред. М. Н. Зайка, Ю. В. Биця. – К.: Медицина, 2010. – 704 с.

44. Заменчик Т. В. Гипоксия как пусковой фактор развития эндотелиальной дисфункции и воспаления сосудистой стенки / Т. В. Заменчик, Л. Н. Рогова // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. XIX. – № 2. – С. 393-394.

45. Зарубина И. В. Современные представления о патогенезе гипоксии и ее фармакологической коррекции // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. – 2011. – Т. 9. – № 3. – С. 31-48.

46. Зарубина И. В., Шабанов П. Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. – СПб.: Н-Л, 2004. – 368 с.

47. Зубачик В. М. Досвід застосування низькоінтенсивного лазерного випромінювання для лікування запальних захворювань пародонту та слизової оболонки порожнини рота / В. М. Зубачик, Ю. В. Сулим // Новини стоматології. – 2009. – № 1. – С. 45-47.

48. Зубачик В. М. Мембранні механізми патогенезу та терапії запальних процесів пародонта: Автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.01.22 / В. М. Зубачик; Львів. нац. мед. ун-т ім. Д. Галицького. – Л., 2005. – 34 с.

49. Зубачик В. М. Патогенетичне значення дисфункції ендотелію судин мікроциркуляторного русла пародонту у формуванні та перебігу пародонтиту / В. М. Зубачик, Ю. Б. Різник // Современная стоматология. – 2013. – № 4. – С. 50-53.

50. Зубачик В. М. Роль оксиду азоту в гомеостазі тканин пародонта / В. М. Зубачик, Н. В. Яричківська // Буковинський медичний вісник. – 2016. – Т. 20. – № 2. – С. 194-198.

51. Иванов П. В. Антиоксидантная терапия в комплексном лечении пародонтита / П. В. Иванов, И. В. Маланьин, А. В. Стоматов, Ю. В. Грибовская // Фундаментал. иссл. – 2009. – №11. – С. 23-26.

52. Иманова Н. И. Побочные реакции при антибактериальной терапии / Н. И. Иманова // Клиническая антибиотикотерапия. – 2003. – № 5. – С. 12-16.

53. Іщенко Л. М. Валідація ПЛР-методики для діагностики лейкозу великої рогатої худоби / Л. М. Іщенко // Науковий вісник ЛНУВМБТ ім. С. З. Іжицького. – 2014. – Т. 16. – №2(59). – С. 95-102.

54. Какарькін А. Я. Вплив антиоксидантів на токсичність циклофосфаміду в експерименті / А. Я. Какарькін, А. П. Ковальчук, Т. В. Ткачук, Б. А. Ковальчук // Проблеми безперерв. мед. освіти та науки. – 2015. – № 4. – С. 60-62.
55. Камышников В. С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика. Справочник / В. С. Камышников. – Минск: Интерпрессервис, 2002. – С. 102-105.
56. Кашівська Р. С. Медикаментозне лікування хвороб пародонта. Групи препаратів, механізм їх дії, показання та протипоказання до використання. Частина V. Ферменти-кератолітики, антипротозойні препарати і кератопластики. / Р. С. Кашівська, Г. М. Мельничук, А. С. Мельничук, О. В. Базалицька // Галицький лікарський вісник. – 2014. – Т. 21. – № 2. – С. 127-132.
57. Кашівська Р. С. Медикаментозне лікування хвороб пародонта. Групи препаратів, механізм їх дії, показання та протипоказання до використання. Частина VII. Антибіотики / Р. С. Кашівська, Г. М. Мельничук, А. С. Мельничук, А. М. Кирилук // Галицький лікарський вісник. – 2014. – Т. 21. – № 4. – С. 122-128.
58. Клименко В. А. Озонотерапія в лікуванні гострого обструктивного бронхіту у дітей раннього віку. / В. А. Клименко, О. В. Давиденко // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – Т. 13. – № 2. – С. 81-83.
59. Ковач І. В. Динаміка зміни показників кровотоку у тканинах пародонту після застосування озонотерапії в осіб молодого віку / І. В. Ковач, М. В. Макаренко // Современная стоматология. – 2014. – № 4. – С. 30-34.
60. Колесова Н. А. Особенности корреляции показателей дыхания и гликолиза в тканях пародонта при пародонтозе / Н. А. Колесова // Стоматология: Республ. межвед. сб. – 1983. – Вып.18. – С. 18-21.
61. Колесова Н. А. Структурные основы дистрофических и воспалительных заболеваний пародонта: автореф. дис ... д-ра биол. наук. – М., 1985. – 43 с.
62. Колесова Н. В. Особливості альтерації і репаративної регенерації епітелію ясен при генералізованому пародонтиті та їхня фармакологічна корекція: автореф. дис ... канд. мед. наук: 14.01.22 / Н. В. Колесова ; Нац. мед. ун-т ім. О.О.Богомольця. — К., 2001. — 20 с.

63. Конторщикова К. Н. Регуляторные эффекты озона. // Нижегородский медицинский журнал. - 2003. - Приложение: "Озонотерапия" – С. 5-6.

64. Копчак А. В. Комплексне лікування відкритих переломів нижньої щелепи із застосуванням озонотерапії (клініко-експериментальне дослідження): Дис...канд.мед.наук: 145.01.22. – К., 2003. – 174 с.

65. Коритнюк О. Я. Застосування пародонтальних плівок з метронідазолом і міконазолом для лікування захворювань пародонту: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.22 / О. Я. Коритнюк ; Ін-т стоматології Київ. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П. Л. Шупика. — К., 2006. — 20 с.

66. Королюк М. А. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 44-67.

67. Костенко В. А. Антигипоксанта метаболічного діяння – перспективні засоби корекції окислювальних і репаративних процесів в тканинах / В. А. Костенко, Л. Ю. Глебова, Н. Н. Мельник и др. // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2003. – Т.3. – №1. – С.4-8.

68. Крилова О. В. Патогенетичне обґрунтування і клінічна ефективність застосування нестероїдних протизапальних препаратів у комплексній терапії хворих на генералізований пародонтит: автореф. дис. ... к.мед.н.: спец. 14.01.22 "Стоматологія" / О. В. Крилова. — Харків, 2011. — 23 с.

69. Левицкий А. П. Биологические функции β-каротина и применение каротиновых препаратов в стоматологии // Вісник стоматології.– 1996.– № 2(9).– С. 170-177.

70. Левицкий А. П. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: методические рекомендации / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко и др. – Одесса: КП ОГТ, 2010. – 16 с.

71. Левицкий А. П. Квертулин. Витамин Р, пребиотик, гепатопротектор / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская и др. – Одесса: КП ОГТ, 2012. – 20 с.

72. Левицкий А. П. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков: метод. рекомендации / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская и др. – К.: ГФЦ МЗУ, 2007. – 22 с.

73. Лемецкая Т. И. Влияние мексидола на мягкие ткани полости рта в условиях стоматологической патологии / Т. И. Лемецкая, Т. В. Сухова, Ю. А. Петрович / Стоматология. – 2008. – №6. – С. 31-35.

74. Леонтьев В. К. Оценка основных направлений развития стоматологии / В. К. Леонтьев, В. Т. Шестаков, В. Ф. Воронин. – М.: Мед. книга, 2003. – 280 с.

75. Лесиовская Е. Е. Антигипоксанты прямого действия – перспективные нейропротекторы /Е. Е. Лесиовская // Terramedica. – 2012. – № 4. – С. 49-57.

76. Литовченко І. Ю. Корекція порушень метаболізму при генералізованому пародонтиті стреспротекторними препаратами / І. Ю. Литовченко, Т. О. Петрушанко, Л. М. Тарасенко, Т. О. Дев'яткіна // Світ медицини та біології. – 2011. – № 4. – С. 103-106.

77. Лукьянова Л. Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции // Патол. физиол. и эксперим. тер. – 2011. – №1. – С. 3-19.

78. Лукьянова Л. Д. Современные проблемы гипоксии // Вестн. РАМН. – 2000. – №9. – С.3-12.

79. Лукьянова Л. Д. Энерготропное, антигипоксическое и антиоксидантное действие флавоноидов / Л. Д. Лукьянова, Э. Л. Германова, А. И. Лыско // Вестн. РАМН. – 2007. – №2. – С. 55-62.

80. Макаренко М. В. Динаміка біохімічних показників ротової рідини після застосування озонотерапії у пацієнтів молодого віку з генералізованим хронічним катаральним гінгівітом // Вісник стоматології. – 2014. – № 3. - С. 25-30.

81. Макаренко О. В. Експериментальне обґрунтування співвідношення антициклооксигеназної активності (цог-1/цог-2) за токсичними та терапевтичними ефектами перспективних НПЗЗ / О. В. Макаренко, О. А. Подплетня // Запорж. мед. журн. – 2006. – № 2. – С. 98-101.

82. Маланчук В. А, Копчак А. В. Озонокислородная терапия в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. Монография. – Киев., 2004. – 177 с.

83. Малик Н. Є. Оптимізація медикаментозного лікування хворих на хронічний генералізований пародонтит з застосуванням комбінації фторхінолонів та орнідазолу / Н. Є. Малик // Світ медицини та біології. – 2012. – № 1. – С. 85-88.

84. Матвеева А. И. Влияние хронического воспаления десны на напряжение кислорода в тканях пародонта / А. И. Матвеева, Т. В. Никитина // Стоматология. – 1973. – № 1. – С. 9-11.

85. Матвійчук Х. Б. Озонотерапія генералізованого пародонтиту у пацієнтів з ускладненнями виразкової хвороби дванадцятипалої кишки / Х. Б. Матвійчук, О. М. Сергієнко, В. І. Камінський // Буковинський медичний вісник. – 2015. – Т. 19. – № 1. – С. 105-107.

86. Мащенко И. С. Оценка минеральной плотности костных структур пародонта, минерального обмена и костного метаболизма у больных генерализованным пародонтитом / И. С. Мащенко, А. А. Гударьян // Вісник стоматології. – 2012. – № 2. – С. 52-58.

87. Мельничук А. С. Показники окисної модифікації білків та антиоксидантного захисту у ротовій рідині хворих на генералізований пародонтит з частковою втратою зубів / А. С. Мельничук, М. М. Рожко, Г. М. Ерстенюк // Новини стоматології. – 2012. – № 4. – С. 96-98.

88. Мельничук Г. М. Алгоритм виникнення й розвитку генералізованого пародонтиту та пародонтозу схема комплексного лікування генералізованого пародонтиту / Г. М. Мельничук, А. М. Політун, Л. Є. Ковальчук, Г. М. Ерстенюк // Современная стоматология. – 2013. – № 1. – С. 35-40.

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

90. Мельничук Г. М. Генералізований пародонтит і пародонтоз: маркери спадкової схильності, патогенетичні механізми метаболічних порушень та їх

комплексна корекція: автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.01.22 / Галина Михайлівна Мельничук ; Державна установа "Інститут стоматології АМН України". – О., 2008. – 33 с.

91. Мінцер О. П. Оброблення клінічних і експериментальних даних у медицині: навч. посібник / О. П. Мінцер, Ю. В. Вороненко, В. В. Власов. – К.: Вища школа, 2003. – 350 с.

92. Мінченко Д. О. Молекулярні механізми регуляції експресії генів за гіпоксії / Д. О. Мінченко, О. В. Губеня, К. І. Кубайчук, Т. В. Бакалець, Я. А. Гармаш та ін. // Біологічні студії. – 2013. – Т. 7. – № 1. – С. 159-176.

93. Николаева А. В. Экспериментальные дистрофии тканей пародонта / А. В. Николаева, Е. С. Розовская // БЭ-БИМ. – 1965. – Т. 60. – № 7. – С. 46-49.

94. Ніколішин А. К. Застосування антигіпоксантів у комплексній терапії генералізованого пародонтиту у пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги / А. К. Ніколішин, О. М. Бойченко // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2014. – Т. 14. – Вип. 1. – С. 18-21.

95. Новиков В. Е. Новые направления поиска лекарственных средств с антигипоксической активностью и мишени для их действия. / В. Е. Новиков, О. С. Левченкова // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Т. 76. – № 5. – С. 37-47.

96. Новикова М. А. Взаимосвязь свободнорадикального окисления липидов и антиоксидантной системы при заболеваниях пародонта / М. А. Новикова // Вісник стоматології. – 2011. – № 3. – С. 29-32

97. Новикова М. А. Местное применение композиции антиоксидантов с эссенциальными жирными кислотами в комплексном лечении больных генерализованным пародонтитом в стадии обострения / М. А. Новикова // Вісник стоматології. – 2010. – № 4. – С. 22-25.

98. Оковитый С. В. Антигипоксанты / С. В. Оковитый, А. В. Смирнов // Эксперим. и клин. фармакология. – 2001. – № 3. – С. 76-80.

99. Омаров И. А. Окислительный стресс и комплексная антиоксидантная энергокоррекция в лечении пародонтита / И. А. Омаров, С. Б. Болевич, Т. Н. Саватеева-Любимова и др. // Стоматология. – 2011. – Том 90. – № 1. – С. 10-17.

100. Опанасенко Г. В. Стан і способи фармакологічної корекції киснезалежних процесів у тканинах пародонта при тривалому іммобілізаційному стресі / Г. В. Опанасенко, Л. В. Братусь, Б. Л. Гавенаускас та ін. // Фізіологічний журнал. – 2013. – Т. 59. – № 1. – С. 17-24.

101. Ордян Л. Л. Влияние цитофлавина на метаболическую активность остеобластов и фибробластов / Л. Л. Ордян, В. Л. Попков, П. А. Галенко-Ярошевский // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – №9(114). – С.101-104.

102. Островский А. В. Биохимические показатели ротовой жидкости у больных хроническим катаральным гингивитом и генерализованным пародонтитом начальной-I и I степени // Вісник проблем біології та медицини. – 2014. – Вип. 2. – Том 2. – С. 56-58.

103. Парахонский А. П. Микробиология и патология биопленки полости рта // Современные наукоемкие технологии. – 2008. – № 2. – С. 49.

104. Патент України на корисну модель № 111618, Україна 03680, МПК (2016.01), А61К 6/00, А61К 31/00. Спосіб лікування хворих на генералізований пародонтит шляхом застосування озонотерапії та фармакологічної композиції "Цитогексизол" / Воловик І. А. – Опубл. 10.11.2016, Бюл. № 21.

105. Патент України на корисну модель № 112434, Україна 03680, МПК (2016.01), А61К 31/00, А61К 9/08. Фармакологічна композиція "Цитогексизол" / Воловик І. А. – Опубл. 12.12.2016, Бюл. № 23.

106. Перетягин С. П. Механизмы лечебного действия озона при гипоксии. Тез. Докл. I Всеросс. Науч- практ. конф. "Озон в биологии и медицине". – Н. Новгород, 1991. – С. 4-5.

107. Перова М. Д. Молекулярные аспекты патогенеза воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта / М. Д. Перова, М. Г. Шубич // Архив патологии. – 2006. – № 5. – С. 59-63.

108. Петренко А. А. Гастропротекторное действие оральных аппликаций цитофлавина у крыс с железodefицитной анемией / А. А. Петренко,

И. А. Воловик, А. П. Левицкий // Вісник морської медицини. – 2016. – № 3(72). – С. 37-41.

109. Подгаєцька О. Є. Загальні та місцеві особливості кисневого метаболізму при тяжкому іммобілізаційному стресі та їх роль в патогенезі пародонтиту / О. Є. Подгаєцька, В. І. Портніченко, В. І. Носар, І. М. Маньковська // Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія. – 2008. – Т. 53. – № 1. – С. 31-35.

110. Пожарицкая М. М. Эффективность применения препарата Коэнзим - Q10 в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта. / М. М. Пожарицкая, Е. В. Руднева, Т. Г. Симакова, И. В. Чилизубова // Пародонтология. – 2004. – № 2 (31). – С. 3-7.

111. Политун А. М. Нарушения гемомикроциркуляции у больных с воспалительными заболеваниями пародонта и пути ее нормализации // Стоматология: Республ. межвед. сб. – К., 1983. – Вып.18. – С. 21-25.

112. Протоколи надання стоматологічної допомоги. (Терапевтична стоматологія). – Х., Авіста-ВЛТ. – 2015. – 44 с.

113. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных (Применение пакета прикладных программ «Statistica») / О. Ю. Реброва – М.: «МедиаСфера». – 2002. – 305 с.

114. Різник Ю. Б. Вплив ендотеліну-1 – маркера дисфункції ендотелію на стан мікродинаміки тканин пародонту при генералізованому пародонтиті / Ю. Б. Різник // Современная стоматология. – 2015. – № 4. – С. – 38-41.

115. Різник Ю. Б. Стан гемомікроциркуляторного русла пародонту у хворих на генералізований пародонтит / Ю. Б. Різник // Практична медицина.– 2007.– Т.ХІІІ. – №1.– С. 92-93.

116. Рябоконт Є. М. Порівняльна оцінка використання кверцетиновмісних препаратів у лікуванні хворих на генералізований пародонтит 1-2 ступенів за показником перекисного окислення ліпідів - малонового діальдегіду / Є. М. Рябоконт, М. Б. Худякова, Ю. А. Черепинська // Український стоматологічний альманах. – 2010. – № 2(2). – С. 45-47.

117. Сажина О. С. Влияние различных режимов гипербарической оксигенации на клинико-функциональное состояние больных хроническим пародонтитом / О. С. Сажина, А. В. Павленко // Дентальн. технол. – 2008. – №1. – С. 17-19.

118. Сажина О. С. Гіпербарична оксигенація у комплексному лікуванні дистрофічно-запальних захворювань пародонта: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.22 / О. С. Сажина // Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П.Л.Шупика. – 2009. – 19 с.

119. Саркисов Д. С. О сущности так называемых бессимптомных периодов болезни // Архив патологии. – 1984. – №8. – С. 3-11.

120. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 67883. Стаття "Обґрунтування використання нового засобу місцевої дії в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту (експериментальне дослідження, частина 2)" / І. А. Воловик, А. В. Борисенко, Т. М. Кучмеровська. – Дата реєстрації 20.09.2016.

121. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 67884. Стаття "Обґрунтування використання нового засобу місцевої дії в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту (експериментальне дослідження)" / І. А. Воловик, А. В. Борисенко, Т. М. Кучмеровська. – Дата реєстрації 20.09.2016.

122. Семенюк Г. Д. Стан інтенсивності окислювальної модифікації білків та активності антиоксидантних ферментів у ротовій рідині хворих на генералізований пародонтит / Г. Д. Семенюк, Г. М. Мельничук, Г. М. Ерстенюк // Архив клінічної медицини. – 2013. – № 2. – С. 68-71.

123. Серебровская Т. В. Гипоксия-индуцибельный фактор: роль в патофизиологии дыхания // Український пульмонологічний журнал. – 2005. – №3. – С. 77-81.

124. Сидельникова Л. Ф. Клинические аспекты применения геля «Метрогил-дента» в комплексном лечении больных с воспалительными и деструктивно-воспалительными заболеваниями пародонта и слизистой оболочки полости рта // Современная стоматология. – 2002. – №2. – С. 56-58.

125. Сідельнікова Л. Ф. Обґрунтування використання нестероїдних протизапальних препаратів на етапах лікування хворих із захворюваннями пародонта / Л. Ф. Сідельнікова, Ю. Г. Коленко // Новини стоматології. – 2012. – №2. – С. 27-31.

126. Сомова Л. М. Оксид азота как медиатор воспаления / Л. М. Сомова, Н. Г. Плехова // Вестн. ДВО РАН. – 2006. – № 2. – С. 77-80.

127. Сорокина С. Р. Использование озонированных растворов в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта: Автореф. дис. ...канд.мед.наук. – Тверь, 1997. – 21 с.

128. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С. 66-68.

129. Танкибаева Ж. Г. Обоснование озонотерапии в комплексном лечении генерализованного пародонтита: Автореф. дис. ...канд.мед.наук. – Алматы, 1998. – 25 с.

130. Тондій Л. Д. Методики озонотерапії./ Л. Д. Тондій, В. В. Ганічев // Методичні рекомендації. – Київ. – 2001. – 23 с.

131. Трофимов Д. Ю. Разработка комплекса тест-систем на основе ОТ-ПЦР в режиме реального времени для определения цитокинового профиля в мононуклеарных клетках крови и синовиальной жидкости при ревматоидном артрите / Д. Ю. Трофимов, О. В. Бурменская, Е. И. Батенева, Л. П. Алексеев и др. // Медицинская иммунология. – 2008. – Т.10. – №6. – С. 563-570.

132. Трубка І. О. Лікування катарального гінгівіту з використанням антигомотоксичної терапії / І. О. Трубка, О. В. Дементьєва, О. О. Кокарь // Патологія. – 2010. – Т. 7. – № 1. – С. 105-106.

133. Хоменко Л. О. Терапевтична стоматологія дитячого віку / Л. О. Хоменко, О. І. Остапко, О. Ф. Кононович, В. І. Шматко, Ю. Б. Чайковський, Н. О. Савичук, Н. В. Біденко; ред.: Л. О. Хоменко; Нац. мед. ун-т ім. О.О.Богомольця. – К. : Книга плюс, 1999. – 525 с.

134. Цитофлавин (Cytoflavin). Инструкция по применению препарата. Регистрационный номер: Р №003135/01 от 21.11.2008 / ООО «НТФФ Полисан», РФ, С.-Петербург.

135. Чайковська І. В. Роль мікроорганізмів у виникненні й розвитку хвороб пародонта // Український стоматологічний альманах. – 2005. – № 5. – С. 14-17.

136. Чайковська І. В. Роль порушень метаболізму оксид азоту в патогенезі хронічного генералізованого пародонтиту // Арх. клін. та експерим. мед. – 2008. – Т. 17. – № 2. – С. 226-228.

137. Чумакова Ю. Г. Оценка эффективности препарата "Тантум Верде" в комплексном лечении заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта / Ю. Г. Чумакова, Л. Н. Трояненко, Н. Н. Голубкова // Современная стоматология. – 2010. – № 3. – С. 55-58.

138. Чумакова Ю. Г. Сравнительная оценка антимикробной активности препаратов на основе хлоргексидина на микрофлору пародонтальных карманов / Ю. Г. Чумакова, Д. И. Бороденко // Современная стоматология. – 2016. – № 2. – С. 33-37.

139. Agis H. Prolyl hydroxylase inhibitors increase the production of vascular endothelial growth factor by periodontal fibroblasts / H. Agis, G. Watzek, R. Gruber // J Periodontal Res. – 2012. – Vol. 47. – № 2. – P. 165-173.

140. Ainamo J. Development of the World Health Organization (WHO) community periodontal index of treatment needs (CPITN) / J. Ainamo, D. Barmes, T. Cutress, J. Martin // Int. Dent. J. – 1982. – Vol. 32. – P. 281-291.

141. Artese L. Immunoexpression of angiogenesis, nitric oxide synthase, and proliferation markers in gingival samples of patients with aggressive and chronic periodontitis / L. Artese, A. Piattelli, de L. A. Gouveia Cardoso, J. A. Shibli // Journal of Periodontology. – 2010. – Vol. 81. – № 5. – P. 718-726.

142. Bentovim L. HIF1 α is a central regulator of collagen hydroxylation and secretion under hypoxia during bone development / L. Bentovim, R. Amarilio, E. Zelzer // Development. – 2012. – Vol. 139. – № 23. – P. 4473-4483.

143. Bergmeyer H. U. Methods of Enzymatic Analysis / H. U. Bergmeyer (Ed.). – New York: Academic Press Inc. – 1963. – p. 1064.

144. Bochkov V. N. Oxidized phospholipids stimulate angiogenesis via induction of VEGF, IL8, COX2 and ADAMTS1 metalloprotease, implicating a novel role for lipid oxidation in progression and destabilization of atherosclerotic lesions /

V. N. Bochkov, M. Philippova, O. Oskolkova [et al.] // *Circ. Res.* – 2006. – Vol. 99. – № 8. – P. 900-908.

145. Brauner A. Clinical studies of therapeutic results from ozonized water for gingivitis and periodontitis / A. Brauner // *Zahnartztl.Prax.* – 1999. – Vol. 42. – № 2. – P. 48-50.

146. Ceceva I. Monitoring disturbance of oxidation in the gingival / I. Ceceva. – Brno: University J. E. Purkyne. – 2009. – p.171.

147. Cheng K. J. The role of hypoxia inducible factor in nasal inflammations. / K. J. Cheng, Y. Y. Bao, S. H. Zhou // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2016. – Vol. 20. – № 24. – P. 5067-5076.

148. D’Aiuto F. Oxidative Stress, Systemic Inflammation and Severe Periodontitis / F. D’Aiuto, L. Nibali, M. Parkar, K. Patel, J. Suvan, N. Donos // *Dent. Res.* – 2010. – Vol. 89. – № 11. – P. 1241-1246.

149. Duval E. Hypoxia inducible factor 1 alpha down-regulates type i collagen through Sp3 transcription factor in human chondrocytes. / E Duval, M. Bouyoucef, S. Leclercq, C. Baugé, K. Boumédiene // *IUBMB Life.* – 2016. – Vol. 68. – № 9. – P. 756-763.

150. Eberhardt H. G. The Efficacy of Ozone Therapy as an antibiotic / H. G. Eberhardt // *Ozone in medicine. Proceedings of the Eleventh Ozone World Congress.* – San-Francisco – 1993. – P. 18-31.

151. Eckert A. W. Coexpression of hypoxia-inducible factor-1a and glucose transporter-1 is associated with poor prognosis in oral squamous cell carcinoma patients / A. W. Eckert, M. H. W. Lautner, A. Schutze // *Histopathology.* – 2011. – Vol. 58. – P. 1136-1147.

152. Elkis J. M. Structure of factor inhibiting hypoxia-inducible factors (HIF) reveals mechanism of oxidative modification of HIF-1./ J. M. Elkis, K. S. Hewitson, L. A. McNeil [et al.] // *The Journal of Biological Chemistry.* – 2003. – № 278. – P. 1802-1806.

153. Goel R. K. Cobalt chloride induced cytotoxic cerebral hypoxia: A new experimental model to study neuroprotective effect / R. K. Goel, P. Bagga // *J. Pharm. Educ. Res.* – 2010. – Vol. 1. – № 2. – P. 88-95.

154. Gözl L. Hypoxia and *P. gingivalis* synergistically induce HIF-1 and NF- κ B activation in PDL cells and periodontal diseases. / L. Gözl, S. Memmert, B. Rath-Deschner, A. Jäger, T. Appel, G. Baumgarten, W. Götz, S. Frede // *Mediators Inflamm.* – 2015. – P. 438-485.

155. Grenn J. The simplified oral hygiene index / J. Grenn, J. Vermillion // *J. Am. Dent. Assoc.* – 1964. – Vol. 68. – P. 7-10.

156. Grudianov A. I. Comparison of antibacterial efficacy of 1 and 25% concentration of Metrogil-denta for inflammatory periodontal disease treatment / A. I. Grudianov, V. V. Ovchinnikova, N. A. Dmitrieva // *Stomatologiya (Russian)*. – 2006. – Vol. 85. – № 4. – P. 26-29.

157. Hatfield K. J. Hypoxia increases HIF-1 α expression and constitutive cytokine release by primary human acute myeloid leukaemia cells // K. J. Hatfield, S. L. Bedringsaas, A. Rynningen, B. T. Gjertsen, Ø. Bruserud // *Eur. Cytokine Netw.* – 2010. – Vol. 21. – № 3. – P. 154-164.

158. Hou C. Effect of hypoxia on the expression of HIF-1 α and VEGF in human periodontal ligament cells in vitro / C. Hou, K. L. Tang, P. S. Yang, P. P. Zhang, J. Sun, S. Li // *Shanghai Kou Qiang Yi Xue.* – 2010. – Vol. 19. – № 3. – P. 329-334.

159. Hsiao P. C. Hypoxia inducible factor-1 α gene polymorphism G1790A and its interaction with tobacco and alcohol consumptions increase susceptibility to hepatocellular carcinoma / P. C. Hsiao, M. K. Chen, S. C. Su [et al.] // *J Surg Oncol.* – 2010. – Vol. 102. – P. 163-169.

160. Hu C. J. Differential roles of hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α) and HIF-2 α in hypoxic gene regulation / C. J. Hu, L. Y. Wang, L. A. Chodosh [et al.] // *Molecular and Cellular Biology.* – 2003. – Vol. 24. – P. 9360-9374.

161. Huang L. E. Hypoxia-inducible factor and its biomedical relevance / L. E. Huang, H. F. Bunn // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278. – P. 19575-19578.

162. Hubbi M. E. Regulation of cell proliferation by hypoxia-inducible factors. / M. E. Hubbi, G. L. Semenza // *Am J Physiol Cell Physiol.* – 2015. – Vol. 309. – № 12. – P. 775-782.

163. Hujoel P. P. Periodontal disease and coronary heart disease risk / P. P. Hujoel, M. Drangsholt, C. Spiekerman, T. A. DeRouen // JAMA. – 2000. – Vol. 284. – P. 1406-1410.
164. Karpiński T. M. Chlorhexidine--pharmaco-biological activity and application / T. M. Karpiński, A. K. Szkaradkiewicz // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2015. – Vol. 19. – № 7. – P. 1321-1326.
165. Kaya A. O. Hypoxia inducible factor-1 alpha and carbonic anhydrase IX overexpression are associated with poor survival in breast cancer patients / A. O. Kaya, N. Gunel, M. Benekli // J BUON. – 2012. – Vol. 17. – P. 663-668.
166. Ke Q. Hypoxia-inducible-factor-1 (HIF-1) / Q. Ke, M. Costa // Molecular Pharmacology. – 2006. – Vol. 70. – № 5. – P. 1469-1480.
167. Kenneth N. S. Regulation of gene expression by hypoxia / N. S. Kenneth, S. Rocha // Biochemical Journal. – 2008. – Vol. 414. – P. 19-29.
168. Kim J. W. HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: A metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia / J. W. Kim, I. Tchernyshyov, G. L. Semenza, C. V. Dang // Cell Metabolism. – 2006. – Vol. 3. – P. 177–185.
169. Kim Y. S. Nicotine and lipopolysaccharide stimulate the production of MMPs and prostaglandin E2 by hypoxia-inducible factor-1 α up-regulation in human periodontal ligament cells. / Y. S. Kim, S. I. Shin, K. L. Kang, J. H. Chung, Y. Herr, W. J. Bae, E. C. Kim // J Periodontal Res. – 2012. – Vol. 47. – № 6. – P. 719-728.
170. Koh M. Y. HIF-1 regulation: not so easy come, easy go. / M. Y. Koh, T. R. Spivak-Kroizman, G. Powis // Trends in Biochemical Sciences. – 2008. – Vol. 33. – № 11. – P. 526–533.
171. Koivunen P. Hypoxia-inducible factor prolyl 4-hydroxylase inhibition in cardiometabolic diseases. / P. Koivunen, R. Serpi, E. Y. Dimova // Pharmacol Res. – 2016. – Vol. 114. – P. 265-273.
172. Kom J. H., Park M. Y. , Kim C. N. Expression of endothelial cell-specific molecule-1 regulated by hypoxia inducible factor-1 α in human colon carcinoma: impact

of ESM-1 on prognosis and its correlation with clinicopathological features / J. H. Kom, M. Y. Park, C. N. Kim // *Oncol Rep.* – 2012. – Vol. 28. – P. 1701-1708.

173. Kong D. Curcumin inhibits cobalt chloride-induced epithelial-to-mesenchymal transition associated with interference with TGF- β /Smad signaling in hepatocytes / D. Kong, F. Zhang, J. Shao, L. Wu, X. Zhang, L. Chen, Y. Lu, S. Zheng // *Lab. Invest.* – 2015. – Vol. 95. – № 11. – P. 1234-1245.

174. Konisti S. Hypoxia – a key regulator of angiogenesis and inflammation in rheumatoid arthritis / S. Konisti, S. Kiriakidis, E. M. Paleolog // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2012. – Vol. 8. – P. 153-162.

175. Kshitish D. The use of ozonated water and 0.2% chlorhexidine in the treatment of periodontitis patients: A clinical and microbiologic study. / D. Kshitish, V. K. Laxman // *Indian J Dent Res.* – 2010. – Vol. 21. – P. 341–348.

176. Lange D. E. Über die Anwendung und die Korrelation verschiedener Gingivitis- und Plaque- Indices / D. E. Lange, H. Lübbert, W. Alai-Omid // *Deutsch Zahnärztl Z.* – 1974. – Vol. 28. – P. 1239-1246.

177. Lappin D. F. Inducible nitric oxide synthase expression in periodontitis / D. F. Lappin, M. Kjeldsen, L. Sander [et al.] // *J. Periodontal. Res.* – 2000. – Vol. 35. – № 6. – P. 369-373.

178. Lee J. D. Increased expression of hypoxia-inducible factor-1 α and metallothionein in varicocele and varicose veins / J. D. Lee, C. H. Lai, W. K. Yang, T. H. Lee // *Phlebology.* – 2012. – Vol. 27. – P. 409–415.

179. Lee J. W. Hypoxia-inducible factor (HIF-1) α : its protein stability and biological functions / J. W. Lee, S. H. Bae, J. W. Jeong, S. H. Kim, K. W. Kim // *Experimental and Molecular Medicine.* – 2004. – Vol. 36. – № 1. – P. 1-12.

180. Lee S. S. Hypoxia inducible factor-1 α expression in areca quid chewing-associated oral squamous cell carcinomas / S. S. Lee, C. H. Tsai, S. F. Yang, Y. C. Ho, Y. C. Chang // *Oral Dis.* – 2010. – Vol. 16. – P. 696-701.

181. Li J. P. Lipopolysaccharide and hypoxia-induced HIF-1 activation in human gingival fibroblasts. / J. P. Li, F. Y. Li, A. Xu, B. Cheng, S. W. Tsao, M. L. Fung, W. K. Leung // *J Periodontol.* – 2012. – Vol. 83. – № 6 – P. 816-824.

182. Liang X. Hypoxia inducible factor- α expression correlates with vascular endothelial growth factor-C expression and lymphangiogenesis/angiogenesis in oral squamous cell carcinoma / X. Liang, D. Yang, J. Hu, X. Hao, J. Gao, Z. Mao // *Anticancer Res.* – 2008. – Vol. 28. – P. 1659-1666.

183. Lim C. S. Hypoxia-inducible factor pathway and diseases of the vascular wall / C. S. Lim, S. Kiriakidis, A. Sandison, E. M. Paleolog, A. H. Davies // *Journal of vascular surgery.* – 2013. – Vol. 58. – № 1. – P. 219-230.

184. Lin C. S. Independent Prognostic Value of Hypoxia-inducible Factor 1-alpha Expression in Small Cell Lung Cancer / C. S. Lin, T. C. Liu, M. T. Lee, S. F. Yang, T. C. Y. Tsao // *Int J Med Sci.* – 2017. – Vol. 14. – № 8. – P. 785-790.

185. Lin P. Y. Expression of hypoxia-inducible factor-1 α is significantly associated with the progression and prognosis of oral squamous cell carcinomas in Taiwan / P. Y. Lin, C. H. Yu, J. T. Wang, H. H. Chen, S. J. Cheng, M. Y. P. Kuo, C. P. Chiang // *J Oral Pathol Med.* – 2008. – Vol. 37. – P. 18-25.

186. Livak K. J. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2- $\Delta\Delta$ Ct method / K. J. Livak, T. D. Schmittgen // *Methods.* – 2001. – Vol. 25. – P. 402-408.

187. Massler M. The P-M-A-index of gingivitis / M. Massler, I. Schour // *J. Dent. Res.* – 1949. – Vol. 28. – P. 684.

188. Masson N. HIF prolyl and asparaginyl hydroxylases in biological response to intracellular O₂ levels./ N. Masson, P. J. Ratcliffe // *Journal of Cell Science.* – 2003. – Vol. 116. – P. 3041-3049.

189. Mc Daniel D. K. Emerging roles for noncanonical nf-kb signaling in the modulation of inflammatory bowel disease pathobiology / D. K. Mc Daniel, K. Eden, V. M. Ringel, I. C. Allen // *Inflamm. bowel dis.* – 2016. – Vol. 22. – № 9. – P. 2265-2279.

190. Minchenko A. Regulation of endothelin-1 gene expression in human microvascular endothelial cells by hypoxia and cobalt: Role of hypoxia responsive element / A. Minchenko, J. Caro // *Molecular and Cellular Biochemistry.* – 2000. – Vol. 208. – № 1. – P. 53-62.

191. Ministerio da Saude, Instituto Nacional de Cancer: Cancer da cavidade oral. // In: Estimativa: Incidencia de Cancer no Brasil. Rio de Janeiro. Instituto Nacional de Cancer. – 2012. – P. 40-41.

192. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays / T. Mosmann // Immunol. Methods. – 1983. – Vol. 65. – № 1-2. – P. 55-63.

193. Motohira H. Hypoxia and reoxygenation augment bone-resorbing factor production from human periodontal ligament cells / H. Motohira, J. Hayashi, J. Tatsumi [et al.] // J. Periodontol. – 2007. – Vol. 78. – №9. – P. 1803-1809.

194. Mouriaux F. Increased HIF-1 α Expression Correlates With Cell Proliferation and Vascular Markers CD31 and VEGF-A in Uveal Melanoma / F. Mouriaux, F. Sanschagrín, C. Diorio [et al.] // Investigative Ophthalmology & Visual Science. – 2014. – Vol.55. – P. 1277-1283.

195. Mühlemann H. R. Psychological and chemical mediators of gingival health / H. R. Mühlemann // J. Prev. Dent. – 1977. – Vol. 4. – P. 6-11.

196. Ng K. T. Expression of hypoxia-inducible factor-1 α in human periodontal tissue / K. T. Ng, J. P. Li, K. M. Ng [et al.] // J. Periodontol. – 2011. – Vol. 82. – №1. – P. 136-141.

197. Noguchi K. Analysis of vascular distribution and growth factors in human gingival tissue associated with periodontal probing depth / K. Noguchi, Y. Miwa, M. Sunohara, I. Sato // Okajimas Folia Anat Jpn. – 2011. – Vol. 88. – №2 – P. 75-83.

198. Okumura C.Y.M. A new pharmacological agent (AKB-4924) stabilizes hypoxia inducible factor-1 (HIF-1) and increases skin innate defenses against bacterial infection / C.Y.M. Okumura, A. Hollands, D. N. Tran, J. Olson, S. Dahesh, M. von Kockritz-Blickwede [et al.] // J. Mol. Med. – 2012. – Vol. 90. – P. 1079-1089.

199. Park H. J. Hypoxia inducible factor-1 α directly induces the expression of receptor activator of nuclear factor- κ B ligand in periodontal ligament fibroblasts / H. J. Park, K. H. Baek, H. L. Lee [et al.] // Mol. Cells. – 2011. – Vol. 31. – №6. – P. 573-578.

200. Parma Č. Parodontopathie.– Leipzig. – 1960.– P. 203.

201. Pugh C. W. Regulation of angiogenesis by hypoxia: role of the HIF system / C. W. Pugh, P. J. Ratcliffe // *Nat. Med.* – 2003. – Vol. 9. – P. 677-684.
202. Pumklin J. Hypoxia enhances the effect of lipopolysaccharide-stimulated IL-1 β expression in human periodontal ligament cells. / J. Pumklin, K. Bhalang, P. Pavasant. // *Odontology.* – 2016. – Vol. 104. – № 3. – P. 338-346.
203. Rath S. Cobalt chloride-mediated protein kinase C α (PKC α) phosphorylation induces hypoxia-inducible factor 1 α (HIF1 α) in the nucleus of gastric cancer cell / S. Rath, A. Anand, N. Ghosh, L. Das, S. B. Kokate, P. Dixit, S. Majhi [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2016. – Vol. 471. – № 1. – P. 205-212.
204. Raur B. H. Prolyl hydroxylases as regulators of cell metabolism / B. H. Raur, V. Durar, E. Gottlieb // *Biochemical Society Transactions.* – 2009. – Vol. 37. – P. 291-294.
205. Rey S. Hypoxia-inducible factor-1-dependent mechanisms of vascularization and vascular remodeling. / S. Rey, G. L Semenza // *Cardiovascular research.* – 2010. – Vol. 86. – № 2. – P. 236-242.
206. Rhim T. Hypoxia as a target for tissue specific gene therapy. / T. Rhim, D. Y. Lee, M. Lee // *J Control Release.* – 2013. – Vol. 172. – № 2. – P. 484-494.
207. Roth K. J. Role of Hypoxia-Inducible Factors in the Development of Liver Fibrosis. / K. J. Roth, B. L. Copple // *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* – 2015. – Vol. 1. – № 6. – P. 589-597.
208. Ruan K. Role of hypoxia in the hallmarks of human cancer / K. Ruan, G. Song, G. Ouyang // *J Cell Biochem.* – 2009. – Vol. 107. – P. 1053-1062.
209. Saxer U. P. Motivation und aufklarung / U. P. Saxer, H. R. Mühlemann // *Schweiz. Monatsscr. Zahnheilk.* – 1975. – Vol. 85. – P. 905.
210. Schour I. Survey of gingival disease using PMA Index / I. Schour, M. Massler // *J. Dent. Res.* – 1948. – Vol. 27. – P. 733-735.
211. Semenza G. L. Life with oxygen / G. L. Semenza // *Science.* – 2007. – Vol. 318. – P. 62-64.
212. Semenza G. L. HIF-1 and human disease: one highly involved factor / G. L. Semenza // *Genes & development.* – 2000. – Vol. 14. – № 16. – P. 1983-1991.

213. Semenza G. L. HIF-1 mediates metabolic responses to intratumoral hypoxia and oncogenic mutations / G. L. Semenza // *J Clin Invest.* – 2013. – Vol. 123. – P. 3664-3671.

214. Semenza G. L. Hypoxia response elements in the aldolase A, enolase 1 and lactate dehydrogenase A gene promoters contain essential binding sites for HIF-1 / G. L. Semenza, B. H. Jiang, S. W. Leung [et al.] // *The Journal of Biological Chemistry.* –1996. – Vol. 27. – № 51. – P. 32529–32537.

215. Semenza G. L. Hypoxia-inducible factors: coupling glucose metabolism and redox regulation with induction of the breast cancer stem cell phenotype / G. L. Semenza // *EMBO J.* – 2017. – Vol. 36. – P. 252-259.

216. Semenza G. L. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine / G. L. Semenza // *Cell.* – 2012. – Vol. 148. – № 3. – P. 399-408.

217. Shimoda L. A. HIF and the Lung. Role of Hypoxia-inducible Factors in Pulmonary Development and Disease / L. A. Shimoda, G. L. Semenza // *Am J Respir Crit Care Med.* –2011. – Vol 183. – P. 152-156.

218. Song L. P. Hypoxia-inducible factor-1 α -induced differentiation of myeloid leukemic cells is its transcriptional activity independent / L. P. Song, J. Zhang, S. F. Wu [et al.] // *Oncogene.* – 2008. – Vol. 27. – P. 519-527.

219. Song Z. C. Hypoxia induces apoptosis and autophagic cell death in human periodontal ligament cells through HIF-1 α pathway / Z. C. Song, W. Zhou, R. Shu, J. Ni // *Cell Prolif.* – 2012. – Vol. 45. – № 3. – P. 239-248.

220. Takedachi M. Hypoxia-inducible factor-1 α inhibits interleukin-6 and -8 production in gingival epithelial cells during hypoxia. / M. Takedachi, M. Iyama, K. Sawada, K. Mori, S. Yamamoto, C. Morimoto, M. Yanagita, S. Murakami // *J Periodontal Res.* – 2017. – Vol. 52. –№ 1. – P. 127-134.

221. Tanaka T. Increased expression of PHD3 represses the HIF-1 signaling pathway and contributes to poor neovascularization in pancreatic ductal adenocarcinoma / T. Tanaka, T. S. Li, Y. Urata, S. Goto, Y. Ono, M. Kawakatsu, H. Matsushima [et al.] // *J Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 50. – № 9. – P. 975-983.

222. Tiupka T. I. Role of violations prooxidant-antioxidant homeostasis in the pathogenesis of experimental periodontitis in rats / T. I. Tiupka, A. O. Minaeva, A. O. Labunec, W. Zukow // Journal of Education, Health and Sport. – 2016. – Vol. 6. – № 1. – P. 341-348.

223. Tsuzuki T. Effects of the hypoxia-inducible factor-1 inhibitor echinomycin on vascular endothelial growth factor production and apoptosis in human ectopic endometriotic stromal cells. / T. Tsuzuki, H. Okada, H. Shindoh, K. Shimoi, A. Nishigaki, H. Kanzaki // Gynecol Endocrinol. – 2016. – Vol. 32. – № 4. – P. 323-328.

224. Vasconcelos R. C. Immunoexpression of HIF-1 α and VEGF in Periodontal Disease and Healthy Gingival Tissues. / R. C. Vasconcelos, Ade L Costa, R. de A. Freitas, B. A. Bezerra, B. R. Santos, L. P. Pinto, B. C. Gurgel. // Braz Dent J. – 2016. – Vol. 27. – № 2. – P. 117-122.

225. Visser L. The use of p-nitrophenyl-N-test-butyl-oxycarbonyl-l-alaninate as substrate for elastase / L. Visser, E. R. Blout // Biochem. Of biophys. Acta. – 1972. – Vol. 268. – № 1. – P. 275-280.

226. Volovik I. A. Periodontoprotective and cariesprophylactic effects of Cytoflavin and Quertulin in rats with siderotic anemia / I. A. Volovik, A. V. Borisenko, A. P. Levitsky // Journal of Education, Health and Sport (formerly Journal of Health Sciences). – 2017. – Vol. 7. – № 8. – P. 813-822.

227. Voronov I. VEGF-A expression in osteoclasts is regulated by NF-kappaB induction of HIF-1 α / I. Voronov, D. P. Trebec-Reynolds, J. N. Heersche, M. F. Manolson // J Cell Biochem. – 2010. – Vol. 110. – № 2. – P. 343-351.

228. Wang B. Effects of interleukin-18 and hypoxia-inducible factor-1 α in serum and gingival tissues of rat model with periodontitis exposed to chronic intermittent hypoxia. / B. Wang, X. Wang // Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. – 2015. – Vol. 33. – № 4. – P. 383-387.

229. Wang G. L. Purification and characterization of hypoxia-inducible factor 1 / G. L. Wang, G. L. Semenza // Journal of Biological Chemistry. – 1995. – Vol. 270. – № 3. – P. 1230-1237.

230. Watanabe T. Hypoxia-inducible factor-1 α is required for transforming growth factor- β 1-induced type I collagen, periostin and α -smooth muscle actin expression in human periodontal ligament cells. / T. Watanabe, A. Yasue, E. Tanaka // Arch Oral Biol. – 2014. – Vol. 59. – № 6. – P. 595-600.

231. Watanabe T. Inhibition of transforming growth factor β 1/Smad3 signaling decreases hypoxia-inducible factor-1 α protein stability by inducing prolyl hydroxylase 2 expression in human periodontal ligament cells / T. Watanabe, A. Yasue, E. Tanaka // J Periodontol. – 2013. – Vol. 84. – № 9. – P. 1346-1352.

232. Xiao Z. Hypoxia-regulated human periodontal ligament cells via Wnt/ β -catenin signaling pathway. / Z. Xiao, Y. Han, Y. Zhang, X. Zhang. // Medicine (Baltimore). – 2017. – Vol. 96. – № 16. – P. 6562.

233. Yu X. J. Effect of hypoxia on the expression of RANKL/OPG in human periodontal ligament cells in vitro / X. J. Yu, C. J. Xiao, Y. M. Du, S. Liu, Y. Du, S. Li // Int J Clin Exp Pathol. – 2015. – Vol. 8. – № 10. – P. 12929-12935.

234. Zygogianni A. G. Oral squamous cell cancer: early detection and the role of alcohol and smoking / A. G. Zygogianni, G. Kyrgias, P. Karakitsos, A. Psyrris, J. Kouvaris, N. Kelekis, V. Kouloulis // Head Neck Oncol. – 2011. – Vol. 3. - № 2.

235. CFX96 Touch™, CFX96 Touch Deep Well™, CFX Connect™, and CFX384 Touch™ Real-Time PCR Detection Systems. Instruction Manual. URL: <http://www.bio-rad.com/webroot/web/pdf/lsr/literature/10021337.pdf>